



National Library  
of Canada

Bibliothèque nationale  
du Canada

Canadian Theses Service

Services des thèses canadiennes

Ottawa, Canada  
K1A 0N4

## CANADIAN THESES

## THÈSES CANADIENNES

### 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 an inferior 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.

**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 qualité inférieure.

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.

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

Anatomie et physiologie comparées des substrats  
mésencéphaliques et hypothalamiques du renforcement  
et de l'exploration chez le rat

Thèse présentée à l'École des Études Supérieures et de la recherche en  
vue de l'obtention d'un doctorat en Psychologie (Phd).

par

André Durivage

Ottawa, 1985

Permission has been granted to the National Library of Canada to microfilm this thesis and to lend or sell copies of the film.

The author (copyright owner) has reserved other publication rights, and neither the thesis nor extensive extracts from it may be printed or otherwise reproduced without his/her written permission.

L'autorisation a été accordée à la Bibliothèque nationale du Canada de microfilmer cette thèse et de prêter ou de vendre des exemplaires du film.

L'auteur (titulaire du droit d'auteur) se réserve les autres droits de publication; ni la thèse ni de longs extraits de celle-ci ne doivent être imprimés, ou autrement reproduits sans son autorisation écrite.

ISBN 0-315-33306-5



UNIVERSITÉ D'OTTAWA  
UNIVERSITY OF OTTAWA

Je dédie cette thèse à toutes  
les personnes importantes dans ma  
vie. Anne, Bernard, Thérèse,  
Rose-Aimée, ma famille et mes  
amis.

## Table des matières

Chapitre		page
	Remerciements.....	i
	Résumé.....	ii
	Liste des figures.....	iv
	Liste des tableaux.....	ii
1	1. Comportement d'exploration.....	1
	2. Théories relatives au comportement d'exploration.....	3
	a) Théorie de la satiété.....	2
	b) Théorie du besoin d'exploration.....	5
	c) Théorie de l'éveil optimal.....	7
	3. Relations entre exploration et auto-stimulation.....	16
2	1. Etudes d'enregistrement unitaire.....	21
	a) Cellules uniques.....	21
	b) Enregistrement unitaire.....	26
	2. Stimulation d'une population et méthode comportementale..	28
	a) Mesure directe.....	28
	b) Méthode de la compensation des paramètres.....	33
	c) Technique de collision.....	48
	d) Courbes Intensité/Période.....	54

3	1. Méthode.....	57
	a) Sujets.....	57
	b) Techniques opératoires.....	57
	1. Electrodes.....	57
	2. Chirurgie.....	58
	3. Coordonnées stéréotaxiques.....	62
	c) Technique de stimulation.....	63
	1. Appareillage.....	63
	2. Modalités de stimulation.....	64
	3. Paramètres de stimulation.....	65
	d) Procédure expérimentale.....	65
	1. Présence d'auto-stimulation.....	65
	2. Phase d'entraînement.....	66
	3. Détermination du comportement d'exploration..	66
	4. Cycles d'excitabilité.....	67
	a) Auto-stimulation.....	67
	b) Exploration.....	69
	5. Calcul de l'efficacité.....	71
	6. Contrôle histologique.....	72
	2. Résultats et discussion.....	73
	a) Condition $C = T$ .....	73
	b) Comparaison $C = T$ vs. $C > T$ .....	94



1. Méthode.....	134
a) Sujets.....	134
b) Techniques opératoires.....	134
1. Electrodes.....	134
2. Chirurgie.....	135
3. Coordonnées stéréotaxiques.....	135
c) Technique de stimulation.....	135
1. Appareillage.....	135
2. Modalités de stimulation.....	135
3. Paramètres de stimulation.....	135
d) Procédure expérimentale.....	136
1. Présence d'auto-stimulation.....	136
2. Phase d'entraînement.....	137
3. Détermination du comportement d'exploration..	137
4. Tests de collision.....	138
a) Auto-stimulation.....	140
b) Exploration.....	141
5. Calcul de l'efficacité.....	142
6. Contrôle histologique.....	142
2. Résultats et discussion.....	143
a) Histologie.....	143
b) Collision en ASIC mais non en exploration.....	164
c) Absence d'exploration au mésencéphale.....	173
d) Collision en exploration mais non en ASIC.....	179
e) Absence de collision en ASIC et en exploration.....	183
f) Discussion générale.....	187

1. Méthode.....	193
a) Sujets.....	193
b) Techniques opératoires.....	193
1. Electrodes.....	193
2. Chirurgie.....	193
3. Coordonnées stéréotaxiques.....	194
c) Technique de stimulation.....	194
1. Appareillage.....	194
2. Modalités de stimulation.....	194
3. Paramètres de stimulation.....	194
d) Procédure expérimentale.....	195
1. Détermination de la présence d'ASIC.....	195
2. Phase d'entraînement.....	196
3. Détermination du comportement d'exploration..	196
4. Courbes Intensité/Nombre de pulsions.....	196
a) Auto-stimulation.....	196
b) Exploration.....	198
5. Contrôle histologique.....	199
2. Résultats et discussion.....	199
a) Histologie.....	199
b) Courbes Intensité/(I/N).....	202
1. Auto-stimulation.....	202
2. Exploration.....	218
3. Détermination avec plusieurs critères.....	228

Chapitre

page

Discussion générale..... 245

Bibliographie..... 253

## Remerciements

Je tiens à remercier mon maître, Thérès, sans qui cette thèse aurait été impossible. Sa disponibilité, son ouverture d'esprit, sa rigueur intellectuelle et son amitié ont été à la base du travail que j'ai accompli. Pour m'avoir enseigné à utiliser mon potentiel de façon critique et constructive, MERCI mille fois Thérès.

Je voudrais aussi remercier Anne pour son amour, sa compréhension, son support et pour toute l'aide qu'elle m'a apportée, y compris la tâche ingrate de dactylographier cette thèse. Je me dois aussi de remercier tout spécialement mes parents Bernard et Thérèse pour m'avoir encouragé et appuyé psychologiquement et financièrement dans les moments difficiles. Je dois aussi beaucoup à ma famille, mes amis et Tapis Suprême.

Finalement je tiens à remercier Pierre-Paul Rompré, Alain Gratton, Daniel Coulombe, Georges Fouriezos et Catherine Bielajew pour m'avoir à maintes reprises donné de leur temps, de leur connaissance et de leur expérience. A vous tous et à Dieu qui m'a gardé en vie et m'a donné le courage d'accomplir ce travail, MERCI.

## Résumé

Anatomie et physiologie comparées des substrats  
mésencéphaliques et hypothalamiques du renforcement  
et de l'exploration chez le rat

par

André Durivage

L'objectif du présent travail consistait à comparer de façon physiologique et anatomique les fibres nerveuses du faisceau médian télencéphalique du rat supportant les comportements d'auto-stimulation intracérébrale et d'exploration. Dans une première expérience, nous avons évalué le cycle d'excitabilité des fibres nerveuses dont la stimulation induit l'apparition simultanée de ces deux comportements. Les résultats ont permis de formuler les conclusions suivantes:

1. Les fibres les plus excitables supportant l'auto-stimulation constituent deux populations ayant respectivement des périodes réfractaires absolues de 0.35 et 0.55 msec.
2. Par contre, les fibres les plus excitables du comportement d'exploration semblent homogènes et présentent une période réfractaire absolue de 0.55 msec.
3. Sur le plan méthodologique, la mise en évidence des différences mentionnées n'est possible qu'après réduction de la sommation latente résiduelle par utilisation de pulsions d'intensité inégales.

Dans une deuxième expérience, nous avons tenté une dissociation

anatomique des fibres d'auto-stimulation et d'exploration par l'utilisation de la version comportementale du test de collision. Les résultats obtenus à l'aide de cette procédure ont permis de formuler les conclusions suivantes :

1. Les fibres de ces deux comportements peuvent être dissociées sur la base de leur parcours entre l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale.
2. Sur le plan technique, l'utilisation des électrode mobiles, augmente la probabilité d'obtenir un effet de collision.

Dans une troisième expérience, nous avons étudié la distribution géométrique des populations de fibres d'auto-stimulation et d'exploration à l'aide de la technique de compensation entre l'intensité et le nombre de pulsions. Les résultats obtenus ont permis de tirer les conclusions suivantes :

1. Le choix arbitraire du critère comportemental affecte l'angle des courbes  $I/(1/N)$  sans affecter leur forme.
2. La technique de compensation des paramètres n'a pas permis de dissocier l'auto-stimulation de l'exploration sur la base de la distribution géométrique de leur substrat respectif.

Compte tenu des données obtenues pour le test de collision et de périodes réfractaires, nous avons conclu que l'auto-stimulation et l'exploration induites au moyen d'une même électrode sont dûs à l'activation directe d'éléments nerveux différents.

Figure		page
1	Courbe reliant les systèmes de renforcement et d'aversion telle que proposée par Berlyne (1967).	13
2	Courbe de Wundt reliant l'intensité des stimuli à leur valeur renforçante ou aversive.	15
3	Variation du seuil de naissance du potentiel d'action en fonction du temps.	25
4	Représentation d'une salve de pulsions dans laquelle sont contenues des paires de pulsions C-T.	31
5	Représentation du champ d'action du courant autour d'une électrode.	35
6	Courbes reliant l'intensité du comportement au nombre de pulsions contenues dans une salve à différents intervalles C-T ainsi qu'aux conditions SP et DF.	39
7	Courbe type reliant l'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T.	43

8	Relation entre la façon dont les électrodes de stimulation sont alignées par rapport au faisceau de fibres et les patrons de collision produits.	51
9	Photographie d'un rat anesthésié et installé sur un appareil stéréotaxique.	61
10	Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation pour les sujets 805, 844, 853 et 854 au niveau mésencéphalique.	75
11	Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation pour les sujets 758, 803 et 805 au niveau diencéphalique	77
12	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 750 à la condition $C = T$ .	79
13	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 758 à la condition $C = T$ .	81
14	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 803 à la condition $C = T$ .	83

- 15 Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique sujet 805 à la condition  $C = T$ . 85
- 16 Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique sujet 853 à la condition  $C = T$ . 87
- 17 Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique sujet 854 à la condition  $C = T$ . 89
- 18 Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour la moyenne des sites diencéphaliques à la condition  $C = T$ . 91
- 19 Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour la moyenne des sites mésencéphaliques à la condition  $C = T$ . 93
- 20 Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 750 à la condition  $C > T$ . 97

21	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 758 à la condition $C > T$ .	99
22	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 803 à la condition $C > T$ .	101
23	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site diencéphalique du sujet 805 à la condition $C > T$ .	103
24	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique du sujet 805 à la condition $C > T$ .	105
25	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique du sujet 844 à la condition $C > T$ .	107
26	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique du sujet 853 à la condition $C > T$ .	109

27	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour le site mésencéphalique sujet 854 à la condition $C > T$ .	111
28	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour la moyenne des sites diencéphaliques à la condition $C > T$ .	113
29	Courbe d'efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour la moyenne des sites mésencéphaliques à la condition $C > T$ .	115
30	Efficacité relative des pulsions T en fonction des intervalles C-T pour deux populations de fibres différentes.	127
31	Variations du facteur de progression de E% en fonction des intervalles C-T pour les quatre sujets testés au niveau de l'Aire Tegmentale Ventrale.	130c
32	Variations du facteur de progression de E% en fonction des intervalles C-T pour les quatre sujets testés au niveau de l'Hypothalamus Latéral.	130e
33	Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation pour les sujets 717 (site 2), 750, 756, 758, 803, 804 et 805.	145

- 34 Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions 147  
en fonction des intervalles C-T pour le sujet 750 testé  
avec la procédure de collision.
- 35 Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions 149  
en fonction des intervalles C-T pour le sujet 717 (site 2)  
testé avec la procédure de collision.
- 36 Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions 151  
en fonction des intervalles C-T pour le sujet 805 testé  
avec la procédure de collision.
- 37 Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions 153  
en fonction des intervalles C-T pour le sujet 804 testé  
avec la procédure de collision.
- 38 Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions 155  
en fonction des intervalles C-T pour le sujet 756 testé  
avec la procédure de collision.
- 39 Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions 157  
en fonction des intervalles C-T pour le sujet 803 testé  
avec la procédure de collision.

40	Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction des intervalles C-T pour le sujet 758 testé avec la procédure de collision.	159
41	Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction des intervalles C-T pour le sujet 717 (site 1) testé avec la procédure de collision.	161
42	Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction des intervalles C-T pour les sujets 750, 804, 805, 750, 756 et 803 testés avec la procédure de collision.	163
43	Représentation hypothétique d'une collision impliquant trois types différents de fibres nerveuses.	169
44	Courbes Fréquence/Comportement pour le site ésencéphalique du sujet 804.	177
45	Alignement des électrodes de stimulation grâce au mouvement dorso-ventral d'une électrode mobile	185
46	Exemple d'une disposition de neurones dans un faisceau de fibres.	189

47	Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation pour les sujets 590, 593 et 601 au niveau mésencéphalique et diencéphalique	201
48	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site mésencéphalique du sujet 590.	205
49	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site mésencéphalique du sujet 805	207
50	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site mésencéphalique du sujet 853.	209
51	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 590.	211
52	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 593.	213

53	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 601.	215
54	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 750.	217
55	Illustration d'une situation hypothétique où la stimulation d'un neurone à l'aide d'une électrode produit un effet post-synaptique deux fois plus important pour un comportement que pour l'autre.	223
56	Illustration d'une situation hypothétique où la stimulation d'un faisceau de fibres recrute un nombre différents de neurones selon l'intensité fixée.	231
57	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 750 testé avec trois critères différents en Autostimulation.	235
58	Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 750 testé avec trois critères différents en Exploration.	237

- 59 Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 601 testé avec trois critères différents en Exploration. 239
- 60 Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 593 testé avec trois critères différents en Exploration. 241
- 61 Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 805 testé avec trois critères différents en Exploration. 243

Tableau		page
I	Réduction des valeurs de sommation latente grâce à l'utilisation de la condition $C > T$ .	119
II	Période réfractaire absolue estimée pour chacun des sujets à la condition $C = T$ et $C > T$ .	123
III	Vitesse de conduction des fibres les plus rapides impliquées dans le phénomène de collision pour les sujets 717 (site 2), 750, 756, 804 et 805.	181
IV	Résultats de l'analyse de variance pour les sujets 590, 805, 853, 593, 601 et 750 testés avec la procédure de compensation des paramètres entre la fréquence et l'intensité	237

1. Comportement d'exploration

Le comportement d'exploration peut généralement être défini comme étant toute séquence comportementale destinée à familiariser l'animal avec son environnement. Cette séquence peut prendre des formes plus ou moins complexes, allant d'une simple réponse d'orientation à une activité locomotrice incluant un ou plusieurs contacts avec les objets environnants.

Le comportement d'exploration se retrouve chez la plupart des espèces, de l'insecte (Prokopy & Roitberg 1984; Franess & Fletcher 1983) jusqu'à l'homme et constitue donc un élément essentiel dans l'éventail comportemental d'un animal. La forme que peut prendre ce comportement varie cependant énormément d'une espèce à l'autre. En fait, il existe une corrélation positive entre la complexité du comportement d'exploration chez une espèce et la situation de cette dernière sur l'échelle phylogénétique (Glickman & Srogas 1966).

Les comportements exploratoires les plus complexes se retrouvent chez les primates. Ainsi, chez les babouins et les macaques, soient les espèces présentant le plus de réactions face à un stimulus nouveau, on observait une variété de comportements. Ordinairement, la réponse exploratoire incluait une approche de l'objet suivie d'une manipulation intense incluant des séquences de frottement, de poussement ou de roulement destinées à informer le sujet sur les propriétés de l'objet (Glickman & Srogas 1966). Ce type de réaction était accompagné d'une inspection visuelle intense chez toutes les espèces de

primates étudiées. La complexité des manipulations effectuées variait cependant énormément entre les différentes espèces de primates allant de très faibles (singes colobus) à très fortes (babouins et macaques). Malgré ces différences, toutes les espèces de primates ont démontré une activité exploratoire statistiquement plus élevée que toute autre espèce animale étudiée.

Chez les carnivores, la réponse exploratoire fut très uniforme. Celle-ci était généralement très vigoureuse et prenait souvent l'aspect d'un jeu. Les comportements impliqués comprenaient l'approche du stimulus accompagnée de reniflements, de mordillements de l'objet ainsi que d'une utilisation des membres antérieurs afin de déplacer l'objet.

La troisième espèce présentant le plus de réactions exploratoires face à un objet nouveau fut celle des rongeurs. Dans ce cas, le type de réactions observé variait énormément. En général cependant, les réponses incluaient un reniflement et un mordillement de l'objet.

Chez les mammifères primitifs et les reptiles, les réponses d'exploration étaient généralement limitées. Dans les cas où une réaction a été observée, elle était ordinairement composée d'une approche du stimulus suivie d'un contact dans lequel l'animal (crocodile rinoco) mordait l'objet.

Quoique effectuée dans un milieu artificiel (zoo), cette étude de Glickman et Sroges (1966) nous démontre que la réponse exploratoire fait partie de l'éventail comportemental de la plupart des espèces animales. Par contre, la qualité et la quantité des réponses sont en corrélation avec le développement phylogénétique de l'espèce (Glickman & Sroges 1966; Simpson 1958, 1960; Wunschmann 1963). D'autres auteurs ont proposé que le développement

intellectuel et la complexité du système nerveux central étaient un meilleur prédicteur du comportement exploratoire d'une espèce (Berlyne 1960; Wüschmann 1963). Plus spécifiquement, Welker (1961) a proposé que la curiosité était fonction du développement du cortex sensori-moteur. Pour leur part, Glickman et Sroges (1966) considèrent que l'habitat d'une espèce est le meilleur prédicteur de la complexité d'une réponse exploratoire.

Il est probable que chacune de ces dimensions joue un rôle dans le développement d'un comportement exploratoire complexe. L'adaptation d'une espèce à son environnement est en effet dépendante de chacun de ces facteurs.

## 2. Théories relatives au comportement d'exploration

Trois types de théories ont été proposées afin d'expliquer le comportement d'exploration.

### a) Théorie de la satiété

Glanzer (1953) a émis l'hypothèse selon laquelle le comportement d'exploration agit selon le principe de satiété. D'après cette hypothèse, un animal aurait tendance à explorer des objets nouveaux dans son environnement car il possède un taux de satiété très peu élevé pour ceux-ci. En explorant ces objets, la satiété augmente pour finalement atteindre un niveau optimal à partir duquel l'exploration n'est plus nécessaire. Plusieurs études ont ainsi démontré que la tendance à explorer un objet diminuait en fonction de la durée pendant laquelle l'animal était exposé à ce stimulus (Berlyne 1950; Berlyne 1955; Montgomery

1955; Rabedeau 1959; Welker 1956). Ce type de théorie tient aussi compte des résultats de certaines expériences démontrant que les animaux ayant à choisir entre 2 stimuli préfèrent un stimulus nouveau par opposition à un stimulus qui leur est familier (Glanzer 1955; Berlyne 1960). Cette théorie tient aussi compte de données démontrant qu'un animal n'aura tendance à explorer un objet qui lui est familier que dans le cas où il n'aura pas été confronté avec cet objet depuis un laps de temps suffisamment long. Ce phénomène a été largement documenté chez les rats (Berlyne 1955; Montgomery 1952; Montgomery 1955; Blanchard 1970; Premack 1962; Welker 1959), les singes (Butler 1957; Rabedeau 1959) et l'homme (Stang 1975).

Dans une même ligne de pensée, Myers et Miller (1954) ont proposé le concept de la "drive of boredom" selon lequel les animaux auraient tendance à explorer leur environnement dans une situation monotone où le niveau de stimulation est peu élevé. Une telle situation créerait un besoin qui pousserait l'animal à explorer.

Bien que la théorie de la satiété explique un nombre important d'observations, elle fait face à certains problèmes majeurs. Premièrement, plusieurs études ont démontré que lorsque placés dans une situation nouvelle, les animaux tendent à s'approcher d'un objet familier plutôt que d'un objet nouveau (Sheldon 1966; Sheldon 1967; Thompson & Higgins 1958; Bouchard & al. 1974; Montgomery 1955; King & Appelbaum 1974; Welker 1957). Deuxièmement, la réaction qu'on observe habituellement chez un animal placé devant un stimulus nouveau semble plus rapprochée d'une réaction de peur que

d'un comportement d'approche ou d'exploration (Hebb 1946; Montgomery 1955). Berlyne (1967) décrit cette réaction en ces termes :

"Fear is more likely to be in evidence when the novel stimulation is first encountered; an animal is likely to retreat and keep away from novel features or, if it is unable to do so, to remain crouched in a corner."

Troisièmement, aucune base physiologique du comportement d'exploration n'est proposée. Finalement, la théorie de satiété ne tient pas compte des différences observées entre des individus d'une même espèce ou entre individus d'espèces différentes.

Cette théorie ne tient donc compte que de certaines situations très particulières et par conséquent a une faible valeur heuristique.

#### b) La théorie du besoin d'exploration:

Pour Harlow (1953) et Montgomery (1952, 1953a, 1953b), l'exploration est un besoin primaire déclenché par des stimulations externes et indépendant des besoins homéostatiques tels que la faim ou la soif. Selon ces auteurs, plus un stimulus est nouveau, plus il aura tendance à susciter le besoin d'exploration. De plus, en définissant l'exploration comme étant un besoin, cette théorie sous-entend que le comportement exploratoire est un renforcement en

lui-même. En d'autres termes, lorsque l'animal explore, il réduit son besoin d'exploration et, par conséquent, il est renforcé. Harlow (1953) mentionne que

"Monkeys learned to solve a three device mechanical puzzle apparatus for no other reward than the privilege of unassembling it."

La théorie du besoin d'exploration a l'avantage d'expliquer plusieurs données expérimentales relatives au caractère renforçant du comportement d'exploration. Ainsi, cette théorie explique le fait que des animaux placés dans l'obscurité vont apprendre à peser sur un levier afin d'allumer une ampoule pour un court laps de temps (Girdner 1953; Hefferline 1950; Hunvitz 1956; Robinson 1961). De même, certains animaux apprendront une réponse instrumentale afin d'obtenir de faibles changements d'intensité lumineuse ou sonore (Premack & Collier 1962; Russell & Glow 1974; Berlyne 1960; Berlyne et al. 1964; Forgays & Levin 1961; Leaton & al. 1963; Tapp 1969; Berlyne Koenig & Hirota 1966). Finalement, Harlow (1950, 1953) a démontré qu'un singe pouvait apprendre à construire un puzzle afin d'avoir accès à la vue d'un train électrique en marche. De plus, dans chacune de ces études, les animaux n'ont démontré un phénomène d'habituation qu'à long terme, certains démontrant même une absence d'habituation (Butler & Alexander 1955; Eisenberger 1972).

La théorie du besoin d'exploration est donc plus générale et tient compte de plus de phénomènes que la théorie de la satiété. Elle présente toutefois plusieurs lacunes. Ainsi, de la même façon qu'avec la théorie de la satiété, elle ne tient pas compte des résultats démontrant que les animaux préfèrent les

stimuli familiers aux stimuli nouveaux. Elle ne tient pas compte non plus des réactions de peur observées chez un animal lors d'une exposition à un stimulus nouveau. De plus, le concept du besoin est mal défini et pêche par une absence de fondements physiologiques. Finalement, les différences inter-espèces et inter-individuelles sont négligées.

c) Théorie de l'éveil optimal:

En réaction aux théories de satiété et de besoin d'exploration, Berlyne (1960, 1967) a exposé la théorie de l'éveil optimal. D'après cet auteur, le comportement d'exploration peut être classifié en deux catégories. Dans un premier temps, un organisme peut explorer dans le but d'obtenir des informations précises sur des stimuli présents dans son environnement. Berlyne (1967) décrit ce type de comportement de la façon suivante:

"When an animal is disturbed by a lack of information, and thus left a prey to uncertainty and conflict, it is likely to resort to what we may call specific exploratory responses. These supply or intensify stimulation from particular sources - sources that can supply the "precise information the animal misses."

Dans un deuxième temps, un organisme peut explorer son environnement dans le simple but de stimuler ses sens ou de briser la monotonie de l'environnement.

Berlyne (1967) décrit ce second type de réaction de la façon suivante:

"An animal seeks out stimulation, regardless of source or content, that offers something like an optimum amount of novelty, surprisingness, complexity, change, or variety. For this kind of behavior the term diversive exploration has been proposed."

Dans ces deux cas l'exploration agit comme un moyen par lequel le système nerveux central entre en communication avec l'environnement. A tout moment un organisme fait face à une multitude de stimuli qui le bombardent. Pour agir de façon adaptée, le système nerveux central doit donc être capable de faire une sélection entre ce qui est et ce qui n'est pas important pour la survie de l'animal. L'exploration sélective est importante dans le cas où les informations nécessaires à une prise de décision adéquate sont absentes. Par contre, l'exploration diffuse agirait plutôt comme un moyen par lequel le système nerveux central garde un niveau de fonctionnement et d'efficacité optimaux. En effet, il a été démontré (Bexton & al. 1954; Kubzonski 1961) qu'un organisme soumis à un environnement monotone ou non-stimulant pour une longue période de temps subit une perte d'efficacité au niveau de plusieurs fonctions psychologiques. Dans ce dernier cas, l'exploration diffuse agirait comme palliatif en stimulant le système nerveux central. Selon ces données,

l'exploration sélective ou diffuse serait essentielle au fonctionnement optimal du système nerveux central. En fait, pour Berlyne, ces deux types de comportement auraient l'objectif commun de faire en sorte que le système nerveux central atteigne un tonus d'éveil optimal. Berlyne (1960) décrit cette situation à l'aide des 3 hypothèses suivantes:

-For an individual organism at a particular time, there will be an optimal influx of arousal potential.

-Arousal potential that deviates in either an upward or downward direction from this optimum will be drive inducing or aversive.

-The organism will thus strive to keep arousal potential near its optimum which will normally be some distance from both the upper and the lower extreme.

On note, d'après cette approche, que l'exploration est associée à une dimension aversive ou renforçante dépendant du niveau d'éveil optimal. Développant plus avant cette proposition, Berlyne (1967) note qu'une augmentation du tonus d'éveil a pour conséquence de provoquer un état renforçant qui augmente jusqu'à un niveau asymptotique. Parallèlement, une augmentation du tonus d'éveil provoque aussi un état aversif augmentant jusqu'à une valeur asymptotique. Dans ce dernier cas cependant, le seuil de l'état aversif est plus élevé que celui

de l'état renforçant. La figure 1 illustre, d'après Berlyne, le niveau de renforcement et d'aversion en fonction du tonus d'éveil. Il est intéressant de noter que la valeur hédonique résultante correspond à la courbe de Wundt (1878) (fig. 2) reliant l'intensité d'un stimulus à sa valeur renforçante. Selon Berlyne (1967), les parties du système nerveux central en charge du tonus d'éveil correspondraient à l'hypothalamus et aux aires tegmentales voisines.

En conclusion, la théorie de l'éveil optimal est beaucoup plus satisfaisante que les deux théories présentées précédemment. Premièrement, elle explique les résultats contradictoires obtenus dans les études mettant des animaux dans des situations où ils devaient choisir entre un stimulus nouveau ou familier. Ainsi, dans le cas où un animal a déjà un taux d'éveil élevé, on devrait s'attendre à ce qu'il choisisse un stimulus familier afin de ne pas augmenter son taux d'éveil jusqu'à un niveau aversif. Par contre, dans le cas où un animal a un taux d'éveil peu élevé, on devrait s'attendre à ce qu'il s'approche d'un stimulus nouveau afin d'augmenter son tonus d'éveil jusqu'à une valeur optimale. Deuxièmement, la théorie tient compte des différences inter-espèces et inter-individuelles. Ainsi, une espèce peut avoir un tonus d'éveil optimal différent d'une autre espèce à cause des différences génétiques ou environnementales. Le même raisonnement s'applique pour les différences observées entre les animaux d'une même espèce. Troisièmement, Berlyne met l'emphase sur le rôle joué par l'exploration au niveau du système nerveux central. Ainsi, en insistant sur le fait que le système nerveux central tend à rester à un niveau d'éveil optimal, il donne une validité théorique au concept du besoin d'exploration. Dans cette optique, le comportement d'exploration n'est



Figure 1 : Courbe reliant les systèmes de renforcement et d'aversion telle que proposée par Berlyne (1967).  
La résultante constitue la courbe de Wundt, présentée à la figure 2. Voir le texte pour plus d'explications.

RENFORCEMENT

AVERSION

POTENTIEL D'ÉVEIL

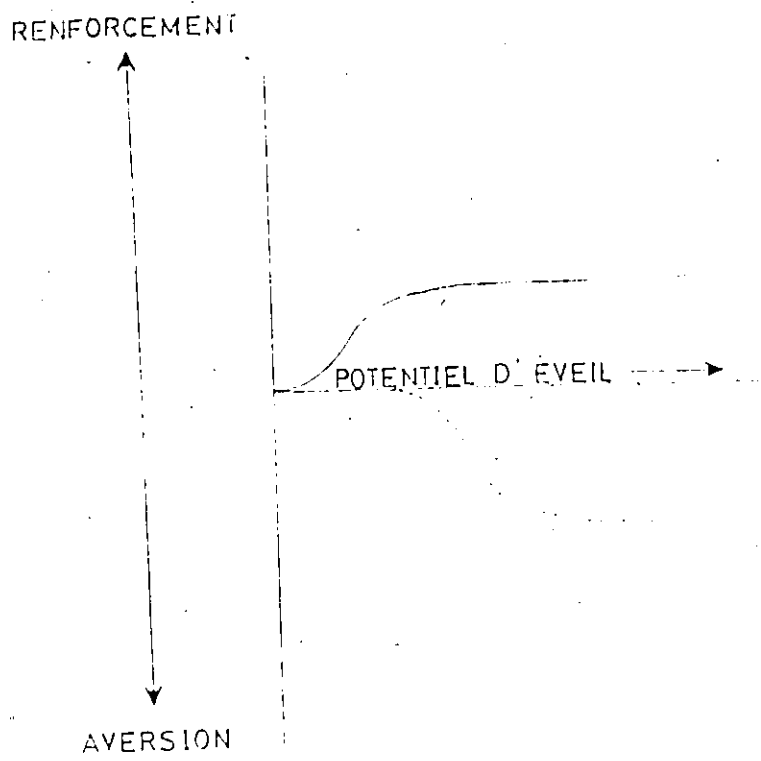
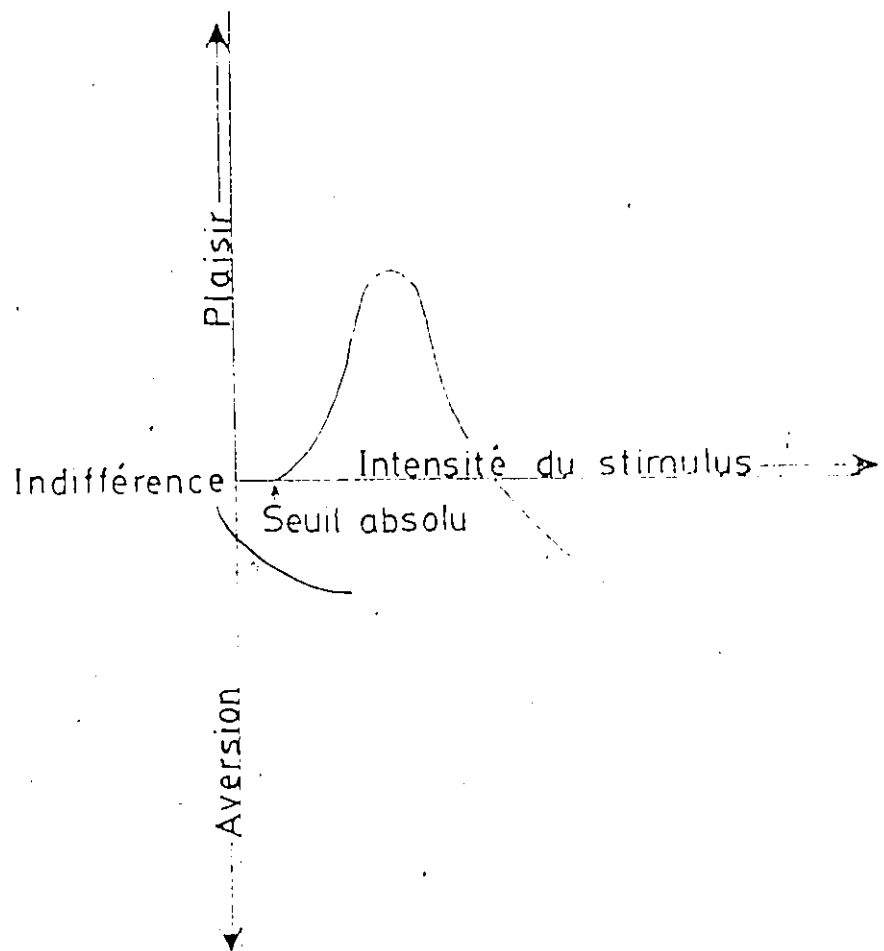


Figure 2 : Courbe de Wundt reliant l'intensité des stimuli  
à leur valeur renforçante ou aversive.



pas un comportement dérivé d'un autre besoin primaire tels que la faim ou la soif. C'est un comportement qui est associé à un besoin primaire au même titre que le comportement alimentaire est associé au besoin créé par la faim. De plus, Berlyne suggère des substrats physiologiques soutenant le comportement d'exploration. Finalement, la théorie de l'éveil optimal explique les résultats démontrant que l'exploration est un comportement renforçant. Elle décrit aussi dans un modèle simple de quelle façon le système d'exploration est relié aux systèmes de renforcement et d'aversion.

### 3. Relations entre l'exploration et l'auto-stimulation

La découverte du phénomène de l'auto-stimulation par Olds et Milner en 1953 a jeté les premières bases physiologiques pour l'étude du renforcement. Pour la première fois, il était démontré que la stimulation de structures nerveuses discrètes pouvait soutenir un comportement instrumental (peser sur un levier) chez l'animal au même titre qu'un renforcement naturel tel que la nourriture ou l'eau. Depuis lors, le comportement d'auto-stimulation a été observé chez plusieurs espèces, allant du poisson (Boyd & Gardner 1962) jusqu'à l'homme (Bishop, Elder & Heath 1963; Bishop & al. 1964).

Si le renforcement (auto-stimulation) et l'exploration sont supportés par un même système de fibres, leur dissociation anatomique, physiologique et pharmacologique devrait être impossible.

Sur le plan anatomique, les études ont démontré qu'il existe une association étroite entre les systèmes supportant l'auto-stimulation et l'exploration. En effet, tant au niveau du raphé, du septum ou plus généralement du faisceau

médian télencéphalique, on observe que le comportement d'auto-stimulation est accompagné de manifestations exploratoires telles que des reniflements intenses et de la locomotion (Valenstein 1964; Kawaguchi 1968; Miliaressis & Le Moal 1976; Christopher & Butter 1968; St-Laurent & Beaugrand 1972; Valenstein & al. 1970; St-Laurent & al. 1973). L'association entre les deux comportements est un fait tellement fort que plusieurs chercheurs considèrent le comportement d'exploration comme étant un excellent prédicteur de l'apparition subséquente de l'auto-stimulation.

Au niveau des manipulations comportementales, il a été observé à maintes reprises que les facteurs affectant l'auto-stimulation affectent aussi le comportement d'exploration. Par exemple, il a été démontré que la privation hydrique (Richards & Leslie 1962) ou alimentaire (Lehrer 1956; File & Day 1972; Hughes & Sevanberg 1970; Richards & Leslie 1962; Zimbardo & Miller 1958; Berlyne 1960; Bolles 1967; Shettleworth 1975) augmentait le comportement d'exploration. Certaines études ont même démontré que la privation alimentaire ou hydrique avait pour effet d'augmenter une réponse instrumentale (e.g. peser sur un levier) destinée à obtenir un changement d'intensité lumineuse ou sonore (Clayton 1958; Tapp 1969; Tapp & al. 1968). La valeur renforçante du changement d'intensité lumineuse variait même de façon positive avec l'augmentation du nombre de jours pendant lesquels l'animal était privé (Tapp & al. 1968). Des résultats similaires ont été obtenus dans le cas de l'auto-stimulation. En effet, un accroissement de la privation alimentaire (Margules & Olds 1962) ou hydrique (Mendelson 1967) augmente la performance en auto-stimulation. Il a été également démontré que les rates femelles

augmentaient de façon substantielle leur niveau de réponse en auto-stimulation pendant la période d'oestrus (Hoebel 1969). De la même façon, Archer (1975) a observé que les rates femelles augmentaient leur niveau d'exploration pendant cette même période.

De leur côté, les données pharmacologiques semblent aussi appuyer l'hypothèse selon laquelle les systèmes de renforcement et d'exploration sont liés. Par exemple, l'administration d'amphétamine chez un animal induit à la fois une augmentation du comportement d'exploration stéréotypé (Holland & Gupta 1967; Leyland & al. 1976; Robbins & Iversen 1973; Randrup & Munbvad 1967; Schell-Krüger & Randrup 1967) et du comportement d'auto-stimulation (Stein 1964). De la même façon, une injection de chlopromazine, qui a un effet inhibiteur sur l'auto-stimulation (Olds & Travis 1960) a aussi un effet inhibiteur sur le comportement d'exploration (File 1973; Silverman 1966; Olds & Travis 1960). Les opiacés tels que la morphine ou la méthadone augmentent le comportement d'exploration (Middaugh & Zemp 1976) ainsi que le comportement d'auto-stimulation (Brockkamp & al. 1979; Brockkamp & al. 1976).

En ce qui a trait aux données physiologiques, on note la même tendance que précédemment, soit une forte similarité entre les réponses des neurones supportant l'auto-stimulation et l'exploration. Par exemple, Kanki & al. (1982) ont comparé à l'aide d'enregistrements intracérébraux unitaires l'activité de certains neurones pendant l'exécution d'un comportement d'auto-stimulation ou d'exploration. Ils ont démontré que si un neurone augmentait son activité pendant l'auto-stimulation, il augmentait aussi son activité pendant le comportement d'exploration. De même, les neurones qui diminuaient leur

activité pendant l'auto-stimulation diminuaient aussi leur activité durant le comportement d'exploration. Pour leur part, Rompré & Miliaressis (1979) ont démontré que les neurones hypothalamiques supportant l'auto-stimulation et l'exploration avaient des périodes réfractaires absolues similaires.

L'ensemble de ces résultats peut laisser l'impression que l'auto-stimulation et l'exploration sont dûs à l'activation d'un seul et même système de fibres nerveuses. Cependant, certaines études vont à l'encontre de cette conclusion. Huston (1971), Christopher & Butter (1968) ainsi que Miliaressis & Le Moal (1976) ont en effet démontré que le seuil d'excitation nécessaire pour obtenir un comportement d'exploration était systématiquement plus bas que celui requis pour obtenir un comportement d'auto-stimulation. Phillips & Valle (1973) ont de plus démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le seuil d'activation nécessaire pour obtenir un comportement d'exploration et celui nécessaire pour obtenir un comportement d'auto-stimulation.

En conclusion, même si plusieurs études semblent suggérer une identité entre les systèmes nerveux supportant l'auto-stimulation et l'exploration, il est toujours possible que ces deux comportements soient en fait induits par deux systèmes anatomiquement voisins mais physiologiquement distincts. Afin de vérifier cette possibilité, nous avons effectué trois études différentes.

Dans la première, une estimation du cycle d'excitabilité des neurones supportant l'auto-stimulation et l'exploration a été effectuée à l'aide de la méthode psycho-physique proposée par Yeomans (1975, 1979).

Dans une seconde étude, nous avons tenté une dissociation anatomique entre les substrats d'auto-stimulation et d'exploration. Dans ce cas, la méthode de "collision" adaptée pour des mesures comportementales par Shizgal & al. (1980) a été employée.

Dans une troisième étude nous avons comparé la configuration géométrique des substrats hypothalamiques et mésencéphaliques d'auto-stimulation et d'exploration. Cette étude a été effectuée à l'aide de la procédure de compensation entre l'intensité et le nombre de pulsions.

Dans le prochain chapitre, nous présenterons certaines des propriétés des fibres nerveuses. Nous présenterons également les diverses techniques permettant d'identifier ces propriétés en mettant l'accent sur celles qui ont été utilisées dans cette présente étude.

## CHAPITRE 2

### Caractéristiques neuronales et méthodes psycho-physique

#### A. Etudes d'enregistrement unitaire

La technique consiste à stimuler l'axone et à enregistrer la réponse antidromique à l'aide d'une micro-électrode d'enregistrement. La technique a permis d'établir que le cycle d'excitabilité d'un neurone possède cinq phases successives. La première est celle correspondant à la dépolarisation locale de la membrane. Cette dépolarisation ne créera pas un potentiel d'action à moins qu'une seconde stimulation ne vienne s'ajouter à l'effet de la première dans un temps suffisamment court (Lucas 1910). La deuxième phase du cycle d'excitabilité est celle qu'on observe lorsque la stimulation initiale (que l'on appelle stimulation conditionnante ou C) est suffisamment intense pour atteindre le seuil d'excitation du neurone. Cette partie correspond à l'inactivation de la conduction du sodium qui suit la dépolarisation de la membrane. Une des caractéristiques de cette phase est qu'il est impossible d'obtenir un deuxième potentiel d'action, et ce peu importe l'intensité donnée par une seconde stimulation appelée "test" ou "T". Cette phase est identifiée comme étant la période réfractaire absolue du neurone. La troisième phase est celle pendant laquelle la conduction de sodium n'est que partiellement inactivée. Dans ce cas, la membrane doit être repolarisée de sorte que les "portes lentes" (slow gates) du cycle de Hodgkin et Huxley soient réouvertes. Ce processus est de nature probabilistique. En fait, chacune des portes peut être soit ouverte ou fermée. Par contre, la proportion des portes ouvertes ou

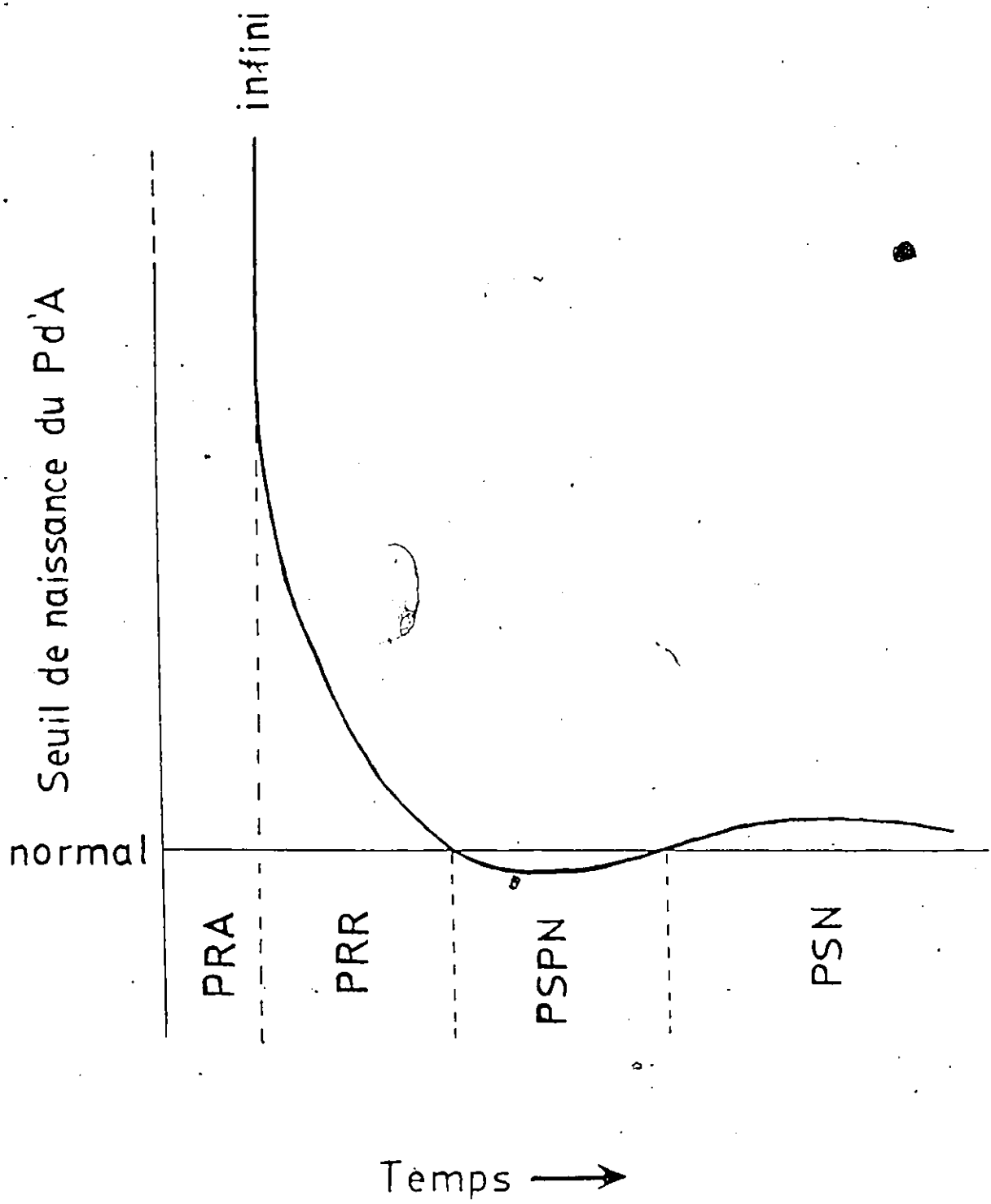
fermées varie en fonction du potentiel membranaire. De plus, un second facteur peut accompagner ce phénomène. On peut en effet parfois observer chez certains types de neurones une augmentation de la conduction du potassium qui a pour conséquence de réduire le niveau d'excitabilité. Par contre, ce phénomène n'est pas universel. En effet, ce ne sont pas tous les neurones qui possèdent des canaux de potassium. C'est le cas par exemple des canaux situés au niveau des noeuds de Ranvier sur les fibres myélinisées des mammifères. Pour ces neurones, l'efflux de potassium se fait de façon passive. Durant ce second processus, il est possible d'obtenir un deuxième potentiel d'action avec une pulsion T mais seulement si l'intensité de celle-ci est plus élevée que celle utilisée pour la pulsion conditionnante. Cette phase est identifiée comme étant la période réfractaire relative. La quatrième phase est celle où le potentiel membranaire tend vers son état initial mais reste néanmoins à un niveau de dépolarisation plus élevé que le potentiel de repos. En conséquence, on dit que le neurone est hyper-excitable. Une pulsion T appliquée pendant cette période nécessite moins de courant (par rapport à la pulsion C initiale) pour induire un deuxième potentiel d'action. Cette phase est appelée la période supernormale.

Enfin, la cinquième phase correspond à une période pendant laquelle la membrane est légèrement est hypo-excitabile, c'est-à-dire qu'une pulsion T appliquée à ce moment nécessite un courant plus élevé (par rapport à la pulsion C) pour obtenir un potentiel d'action. Cette phase est appelée la période sous-normale. La figure #3 représente la séquence des phases mentionnées plus haut.

Ce qu'il y a d'intéressant par rapport à ces différentes périodes, c'est le fait qu'il est possible d'établir une corrélation entre la durée de la période réfractaire absolue d'un neurone et d'autres caractéristiques telles que la vitesse de conduction, le diamètre des fibres, ou le seuil d'excitation. Ainsi, Blair & Erlander (1933) puis Hursch (1939) ont démontré que le diamètre d'une fibre nerveuse est en relation inverse avec la longueur de la période réfractaire absolue chez la grenouille. De même, le seuil d'excitabilité est en relation inverse avec la longueur de la période réfractaire absolue. Finalement, plus le diamètre d'une fibre est grand, plus sa vitesse de conduction sera élevée et plus la période réfractaire absolue sera courte. En fait, Hursch (1939) a rapporté que chez les mammifères la vitesse de conduction (mètres/seconde) est équivalente à environ six à sept fois la grosseur du diamètre d'une fibre en micromètres.

Figure 3 : Variation du seuil de naissance du potentiel

- d'action en fonction du temps. Abréviations : PRA, période réfractaire absolue; PRR, période réfractaire relative; PSPN, période super-normale; PSN, période sous-normale.



Bien que ces études aient été effectuées sur les neurones du système nerveux périphérique, plusieurs études plus récentes ont rapporté que les relations submentionnées tiennent aussi pour le système nerveux central (Kocsis & al. 1979; Swadlow & Waxman.1976; Waxman & Swadlow 1976a et 1976b; Deniau & al. 1978; Rolls 1971; Szabo & Lénard 1974; Kocsis & Vandermaelen 1979).

L'étude du cycle d'excitabilité peut donc être utilisée pour caractériser les substrats nerveux de divers comportements et pour différencier divers comportements sur la base des différences de leurs substrats. Deux approches ont été testées : La première est basée sur l'enregistrement direct de la réaction d'un neurone à la sollicitation électrique. Dans la seconde approche, le comportement d'une population neuronale est indirectement inféré à partir du comportement.

#### b) Enregistrement unitaire.

Selon la première procédure, une électrode de stimulation est descendue dans le cerveau d'un animal jusqu'à ce qu'un site positif (c'est-à-dire supportant le ou les comportements cibles) soit trouvé. Une électrode d'enregistrement est implantée. Le site d'implantation de l'électrode d'enregistrement est ordinairement sélectionné afin de maximiser les chances d'obtenir une réponse. On choisira donc un site que l'on soupçonne être en liaison anatomique avec le site de stimulation. Durant la stimulation, l'électrode d'enregistrement est descendue jusqu'à ce qu'une réponse soit obtenue. Une fois ces conditions remplies, on procède à des tests d'excitabilité selon la méthode du double choc

proposée par Helmholtz en 1854. Dans ce cas, on stimule le site avec des paires de pulsions et on varie l'intervalle séparant les pulsions de chaque paire. La première pulsion de la paire est appelée C ou conditionnante alors que la deuxième pulsion est appelée T ou test. Si l'intervalle C-T est suffisamment grand, les deux pulsions provoqueront chacune un potentiel d'action. Cependant, si on diminue progressivement l'intervalle C-T, on observera que la pulsion T n'est plus capable de provoquer un potentiel d'action. Si une augmentation de l'intensité de la pulsion T réussit à provoquer un potentiel d'action, on conclura que lors de l'application de la pulsion T, le neurone se trouve en état réfractaire relatif. L'impossibilité d'une réponse indique que le neurone est en état réfractaire absolu.

Ce genre de technique nous permet de caractériser le cycle d'excitabilité des neurones situés au site de stimulation, mais n'apporte cependant aucune preuve que les neurones étudiés sont ceux responsables du comportement induit par stimulation. Ainsi, même si les neurones responsables du comportement étudié sont activés par l'électrode de stimulation, il est certain que d'autres neurones non impliqués dans ces comportements sont aussi activés. De plus, dans le cas qui nous intéresse, cette méthode ne pourrait pas dissocier entre l'activité de neurones impliqués dans le comportement d'auto-stimulation ou le comportement d'exploration. En effet, comme il a été mentionné, lorsqu'on obtient un comportement d'auto-stimulation par stimulation d'un site quelconque, on observe aussi simultanément un comportement d'exploration. Comme le site de stimulation est identique pour les deux comportements, on ne pourrait donc pas savoir si les neurones enregistrés sont impliqués dans le comportement d'auto-stimulation, d'exploration ou dans les deux à la fois. Afin

de palier à ces problèmes, une méthode psycho-physique basée sur le comportement a été proposée. Dans ce cas, la stimulation implique un faisceau de fibres supportant le comportement alors que l'enregistrement se fait à partir de mesures comportementales.

## 2. Stimulation d'une population de fibres et méthode comportementale

### a) Mesure directe

En 1964 Deutsch eut l'idée d'appliquer la méthode du double-choc à l'étude du comportement. Dans ce cas cependant, au lieu d'utiliser la réponse neuronale comme variable dépendante, il a proposé d'utiliser le comportement. La méthode consistait à stimuler une structure nerveuse à l'aide d'une série de paires de pulsions (C et T) à divers intervalles C-T (voir figure 4). Selon Deutsch, cette procédure devait donner les résultats suivants:

If the interval between the pulses in each pulse pair is shorter than the refractory period produced by the first pulse, omission of the second pulse in each pair should make no difference to the effectiveness of the stimulus. However, once the second pulse arrives outside this refractory period, there should be a sudden increase in the behavioral effect being measured (e.g. speed of responding).



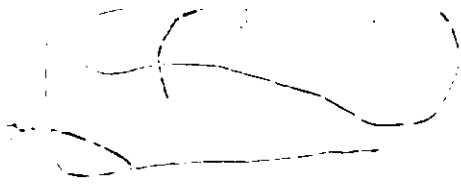
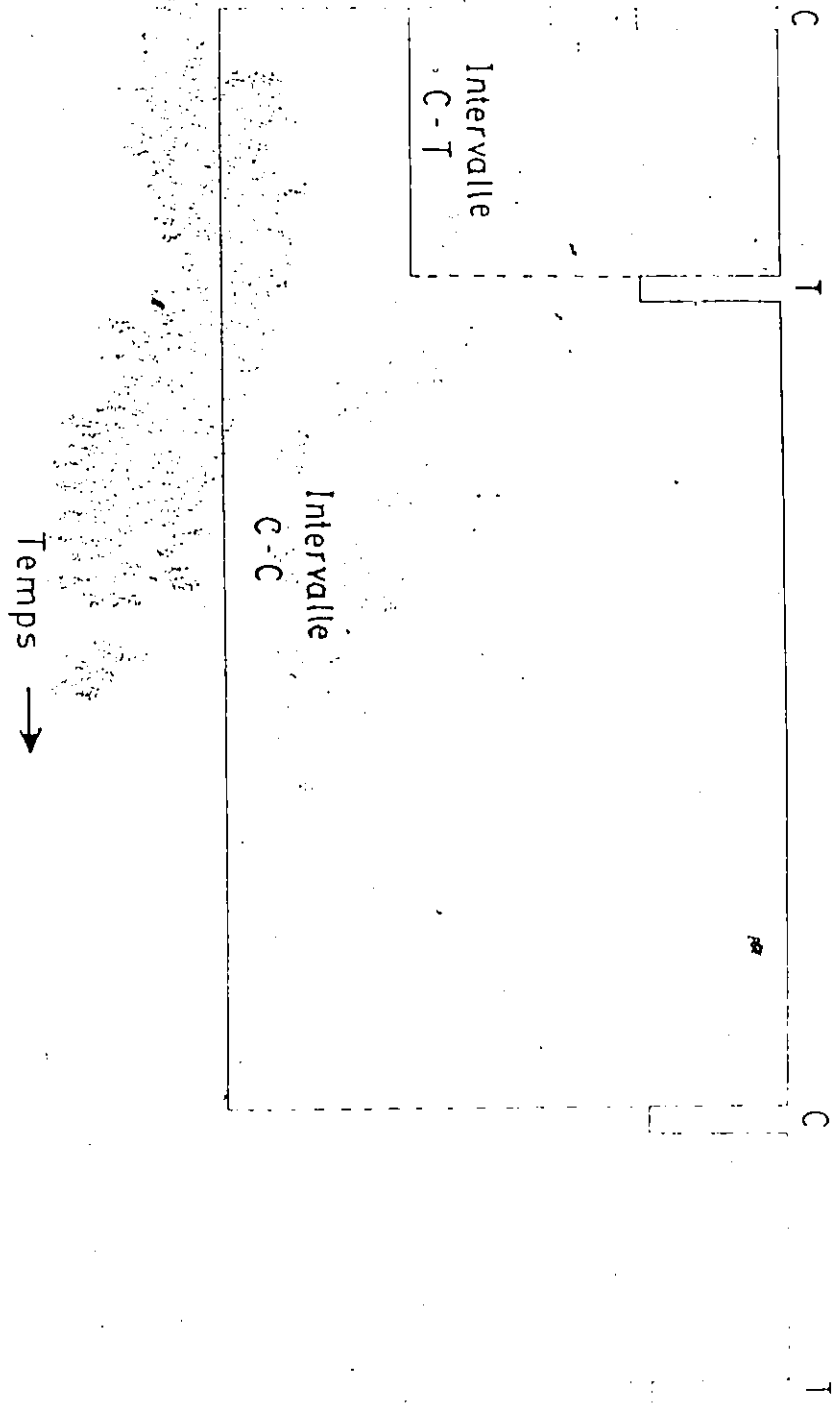


Figure 4 : Représentation d'une salve de pulsions dans laquelle sont contenues des paires de pulsions C-T. L'intervalle entre le début de la pulsion C et le début de la pulsion C suivante est appelé intervalle C-C. L'intervalle entre le début de la pulsion C et le début de la pulsion T suivante est appelé intervalle C-T.



Selon cette technique, si on peut montrer que l'intervalle où cette augmentation comportementale est observée est différent d'un comportement à un autre, il sera alors possible de conclure que les neurones supportant ces deux comportements sont différents.

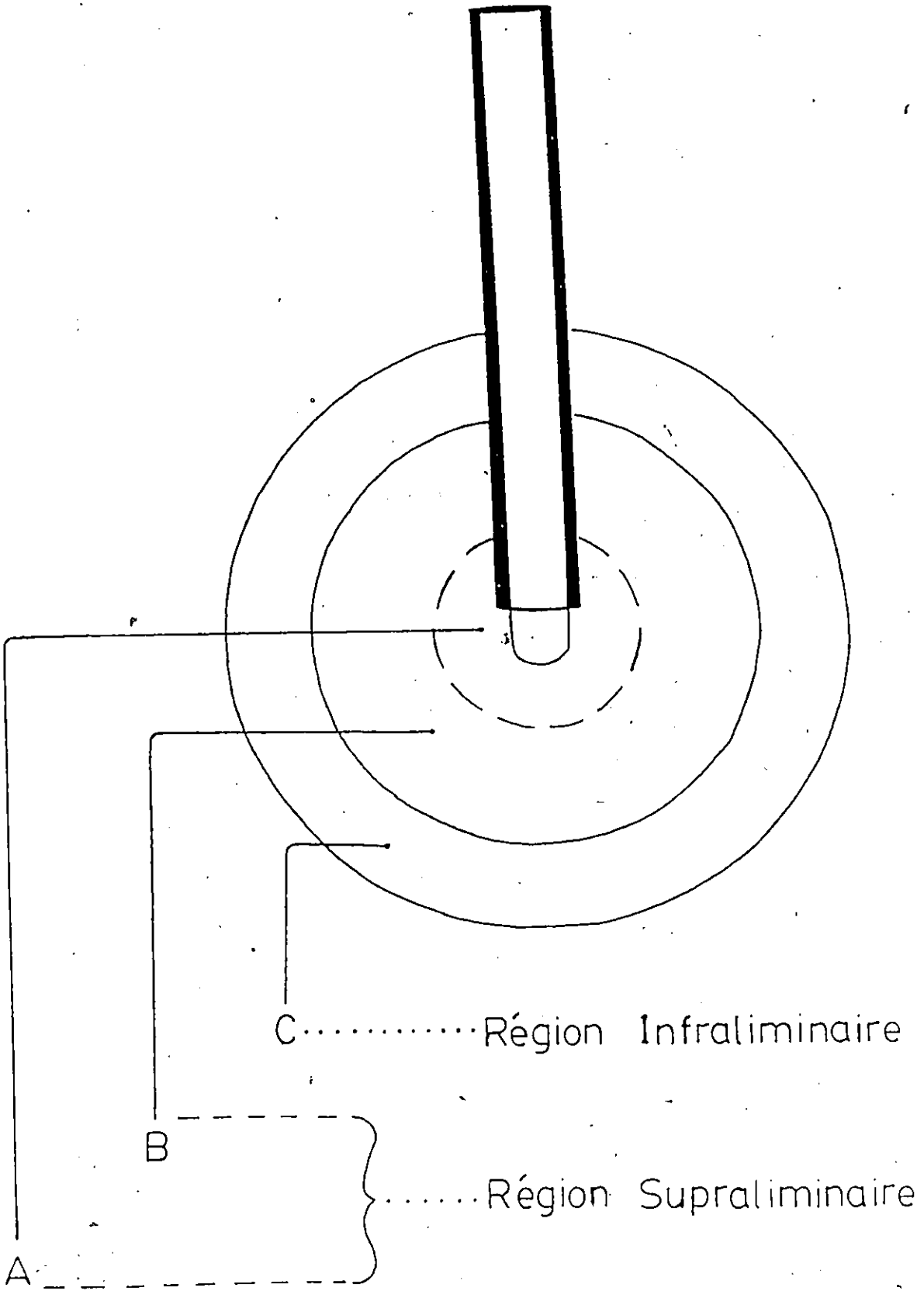
Quoique astucieuse, la méthode proposée par Deutsch contient une faiblesse majeure. Elle assume que le comportement est une fonction linéaire de la force de la stimulation. Cependant, le comportement peut arrêter d'augmenter même si un changement dans l'intervalle C-T rend la stimulation plus efficace. A l'inverse, le comportement peut arrêter de diminuer même si l'efficacité des paires de pulsions a été réduite. De façon prévisible, Yeomans (1975) a démontré que les périodes réfractaires mesurées à l'aide de cette méthode variaient en fonction du choix arbitraire des paramètres de stimulation. Il n'est donc pas étrange que pour le seul comportement d'auto-stimulation, les périodes réfractaires absolues variaient d'une étude à l'autre. Ainsi, Rolls (1971) et Deutsch & Albertson (1974) ont obtenu des périodes réfractaires absolues de l'ordre de 0.8 à 1.1 msec.; Smith & Coons (1970), 0.6 msec.; German & Holloway (1972), 0.5 et 0.8 msec alors qu'Ungerleider & Coons (1970) ont obtenu une estimation de 0.4 msec. Pour le comportement hydrique, Hu (1973) a obtenu des valeurs de 0.8 à 0.9 msec alors que Rolls (1973) obtenait des valeurs variant entre 0.55 et 0.7 msec.. Pour le comportement alimentaire, Hawkins & Chang (1974) ont trouvé des PRA de l'ordre de 0.6 et 0.8 msec tandis que Rolls (1973) obtenait des valeurs de 0.5 à 0.65 msec.

### b) Méthode de la compensation des paramètres

La méthode proposée par Yeomans est basée sur un postulat émis par Gallistel (1973) et Yeomans (1974) selon lequel l'effet synaptique d'un train de pulsions de durée constante est une fonction linéaire du nombre de pulsions. Par exemple, dix neurones stimulés dix fois produisent la même valeur renforçante que cinq neurones stimulés vingt fois. En d'autres termes, l'intégrateur se comporte comme un compteur de pulsions. En termes pratiques, si le nombre de pulsions requis à un niveau comportemental fixe est doublé à la suite d'un facteur expérimental, on est en droit de conclure que l'efficacité renforçante de la stimulation a été réduite de moitié. Gallistel & al. (1981) ainsi que Gallistel (1978) ont rapporté des résultats appuyant le modèle du compteur.

Afin de comprendre la méthode de compensation des paramètres telle qu'appliquée au test de périodes réfractaires, nous utiliserons un exemple fictif. Pour les besoins de la démonstration, nous prendrons pour acquis que le comportement est induit par suite de la stimulation d'un faisceau de fibres homogènes (voir fig. 5). Dans ce cas, nous pouvons diviser le champ stimulé en trois parties. Dans la partie (A), la densité de courant est telle que toutes les fibres répondent avec un potentiel d'action suite à toutes les pulsions C ou T en autant que la pulsion T tombe en dehors de la période réfractaire absolue des neurones. La région (B), plus éloignée de la pointe de l'électrode, reçoit une densité de courant plus faible. La relation existant entre l'intensité du courant et la distance parcourue par ce dernier peut être approximée par des calculs théoriques simples. Selon cette première approximation, il semble que l'intensité du courant soit une fonction inverse du carré de la distance à partir de la

Figure 5 : Représentation du champ d'action du courant  
autour d'une électrode. Voir le texte pour plus  
d'explications.

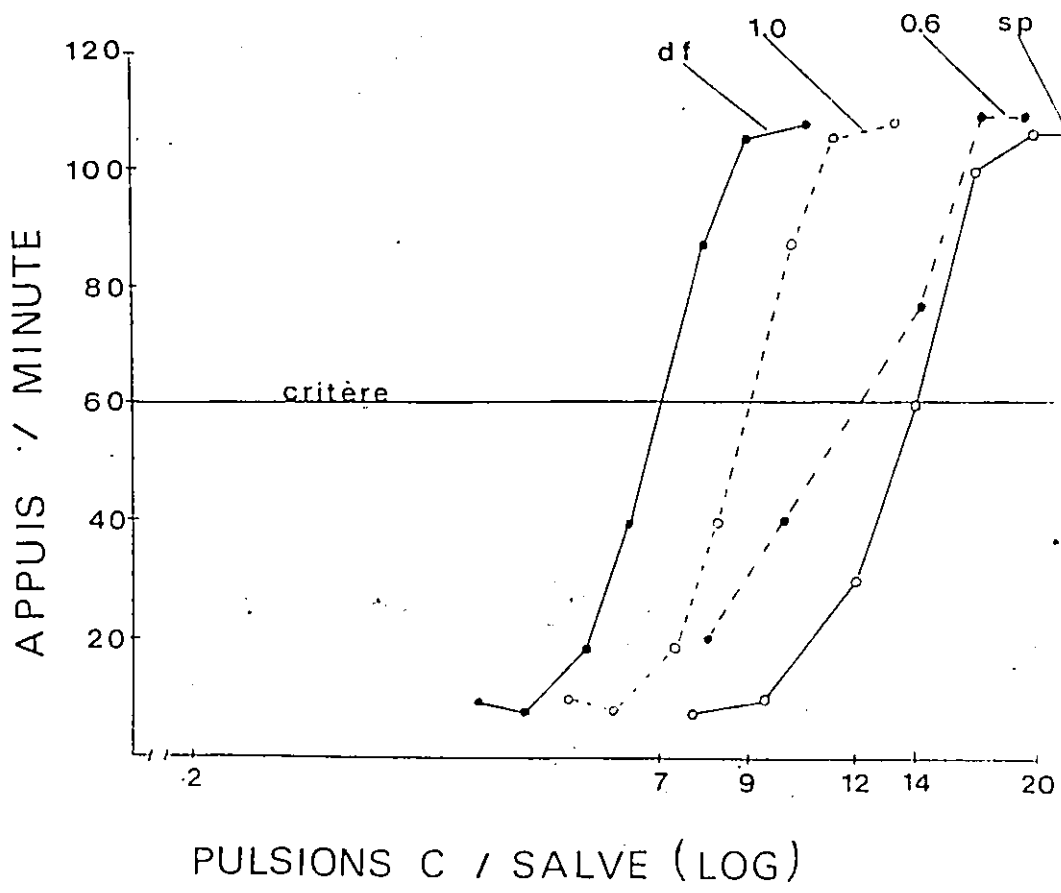


pointe de l'électrode (Ranck 1975). Ceci implique que les neurones stimulés dans cette région répondent de façon différente à la pulsion T. Ainsi, les neurones situés près de la limite interne du champ B (c'est-à-dire la partie la plus rapprochée de la pointe de l'électrode) recevraient une densité de courant plus forte et conséquemment pourraient être réexcités dès le début de la période réfractaire relative. Par contre, les neurones situés près de la limite externe du champ B reçoivent une densité de courant plus faible et conséquemment ne peuvent être réexcités que vers la fin de la période réfractaire relative. Finalement, la troisième région (C) reçoit une densité de courant trop faible pour provoquer des potentiels d'action avec la pulsion C. Cependant, si nous appliquons une pulsion T dans un délai très bref après l'émission de la pulsion C, les deux potentiels locaux vont s'additionner, donnant ainsi naissance à des potentiels d'action. Ce phénomène est connu sous le nom de sommation temporelle ou latente.

Dans la situation décrite plus haut, l'activité nerveuse complète du champ stimulé (A, B et C) dépend donc de l'intervalle séparant les pulsions C des pulsions T. Lorsque la pulsion T arrive pendant la période réfractaire relative, seuls les neurones de la région A et une partie de ceux de la région B répondent par un second potentiel d'action. Par contre, si la pulsion T arrive pendant la période réfractaire absolue, seule la contribution de la pulsion C sera efficace pour les neurones situés dans les régions A et B. Dans le cas des neurones situés dans la région C, on observera le phénomène de sommation temporelle que lorsque l'intervalle C-T sera suffisamment court. L'activité totale du système, et par là-même, la réponse de l'intégrateur, sera donc dépendante de l'intervalle C-T.

La technique de compensation des paramètres consiste à mesurer de combien on doit augmenter un paramètre (par exemple, le nombre de pulsions par salve) pour compenser une baisse d'efficacité due à la variation d'un autre paramètre (par exemple, l'intensité des pulsions), afin de maintenir le comportement à un niveau constant. Dans la méthode proposée par Yeomans, les changements dus aux variations de l'intervalle C-T sont compensés par le nombre de paires de pulsions C-T contenues dans la salve de stimulation. La durée de la salve ainsi que l'intensité des pulsions sont gardées constantes. Afin de mieux saisir cette technique, nous utiliserons un exemple illustré à la figure 6. Dans cet exemple, l'expérimentateur relève les fonctions qui lient le nombre de pulsions à la réponse comportementale (fonctions N/R) à divers intervalles C-T. Ainsi, il stimule d'abord l'animal avec un train de pulsions "C" seulement. La courbe N/R obtenue comporte un plafond, un plancher et une partie linéaire. Cette courbe est appelée "SP" ou "Simple Pulsions". Dans un deuxième temps, l'expérimentateur stimule l'animal avec une salve de pulsions comportant à la fois des pulsions "C" et des pulsions "T" (la pulsion T suit la première avec un intervalle de 0.6 msec. et 1.0 msec. donnant ainsi deux courbes supplémentaires). La figure 6 donne sur l'axe des X le nombre de pulsions C utilisées dans le train alors que l'axe des Y donne la mesure du comportement. Comme on peut le remarquer, la contribution de la pulsion T fait en sorte que moins de pulsions C sont nécessaires pour obtenir un comportement équivalent. Par exemple, à SP il faut 14C pour obtenir un niveau comportemental de 60 alors qu'il ne faut que 12C à la condition C-T 0.6 msec. et 9C à la condition C-T 1.0 msec.. Le nombre de pulsions nécessaire pour obtenir un comportement donné varie donc dépendamment de l'intervalle C-T.

Figure 6 : Courbes reliant l'intensité du comportement  
au nombre de pulsions contenues dans une salve à  
différents intervalles C-T ainsi qu'aux conditions  
SP et DF.



De façon à simplifier la procédure, Yeomans (1975) a proposé une légère modification à la technique énoncée plus haut. En effet, au lieu d'effectuer une courbe de performance complète, il a proposé de choisir un critère comportemental et de trouver les nombres de pulsions qui induisent une réponse comportementale légèrement au-dessus et légèrement au-dessous du critère. Le nombre de pulsions requis au critère est alors calculé par interpolation. La méthode utilisant ce genre de procédure fait partie des techniques dites psycho-physiques.

Dans notre exemple, si on fait une interpolation pour chacune des conditions, nous obtiendrons le nombre de C nécessaires à chaque essai (SP, C-T 0.2, C-T 0.4, etc.) pour que l'animal atteigne un niveau de comportement équivalent à 35. A partir de ces résultats, nous pourrons alors calculer l'efficacité des pulsions "T" pour chacune des conditions à l'aide de la formule de Yeomans (1975):

$$E (\%) = \{ ( N_{SP} / N_{C-T} ) - 1 \} * 100$$

où

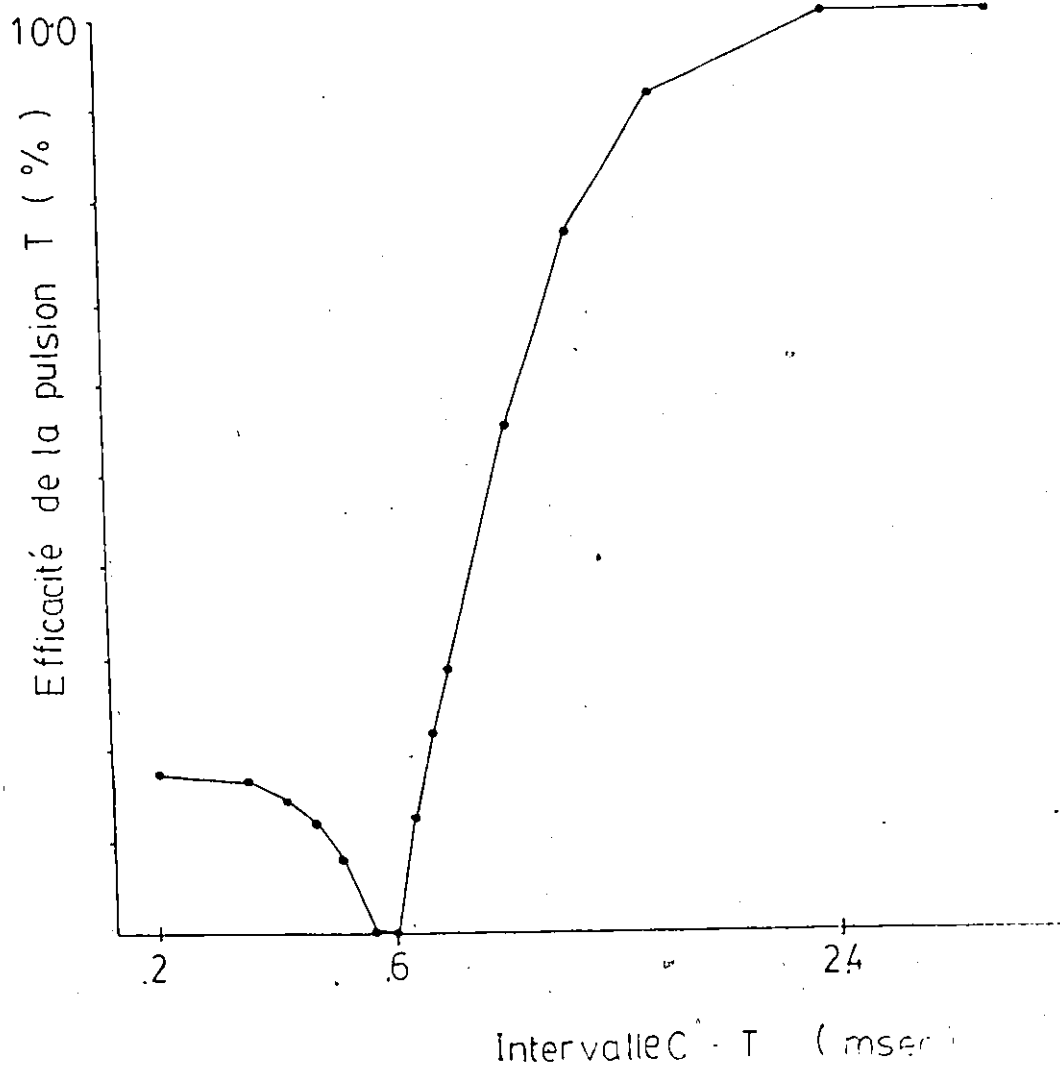
$N_{SP}$  = nombre de pulsions C nécessaire pour atteindre le critère à la condition SP

$N_{C-T}$  = nombre de pulsions C nécessaire pour atteindre le critère à la condition C-T

La figure 7 représente un exemple du type de courbes que l'on peut obtenir en suivant cette méthode de calcul. On remarque que quand l'intervalle C-T est inférieur à la durée de la période réfractaire absolue des neurones, l'efficacité de la pulsion T est supérieure à 0. Ce phénomène est dû à la sommation latente des fibres situées dans la région C décrite plus haut en-dessous de l'électrode (figure 5). Entre 0.6 et 2.4 msec., l'efficacité relative de T augmente pour atteindre 100% au fur et à mesure que les neurones sortent de leur état réfractaire.



Figure 7 : Courbe type reliant l'efficacité relative des  
pulsions T en fonction des intervalles C-T.



La méthode de compensation des paramètres appliquée à l'étude de l'excitabilité des fibres nerveuses est donc simple et ne s'appuie que sur deux postulats de base. Premièrement, la réponse comportementale est une fonction monotone du niveau global d'excitation et deuxièmement, il n'y a pas de distortion de la mesure d'efficacité de T due à la fréquence utilisée.

La méthode de compensation des paramètres appliquée à l'estimation du cycle d'excitabilité a été utilisée depuis lors dans plusieurs études (Miliaressis & Rompré 1980; Rompré et Miliaressis 1980; Skelton & Shizgal 1980; Schenk & Shizgal 1982; Silva & al. 1982; Bielaïew & al. 1981; Bielaïew & al. 1982; Bielaïew & Shizgal 1982; Durivage & Miliaressis 1983; Macmillan & Shizgal 1983; Bielaïew & Fouriezios 1983; Bielaïew & al. 1983; Rompré 1983; Bielaïew 1983).

Il existe deux recherches effectuées dans le but d'évaluer le cycle d'excitabilité des neurones supportant le comportement d'exploration. La première, effectuée par Rolls et Kelly (1972) utilisa les variations de la réponse comportementale comme variable dépendante. Les résultats doivent par conséquent être considérés avec réserve. La seconde étude (Rompré et Miliaressis 1980) fut basée sur la méthode de la compensation des paramètres proposée par Yeomans (1975). De plus, comme c'est le cas dans cette présente thèse, le but de l'expérience était de déterminer si les fibres nerveuses supportant l'auto-stimulation et l'exploration étaient ou non identiques. Leurs résultats ont démontré que les périodes réfractaires absolues des neurones supportant les deux comportements étaient semblables et que par conséquent:

"This may suggest that exploration and self-stimulation are elicited by activation of either the same fibers or two functionally different types of axons which have similar characteristics".

Un des buts de cette thèse est de vérifier la validité de cette conclusion en répliquant l'étude de Rompré & Miliaressis. Dans la première partie de l'expérience 1, une estimation du cycle d'excitabilité des fibres supportant l'auto-stimulation et l'exploration a été effectuée chez les animaux ayant une électrode au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale. La méthode de compensation des paramètres proposée par Yeomans (1975) fut utilisée. Toutefois, nous avons utilisé une condition où l'intensité de C était supérieure à celle de T. La raison en est donnée par Rompré et Miliaressis :

"We believe that this method (e.g. la méthode où C et T sont d'intensité égales) of calculation do not permit one to estimate with certainty the absolute refractory period. Indeed, we think that the presence of local potential summation may obscure the first actual rising point".

La réserve exprimée concerne dans ce cas l'effet de la sommation temporelle sur l'estimation de la période réfractaire absolue. Lorsque la pulsion T survient à l'intérieur des périodes réfractaires absolues des neurones, on observe que l'efficacité de T est supérieure à 0 dû à la sommation des pulsions C et T dans la partie subliminale (partie C de la figure 5). On sait de plus que la contribution de la sommation latente peut durer jusqu'à 0.5 msec. à 0.6 msec. (Yeomans 1979). Dans ce cas, la contribution des fibres ayant une période réfractaire absolue de moins de 0.6 msec. peut être masquée par le phénomène de sommation latente. Ce problème a été mis en évidence à plusieurs reprises (Miliaressis & Rompré 1980; Miliaressis 1981; Miliaressis & al. 1983). Afin de palier à ce problème, Miliaressis & Rompré (1980) ont suggéré l'utilisation de pulsions d'intensité différente ( $C > T$ ). Cette procédure avait été proposée par Yeomans (1979) pour l'étude des périodes supernormales.

Lorsque la pulsion C est plus grande que la pulsion T, la contribution de la sommation latente est diminuée. En effet, si on reprend l'exemple de la figure 5, on note que si les pulsions C et T sont de même intensité, seules les parties A et B du champ de stimulation sont dans un état réfractaire immédiatement après l'émission de la pulsion C. Dans une telle situation, lorsque la pulsion T arrive immédiatement après la pulsion C, on observe un effet de sommation latente dans la partie C du champ de stimulation puisque les neurones de cette région n'ont reçu qu'une dépolarisation locale lors de l'émission de la pulsion C. Si par contre nous augmentons l'intensité de la pulsion C, le champ de stimulation effectif comprendra maintenant la partie A, la partie B et une portion de la partie C. Par la suite, lorsque la pulsion T

arrivera, son effet ne pourra plus s'additionner à l'effet de la pulsion C, car les neurones susceptibles de participer à la sommation latente (c'est-à-dire ceux contenus dans la partie C) sont maintenant dans un état réfractaire. Seuls les neurones situés immédiatement en dehors de la région C pourront être activés par la deuxième pulsion lorsque l'intervalle C-T est court. L'utilisation d'une telle procédure a donc pour effet net de réduire la contribution de la sommation latente dans le calcul de l'efficacité des pulsions T. Il a été démontré que l'utilisation de pulsions C plus intenses que les pulsions T ( $C > T$ ) a permis de maintenir la sommation latente à des valeurs égales ou inférieures à 10% (Miliaressis & Rompré 1980; Miliaressis 1981; Miliaressis & al. 1983). Ceci est en contraste avec les valeurs de 20% à 60% obtenues par d'autres études utilisant des salves de paires de pulsions d'intensité égale ( $C = T$ ) (Rompré & Miliaressis 1980; Skelton & Shizgal 1980). De plus, l'utilisation de la condition  $C > T$  nous permet aussi de mettre en évidence la période supernormale des neurones (Yeomans 1979).

Dans le cas de pulsions d'intensité inégale, l'efficacité de T est calculée à l'aide de la formule de Yeomans

$$E(\%) = ((N_{SP}/N_{C-T})^{-1}) / ((N_{SP}/N_{DF})^{-1})$$

où

$N_{SP}$  = Nombre de pulsions nécessaires pour obtenir le critère à la condition SP

$N_{DF}$  = Nombre de pulsions nécessaires pour obtenir le critère à la condition DF

(La condition DF correspond à la condition où la pulsion T est située exactement au milieu de deux pulsions C consécutives)

$N_{C-T}$  = Nombre de pulsions nécessaires pour obtenir le critère aux conditions C-T

La seconde partie de l'expérience 1 utilise la condition C>T chez des rats implantés au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale. Il est prédit que l'utilisation d'une telle procédure réduira la sommation latente observée sur les courbes d'excitabilité utilisant la condition C=T (partie 1 de l'expérience #1). En réduisant la sommation latente, il sera alors possible de déterminer avec plus de précision le premier point de remontée de la courbe d'excitabilité pour les comportements d'auto-stimulation et d'exploration.

Les expériences 2 et 3 de cette thèse traitent pour leur part de l'aspect anatomique des fibres supportant l'auto-stimulation et l'exploration. L'expérience #2 est basée sur la technique de collision proposée par Shizgal (1980). L'expérience #3 est basée sur la procédure de compensation entre l'intensité et la fréquence des pulsions.

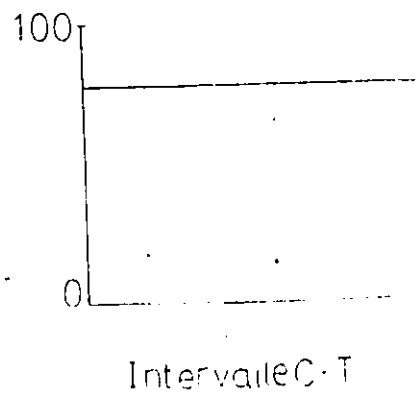
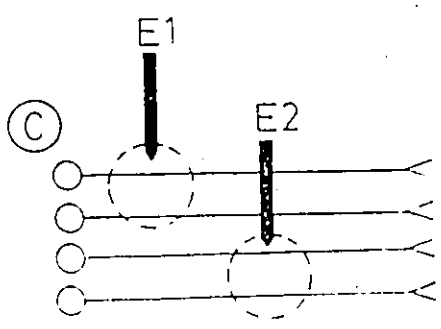
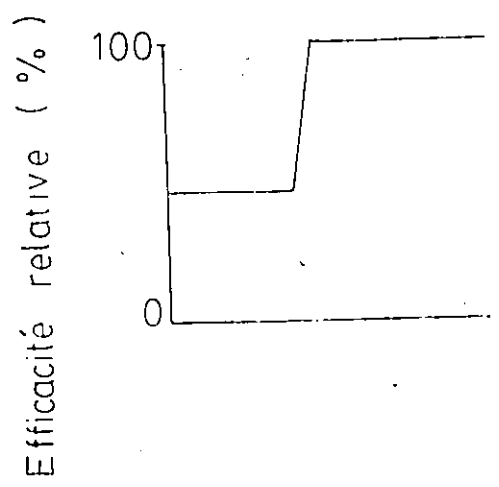
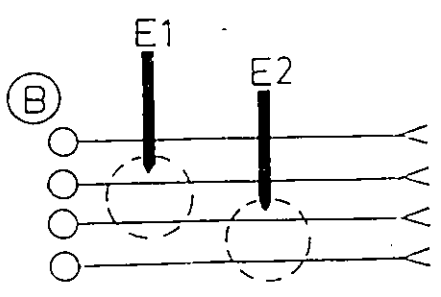
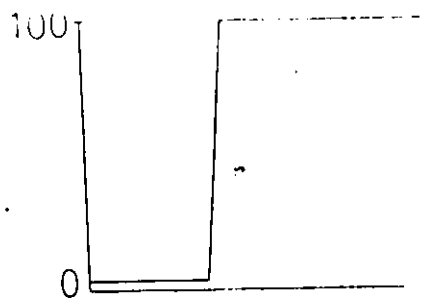
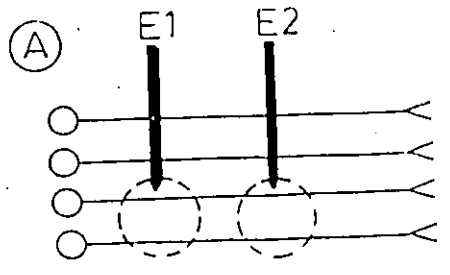
#### c) Technique de collision

La technique de collision ressemble en plusieurs points à celle appliquée à l'étude du cycle d'excitabilité des neurones. En effet, dans les deux cas, la méthode consiste à délivrer une salve de paires de pulsions C-T et à calculer le

nombre de pulsions C nécessaires pour maintenir un comportement constant. Dans le cas de la collision, cependant, les pulsions C et T sont délivrées par deux électrodes différentes. Cette technique, introduite par Lucas en 1913 a été adaptée pour les mesures comportementales par Shizgal et al. en 1980.

Supposons un faisceau de fibres sur lequel on dispose deux électrodes de stimulation A et B, séparées de quelques millimètres. Lorsque les électrodes A et B sont parfaitement alignées le long du faisceau (fig. 8a), la stimulation donnée par l'électrode A (pulsion C) provoquera des potentiels d'action chez les mêmes neurones que ceux stimulés par l'électrode B (pulsion T). Dans une telle situation, on devrait pouvoir observer une courbe d'efficacité des paires de pulsions équivalente à celle présentée à la figure 8a. Une efficacité nulle aux intervalles C-T courts fait place à une remontée rapide lorsque les pulsions C et T sont délivrées à un certain intervalle critique appelé "intervalle de collision". Cet intervalle est égal à la somme du temps de conduction entre les deux électrodes plus la longueur de la période réfractaire. Suite à la remontée, l'efficacité des paires de pulsions devient maximum, le phénomène de collision étant maintenant absent. Les variations observées dans l'efficacité des paires de pulsions se traduira par une variation du nombre de paires de pulsions nécessaires pour atteindre le critère. Ici, plus l'efficacité des pulsions est faible,

Figure 8 : Relation entre la façon dont les électrodes de stimulation sont alignées par rapport au faisceau de fibres et les patrons de collisions produits. La grandeur relative du phénomène de collision dépend essentiellement de la grandeur de la partie commune aux 2 champs de stimulation. La figure 9a représente le cas où les champs sont identiques pour les 2 électrodes, la figure 9b représente le cas où les champs sont partiellement identiques alors que la figure 9c représente le cas où il n'y a aucune identité. Abréviations : E1, Electrode 1; E2 : Electrode 2.



plus le nombre de paires de pulsions/salve augmentera. Il est important de noter que les mêmes résultats sont obtenus lorsque la première pulsion (C) est donnée à l'aide de l'électrode 2 et la deuxième pulsion à l'aide de l'électrode 1. En effet, même dans cette situation inversée, l'intervalle de collision pendant lequel le phénomène de collision peut se produire est encore égal à la somme du temps de conduction et des périodes réfractaires. L'utilisation de l'une ou de l'autre condition ne devrait avoir aucune conséquence sur les résultats obtenus. Dans le cas où les électrodes sont moins bien alignées, seule une partie des deux champs stimulés est commune aux deux électrodes. En conséquence, l'effet global de collision sera moindre et l'efficacité de la stimulation durant la période de collision sera supérieure à zéro.

Enfin si les électrodes A et B sont complètement non-alignées (fig. 8c), aucune collision n'est possible car les fibres stimulées par l'électrode 1 sont différentes de celles stimulées par l'électrode 2. Sur le plan des calculs, cette situation se reflètera par une courbe d'efficacité qui reste au même niveau (voir fig. 8c) peu importe l'intervalle C-T utilisé. Dans l'éventualité d'une telle situation, Shizgal et al. (1980) ont proposé d'utiliser des intensités de pulsions plus élevées afin d'augmenter le champ d'efficacité de chacune des électrodes et, par conséquent, accroître la probabilité d'obtenir un champ de stimulation commun aux deux sites.

L'utilisation de la technique de collision nous permet donc de savoir si deux sites sont anatomiquement reliés. Cette technique a été utilisée dans plusieurs études cherchant à connaître la trajectoire des fibres nerveuses supportant les comportements d'auto-stimulation (Bielajew & al. 1982; Silva &

al. 1982; Schenk & Shizgal 1982; Shizgal & al. 1980; Bielaiew & Shizgal 1980; Bielaiew & Shizgal 1982). Une de ces études avait même pour but de dissocier deux comportements sur la base du trajet neuro-anatomique des fibres supportant ces deux comportements.

Dans ce dernier cas, l'hypothèse de base était la suivante:

"...it should be possible to obtain, using the same electrodes and currents, a collision effect for one of the two behaviors in the absence of a collision effect for the other behavior. Such an outcome should be expected if behavior A were mediated by a pathway coursing through both stimulation sites while behavior B were mediated by one group of fibers at the first site and another group of fibers at the second site."  
(Bielaiew & Schizgal 1980).

Dans la présente thèse, le but de l'expérience 2 était de vérifier la possibilité que les fibres supportant l'auto-stimulation et l'exploration utilisent des trajectoires anatomiques différentes. Afin de répondre à cette question, une série d'animaux ayant des électrodes implantées au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale ont été testés. La technique de collision adaptée aux mesures comportementales a été utilisée pour les comportements d'auto-stimulation et d'exploration.

Deux types de résultats peuvent être obtenus lors de l'utilisation d'une telle procédure. Dans un premier temps, s'il est possible de trouver un effet de collision pour un comportement à l'exclusion de l'autre comportement, nous pourrions alors conclure que deux systèmes de fibres différents supportent l'auto-stimulation et l'exploration. Par contre, si les résultats montrent qu'il existe une corrélation parfaite entre les patrons de collision pour les deux comportements, nous devons conclure soit que les deux comportements sont supportés par un même système de fibres, soit qu'ils sont supportés par deux systèmes de fibres anatomiquement différents mais empruntant une trajectoire commune.

#### d) Fonctions intensité/période

Gallistel (1978) fut le premier à utiliser la technique de compensation des paramètres entre l'intensité et la fréquence d'une salve de pulsions dans une étude de type comportemental. L'étude était destinée à vérifier la validité de la théorie voulant que l'intégrateur impliqué dans le système de renforcement agisse comme un compteur. Selon Gallistel, la validité de ce modèle peut être démontrée si on peut prouver qu'il existe une relation linéaire entre l'intensité et l'inverse du nombre de pulsions ( $1/N$ ) d'une salve donnée. Un pré-requis essentiel à cette relation est que le champ de neurones activé par la stimulation soit une fonction linéaire de l'intensité du courant. Gallistel (1981) a expliqué cette relation comme suit :

"because flux may be expected to fall off roughly as the inverse square of the distance from the electrode tip, the square of the radius of effective excitation should be directly proportional to current intensity. For straightforward geometric reasons, the number of axons passing within the radius of excitation should be proportional to its square."

Cette relation devient transparente si on rappelle au lecteur que la surface est égale à  $\{\pi r^2\}$  c'est-à-dire qu'elle est une fonction linéaire du carré du rayon. Dans ces conditions, une augmentation par X de l'intensité (et par conséquent du nombre de neurones activés) permet de réduire par ce même facteur le nombre de pulsions requis pour induire un niveau fixe de réponse comportementale. Cet énoncé définit une fonction hyperbolique. Quand, dans une telle fonction une des variables est exprimée par son inverse, la relation résultante constitue une fonction linéaire. L'argument selon lequel cette relation est linéaire plutôt que scalaire a été proposé par Shizgal (voir Gallistel et al.(1981)).

Dans le cas qui nous préoccupe, l'intensité et l'inverse du nombre de pulsions requis sont liés linéairement à condition que l'électrode soit située au centre d'une région où les fibres sont distribuées de façon homogène. Quand la pointe de l'électrode est située en-dehors du champ neuronal ou dans le champ neuronal à proximité d'une de ses limites, on devrait s'attendre à ce que cette relation ne soit plus linéaire.

La forme du champ neuronal stimulé ainsi que la position exacte par rapport au champ déterminera le type de fonction (et par là-même la forme de la courbe  $I/(1/N)$ ). Miliaris et al. (1982) ont proposé un modèle basé sur la

position de l'électrode par rapport à un champ idéal dont les limites supérieures et inférieures sont approximées par des lignes droites. Pour sa part, Yeomans (1984) a proposé un modèle basé sur un substrat de forme circulaire.

Il est donc possible d'obtenir des formes de fonctions  $I/(1/N)$  différentes dépendant d'une part de la position de l'électrode par rapport au champ stimulé et d'autre part de la forme exacte du champ de fibres supportant le comportement.

Au moins deux autres variables peuvent contrôler la forme des courbes  $I/F$ , soient le seuil d'excitabilité des fibres stimulées et la réponse de l'intégrateur ou des intégrateurs impliqués. Dans une situation idéale, seule la distribution des fibres situées sous l'électrode joue un rôle dans la détermination de la forme des courbes  $I/F$ . Par contre, une ou plusieurs combinaisons des trois facteurs mentionnés peuvent être à l'origine de la forme d'une courbe  $I/F$  quelconque. Les résultats devront donc être analysés et interprétés avec précaution. Dans cette étude, nous analyserons d'abord les courbes en fonction d'un modèle géométrique simple, puis à la lumière des autres considérations énoncées précédemment.

## Chapitre #3

### Expérience 1

#### Evaluation du cycle d'excitabilité neuronale

#### Méthode

##### 1. Sujets

Sept rats mâles de la souche Sprague-Dawley (*Rattus Norvegicus*) pesant entre 275 et 300 grammes ont été utilisés pour cette expérience. Les animaux étaient gardés dans des cages individuelles jusqu'au moment de la chirurgie. Pendant les expériences, les animaux bénéficiaient d'une quantité fixe de nourriture consommée 1/2 heure avant le début d'une session expérimentale. Cette procédure avait pour but de garder le niveau de "drive" des animaux à un niveau constant et relativement bas. Cette condition était importante puisque les animaux testés en Exploration devaient avoir un niveau d'activité faible entre les périodes de stimulation ( voir procédure ). Les rats étaient soumis à un cycle jour/nuit de 12 heures ( 06:00 à 18:00 heure=jour ).

##### 2. Technique opératoire

###### a) Electrodes

Une électrode fixe et une électrode mobile ont été utilisées par sujet dans cette expérience. L'électrode fixe, constituée d'un fil d'acier inoxydable de 0.25 mm de diamètre et complètement isolé à l'exception de la pointe était implantée

au niveau de l'hypothalamus latéral. L'électrode mobile, permettant des descentes verticales par étapes de 0.16 mm a été décrite par Miliaressis (1981). Toutes les électrodes étaient testées électriquement avant chacune des implantations et seules les électrodes parfaitement isolées et ayant une faible résistance étaient utilisées.

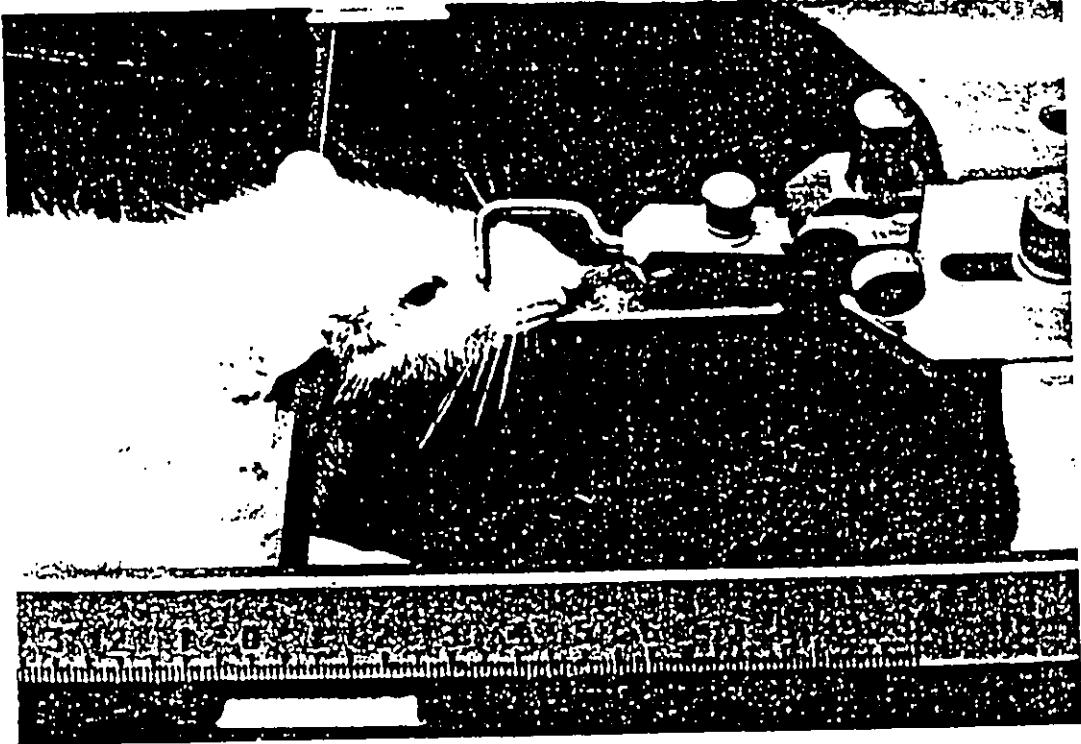
#### b) Chirurgie

Une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique ( Nembutal, 50 mg/kg ) était d'abord administrée à l'animal afin de provoquer un état d'anesthésie générale. Quinze minutes avant l'administration de l'anesthésique, une injection de sulfate d'atropine (0.5 cc par sujet) était administrée. Cette injection avait pour but de prévenir des complications respiratoires pouvant survenir durant la chirurgie.

L'animal était d'abord installé sur un appareil stéréotaxique et sa tête était immobilisée à l'aide de deux barres transversales insérées dans les canaux auriculaires externes et d'une pince fixée à la hauteur du museau (voir fig. 9). Une incision d'environ 10 mm était ensuite effectuée, exposant ainsi la boîte crânienne. La hauteur du Bregma et du Lambda par rapport à l'appareil stéréotaxique étaient ajustées de façon à ce que le crâne soit parfaitement horizontal. Cinq vis miniatures étaient installées sur l'os crânien de façon à former un cercle autour des sites d'implantation des électrodes de stimulation. Par la suite, l'électrode indifférente était enroulée autour de ces vis. Une fois la pince incisive ajustée de façon à ce que l'os crânien soit parfaitement



Figure 9: Photographie d'un rat anesthésié et installé sur un  
appareil stéréotaxique.



horizontal, un trou était percé au niveau de chacun des sites d'implantation. L'électrode mobile était par la suite descendue à une profondeur pré-déterminée et le guide de plastique fixé à l'aide de ciment dentaire. Finalement, l'électrode simple était descendue à son tour et fixée elle aussi à l'aide de ciment dentaire. La peau était par la suite recousue à l'aide d'un fil de nylon. Une administration quotidienne de peroxyde d'hydrogène au niveau de l'incision pour les sept jours suivant l'opération prévenait la possibilité d'infection.

### c) Coordonnées stéréotaxiques

Les coordonnées d'implantation étaient déterminées à l'aide de l'atlas stéréotaxique de König & Klippel (1967). La coordonnée antéro-postérieure d'implantation était calculée à partir du point de rencontre entre les sutures coronales antérieures et sagittales ( Bregma ). La coordonnée latérale était déterminée par rapport à la suture sagittale ( ou ligne médiane ) et la coordonnée verticale à partir de la surface du crâne au point d'implantation.

Les coordonnées d'implantation de l'électrode hypothalamique fixe étaient les suivantes: 5.9 mm derrière le Bregma, 0.4 mm latéralement par rapport à la ligne médiane et 7.5 mm sous la surface crânienne. Dans le cas de l'électrode mobile (aire tegmentale ventrale), les coordonnées étaient les suivantes: 3 mm derrière le Bregma, 1.7 mm latéralement à la ligne médiane et 7 mm sous la surface crânienne.

### 3. Technique de stimulation

#### a) Appareillage

Le matériel utilisé pour la stimulation des structures nerveuses et pour l'enregistrement des réponses comportementales comprenait:

- Un générateur de courant constant pouvant délivrer des pulsions cathodales de fréquence, d'intensité et de durée variables (Mundl 1980).
- Une horloge électronique pouvant régler la durée d'un intervalle entre des salves de pulsions. Cet intervalle, de l'ordre de une seconde (FI = 1 sec), limitait à 60/minute le nombre maximum de renforcements que l'animal pouvait s'administrer en auto-stimulation. Cette contrainte était imposée afin de rendre le plus similaires possible les conditions de stimulations présentées pendant les tests d'auto-stimulation et d'exploration. En effet, en limitant le nombre de salves à 1/sec pour l'auto-stimulation, on se rapproche de la condition expérimentale de l'exploration où les salves sont administrées à l'animal de façon non-contingente au rythme de 1/sec.
- Une boîte en plexiglass de 25 X 25 X 20 cm de hauteur, placée sur une plate-forme actographique de type Lafayette, modèle #501. Un des murs de la boîte était perforé et permettait la pénétration d'un levier pendant les tests d'auto-stimulation.

- Une plateforme actographique composée d'un plancher installé sur quatre ressorts . Les mouvements du plancher étaient à leur tour enregistrés à l'aide d'une bobine de fil mesurant les changements du champ électromagnétique créé par un aimant fixé sous le plancher de la plateforme.
- Un compteur électrique pouvant être soit connecté au générateur de pulsions, soit connecté directement à la plate-forme actographique. Lors des tests d'auto-stimulation, le compteur était relié au générateur de pulsions et enregistrait le nombre de renforcements reçu par l'animal. Lors des tests d'exploration, le compteur était relié à la plate-forme actographique et enregistrait l'activité de l'animal en mesurant la force des variations subites dans le champ électromagnétique.
- Une chambre en bois de 1 pied cubique dans laquelle était installée la plate-forme actographique et la boîte de plexiglass. Elle avait pour but d'isoler partiellement l'animal des bruits externes.
- Un oscilloscope Tektronix (78X2) permettant une surveillance constante des paramètres de stimulation.

#### b) Modalités 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 pesant sur le levier.
- De façon automatique et à cadence fixe, à l'aide d'un déclencheur commandé par l'horloge électronique.

### c) Paramètres de stimulation

La stimulation consistait en des salves de pulsions cathodales. La durée de la pulsion et de la salve étaient de 0.1 msec et de 400 msec respectivement. L'intensité utilisée pour un site donné était déterminée au début du test et était gardée constante pour le reste des expériences ( voir procédure ). Une session d'auto-stimulation comportait une série de tests d'une minute séparés d'un intervalle de même durée. Dans le cas de l'exploration, les tests étaient de 30 secondes séparés d'un temps minimal d'une minute.

## 4. Procédure expérimentale

### a) Détermination de la présence d'un comportement d'auto-stimulation

Une semaine après la chirurgie, les animaux étaient testés afin de découvrir la présence d'un comportement d'auto-stimulation. L'animal était d'abord placé dans la cage de plexiglass et laissé libre pour une période de 30 minutes. Par la suite, il était stimulé au niveau de l'hypothalamus latéral ou de l'aire tegmentale ventrale à l'aide d'une salve de pulsions d'une fréquence de 50 Hz. L'intensité était augmentée graduellement jusqu'à ce qu'un comportement d'auto-stimulation vigoureux soit observé. A chaque intensité, l'expérimentateur incitait l'animal à s'auto-stimuler en délivrant une série de salves quand ce dernier s'approchait du levier. Dans le cas de l'hypothalamus latéral ( électrode fixe ), tout rat présentant des réactions motrices consécutives à la stimulation motrice était exclu du reste des expériences. Etaient de même exclus les animaux présentant un comportement d'auto-stimulation instable. Dans le cas de

l'aire tegmentale ventrale (électrode mobile), la même procédure que celle utilisée pour l'hypothalamus latéral fut employée. Cependant, si l'animal ne montrait pas de comportement d'auto-stimulation au site d'implantation, ou si le comportement était contaminé par un mouvement moteur, l'électrode était descendue de 320  $\mu\text{m}$  et l'animal était testé de nouveau. L'électrode était descendue jusqu'à ce que la stimulation induise un comportement d'auto-stimulation vigoureux et dépourvu de contamination motrice. Seuls les animaux ayant un comportement d'auto-stimulation vigoureux et exempt d'interférences motrices étaient utilisés pour les expériences subséquentes.

#### b) Phase d'entraînement

Après sélection des sites mésencéphaliques et diencephaliques, l'animal était entraîné à s'auto-stimuler pour une période de 90 minutes quotidiennement (45 minutes à chaque site pour les sujets ayant deux sites positifs). L'intensité et la fréquence des pulsions étaient ajustées de façon à ce que l'animal s'auto-stimule à un niveau équivalent à environ 90% de sa performance maximum. Par la suite, une courbe intensité/taux de réponse était déterminée pour ce site à une fréquence de 66 Hz (26 pulsions/salve).

#### c) Détermination du comportement d'exploration

Une fois que les animaux étaient sélectionnés pour le comportement d'auto-stimulation, ils étaient ensuite testés pour le comportement d'exploration. Dans ce cas, les rats étaient placés dans la cage de plexiglass sans qu'il y ait toutefois la présence du levier. Une période d'adaptation de 30 minutes précédait

toujours le début d'une expérience. L'intensité des pulsions utilisées était la même que celle déterminée précédemment pour le comportement d'auto-stimulation.

La fréquence des pulsions était établie à 66 Hz et le comportement de l'animal était enregistré à l'aide du compteur électronique. La sensibilité de la plate-forme actographique était préalablement réglée de façon à ce qu'elle indique une valeur de 0 lorsque l'animal est au repos et une valeur d'environ 160 lorsque l'activité exploratoire est à son maximum (i.e. qu'elle inclut les comportements de locomotion, de reniflement et de levée occasionnelle du corps ou "rearing").

#### d) Détermination de l'excitabilité neuronale

##### 1. Auto-stimulation intracérébrale

La même procédure a été utilisée aux sites hypothalamus latéral et aire tegmentale ventrale. Au test d'auto-stimulation, l'animal était d'abord introduit dans la cage et une période d'adaptation de 15 minutes était allouée. Les essais débutaient selon une séquence d'une minute d'auto-stimulation suivie d'une minute de repos. Avant chaque essai, l'expérimentateur administrait quelques stimulations afin d'inciter l'animal à peser sur le levier. Si l'animal ne pesait pas sur le levier après la 20<sup>e</sup> stimulation, le chronomètre était déclenché et le nombre de renforcements que l'animal s'auto-administrait pendant la minute suivante était compté. Si par contre l'animal venait à peser sur le levier avant la 20<sup>e</sup> stimulation, le chronomètre était déclenché dès le troisième appui sur le

levier. Pour chaque condition SP, DF et C-T, le nombre de pulsions C requis à l'obtention d'un niveau de réponses légèrement en-dessous et légèrement au-dessus du critère comportemental était déterminé. Le nombre de pulsions C était augmenté ou diminué par étapes de 1 pulsion. Le nombre de pulsions requis au critère était par la suite déterminé par interpolation. Une séance quotidienne comportait ordinairement la détermination des conditions suivantes: SP (simple pulsion), DF (double fréquence où la pulsion T arrive exactement à mi-chemin entre deux pulsions C consécutives), ainsi que les intervalles C-T suivants : 0.2, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.7, 0.8, 1.0, 1.2, 2.4, 5.0, et 10.0 msec. Les conditions SP et DF étaient déterminées au début et à la fin d'une séance ainsi qu'à intervalles réguliers au cours de la session ( e.g. à toutes les fois que 4 conditions C-T étaient déterminées: ex: SP, DF, C-T 0.2, C-T 0.5, C-T 10.0, C-T 0.6 msec., SP, DF, C-T 0.3... ). L'ordre de présentation des conditions C-T était établi préalablement selon un modèle contrebalancé. Le premier jour, l'ordre des pulsions C-T était déterminé au hasard. Le second jour, cet ordre était inversé. Le troisième jour, l'ordre était à nouveau choisi au hasard et réinversé le jour suivant et ainsi de suite jusqu'à la fin des essais. Lors des tests d'excitabilité où les pulsions C et T étaient d'intensité égale, la condition DF n'était pas déterminée. En effet, dans ce type de procédure, les conditions SP et DF sont équivalentes.

Une session quotidienne normale durait habituellement entre 2½ H et 3½ H et incluait une détermination de chacune des conditions C-T. Etant donné la durée de chacune des sessions, il fut établi dès le départ qu'un animal ne pouvait être testé pour plus d'une session par jour. L'établissement de la courbe d'excitabilité était basée sur 5 répliques des conditions SP, DF et C-T décrites plus haut.

## 2. Exploration

Les essais étaient de 30 secondes suivis d'une période de repos d'au moins une minute. Avant chaque essai, l'animal devait assumer une position de repos pour au moins 20 secondes consécutives. Une fois cette condition respectée, l'animal recevait 30 salves de pulsions au rythme de 1 par seconde. L'activité de l'animal était enregistrée seulement pour les 20 dernières secondes de chaque essai. Qualitativement, le comportement d'exploration induit par la stimulation forcée de l'hypothalamus latéral ou de l'aire tegmentale ventrale comportait une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

1. Reniflement
2. Locomotion diffuse ( c'est-à-dire que la direction de la locomotion n'était pas stéréotypée sur la gauche ou sur la droite )
3. Soulèvement du corps ( rearing ) et reniflements
4. Introduction du museau dans la fente servant à faire pénétrer le levier. durant les tests d'auto-stimulation ( poking )

Aucun mouvement moteur contaminant n'a été observé chez les rats testés. Ordinairement, le compteur indiquait une valeur de 0 lorsque l'animal ne réagissait pas à la stimulation pendant les 20 secondes de l'enregistrement et indiquait une valeur de 160 lorsque l'animal était au plus fort de son activité exploratoire. Le critère comportemental ( autour de 110 ) correspondait à des reniflements, à une locomotion diffuse modérée mais constante et à quelques soulèvements du corps.

Pour chaque condition SP, DF et C-T, le nombre de pulsions C nécessaires pour obtenir un niveau de comportement juste en-dessous et au-dessus du critère comportemental était déterminé. Le nombre de pulsions C par salve était augmenté ou diminué par étapes de 1 pulsion. Les points faisant partie de la courbe du cycle d'excitabilité correspondaient à la moyenne des déterminations obtenues au cours de 5 réplifications:

Pour un site nerveux donné, les tests d'excitabilité en exploration étaient effectués avec la même intensité que celle utilisée en auto-stimulation et ce, à la fois pour les conditions C=T et C>T. De plus, exactement les mêmes intervalles C-T étaient évalués. Finalement, l'ordre de présentation des conditions C-T était aussi établi préalablement selon un modèle contrebalancé.

Une session quotidienne normale durait habituellement entre 3 et 5 heures. Etant donné la longueur de chaque session, il fut établi qu'un animal ne pouvait être soumis à plus d'une session par jour. L'ensemble des tests de chaque condition (C=T ou C>T) durait normalement 10 jours.

e) Calcul de l'efficacité

Le calcul de l'efficacité (E%) de T a chaque intervalle C-T a été effectué au moyen de deux formules. Lors des tests d'excitabilité ou les pulsions C et T étaient égales, la formule de Yeomans (1975) fut utilisée:

$$E = ( N_{sp} / N_{ct} - 1 )$$

ou E : efficacité relative de la pulsion T

N<sub>sp</sub> : Nombre de pulsions C requises pour atteindre le critère à la condition SP

N<sub>ct</sub> : Nombre de pulsions C requises pour atteindre le critère à la condition C-T

N<sub>sp</sub> était basé sur deux déterminations exécutées avant et après la condition C-T estimée.

Lors des tests d'excitabilité ou les pulsions C et T étaient inégales, la formule de Yeomans (1979) fut utilisée:

$$E = ((N_{sp} / N_{ct}) - 1) / ((N_{sp} / N_{df}) - 1)$$

ou :

N<sub>df</sub> = Nombre de pulsions C requises pour atteindre le critère à la condition DF (i.e. Lorsque pour chaque paire de pulsions, la pulsion T est placé entre deux pulsions C consécutives)

N<sub>sp</sub> ainsi que N<sub>df</sub> étaient basés sur les deux déterminations de SP ou de DF exécutées avant et après la condition C-T estimée.

#### f) Contrôle histologique

A la fin de l'expérience, le tissu nerveux entourant la pointe de l'électrode était marqué selon la méthode suivante:

1. L'animal était anesthésié de façon générale par une injection intra-péritonéale de penthotal sodique.
2. L'électrode était connectée à un stimulateur et un courant anodal continu était administré pendant 15 secondes à une intensité de 80  $\mu$ A.
3. Par la suite, l'animal était perfusé et recevait par voie sanguine une solution saline (0.9 %) suivi d'une solution de formol (10%) contenant 3% de ferrocyanide de potassium, 3% de ferricyanide de potassium et 0.5 % d'acide trichloroacétique.
4. Le cerveau était prélevé et conservé dans une solution de formol à 10% pour 72 heures. Par la suite, cette solution était remplacée pour 48 heures par une solution de sucrose (30%).
5. Le cerveau était sectionné à l'aide d'un microtome dont la température était réglée à environ  $-15^{\circ}$ C.
6. Des coupes de 28  $\mu$ m d'épaisseur étaient alors prélevées et étendues sur des lamelles enduites d'une solution de gélatine.
7. Les coupes étaient finalement colorées à l'aide d'une solution contenant de la thionine.

## Résultats et discussion

La localisation des sites cérébraux testés est représentée sur les figures 12 et 13. Les électrodes postérieures (aire tegmentale ventrale) sont montrées à la figure 12 alors que les électrodes antérieures (hypothalamus latéral) sont montrées à la figure 13. Toutes les électrodes postérieures étaient situées à l'intérieur de l'aire tegmentale ventrale, de façon légèrement latérale à la ligne médiane. A l'exception du rat #750, toutes les électrodes antérieures étaient situées dans l'hypothalamus latéral au niveau du noyau hypothalamique ventro-médian ( sur le plan antéro-postérieur ). Il fut impossible d'identifier avec certitude la position du site d'implantation antérieur pour le rat #750.

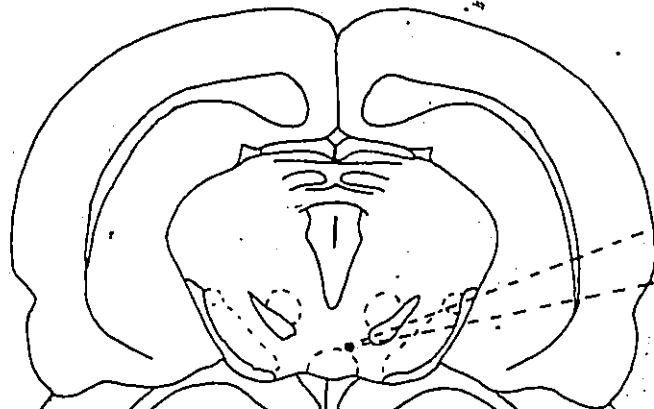
### 1. Pulsions C-T d'intensité égale.

Les figures 14 à 19 montrent l'efficacité relative moyenne des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T pour chacun des rats testés en auto-stimulation et en exploration lors de la condition C=T. Les figures 20 et 21 montrent la moyenne des résultats obtenus pour les trois rats testés au niveau de l'hypothalamus latéral ainsi que pour les trois rats testés au niveau de l'aire tegmentale ventrale à la condition C=T. Les tests statistiques utilisés pour comparer les courbes en auto-stimulation et en exploration furent des analyses de variance avec mesures répétées sur les deux facteurs. Le niveau de signification choisi fut de  $P < .05$ .

On peut remarquer que les courbes d'excitabilité obtenues pour les 6 rats sont conformes aux variations théoriques du cycle d'excitabilité d'un faisceau de fibres nerveuses. Un effet de sommation latente est généralement présent entre les intervalles 0.2 msec. et 0.5 msec. Celui-ci est suivi par une remontée. Le

Figure 10 : Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation des sujets 805, 844, 853 et 854. au niveau mésencéphalique. Les sections sont empruntées de l'atlas de Koenig et Klippel . Le chiffre à gauche de chaque coupe désigne le numéro de planche de l'atlas.

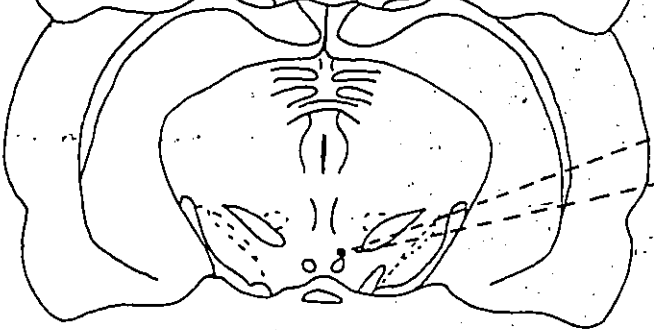
A 1950



805

853

A 2180

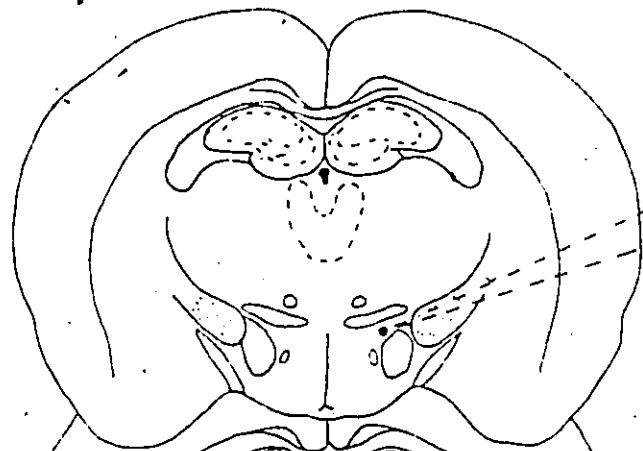


844

854

Figure 11 : Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation des sujets 758, 803 et 805 au niveau diencéphalique. Les sections sont empruntées de l'atlas de Koenig et Klippel. Le chiffre à gauche de chaque coupe désigne le numéro de planche de l'atlas.

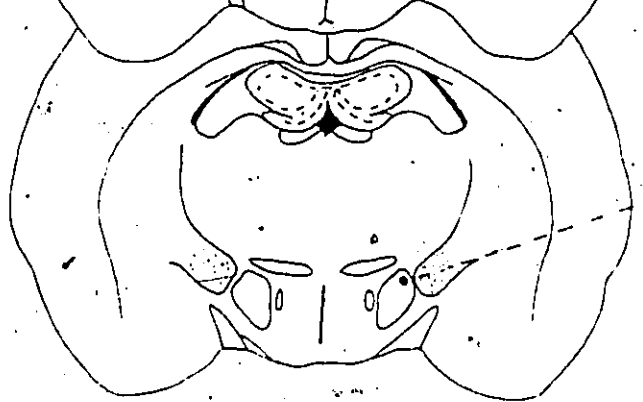
A 4620



803

805

A 5150



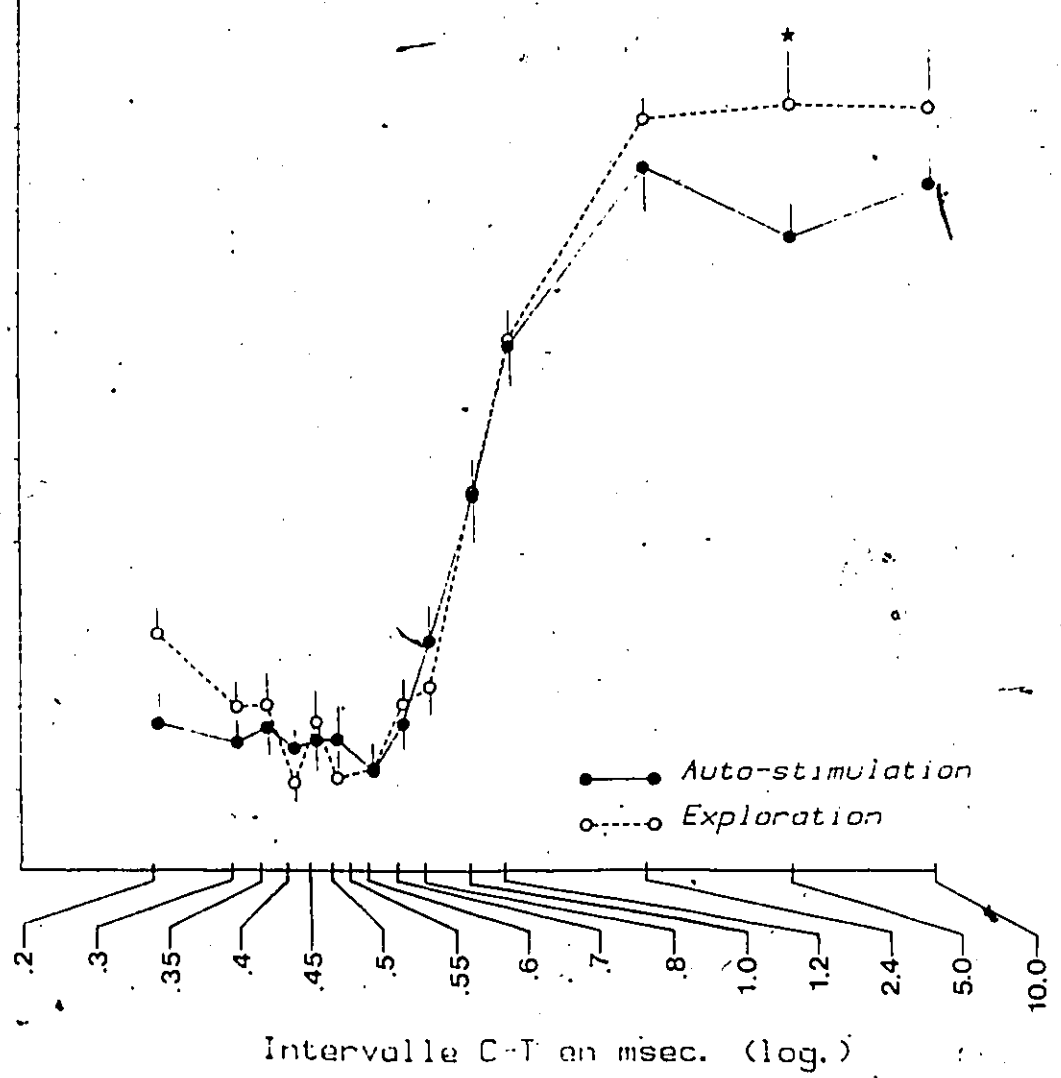
758

750?

Figure 12 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C=T) pour le site diencéphalique du sujet 750. Chaque point représente la moyenne de 5 essais différents. Les barres correspondent aux erreurs-type. Les astérisques indiquent qu'il y a une différence significative entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

110  
Efficacite relative de T (%)

750 GIL, C = T



● Auto-stimulation  
○ Exploration

Figure 13 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T

(condition C=T) en fonction de l'intervalle C-T pour le site diencéphalique du sujet 758. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type.

Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

Effiçacite relative de T (%)

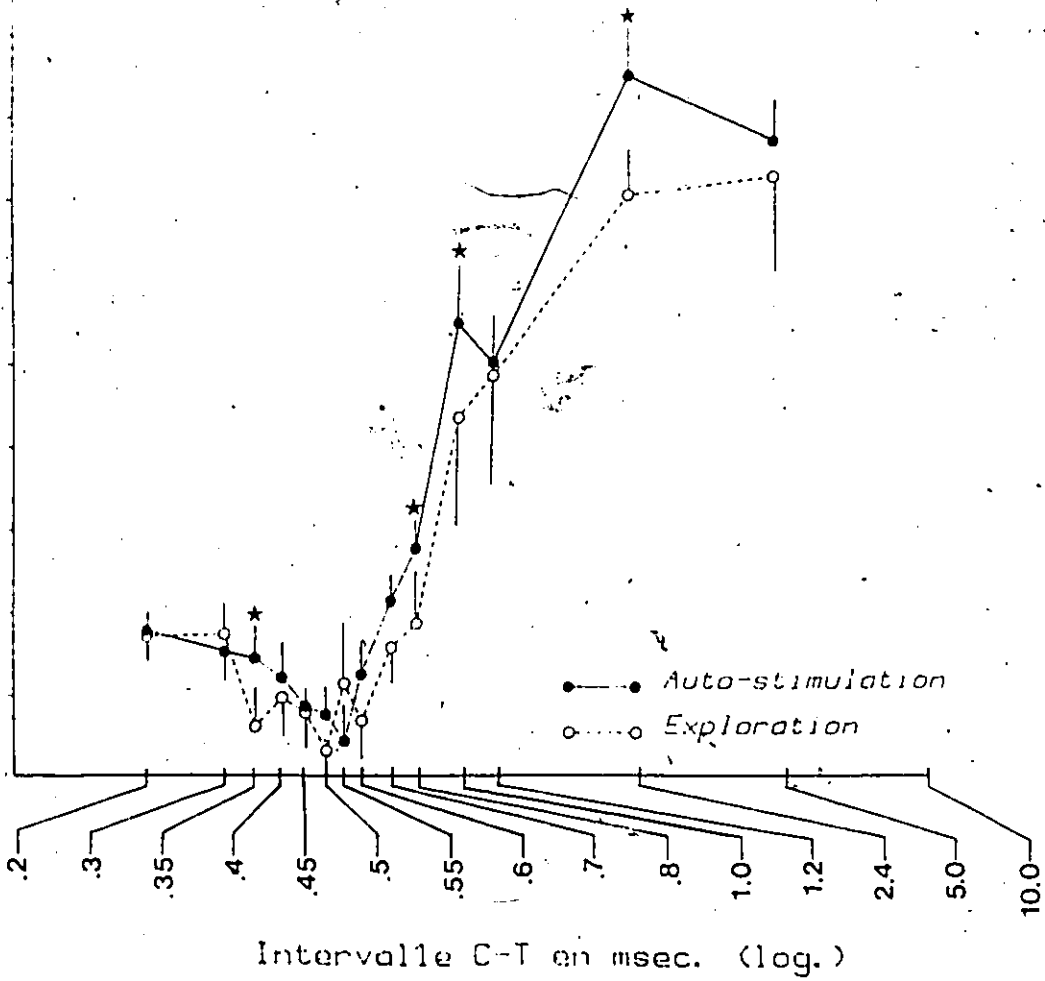


Figure 14 : Courbes d'efficacité des pulsions T

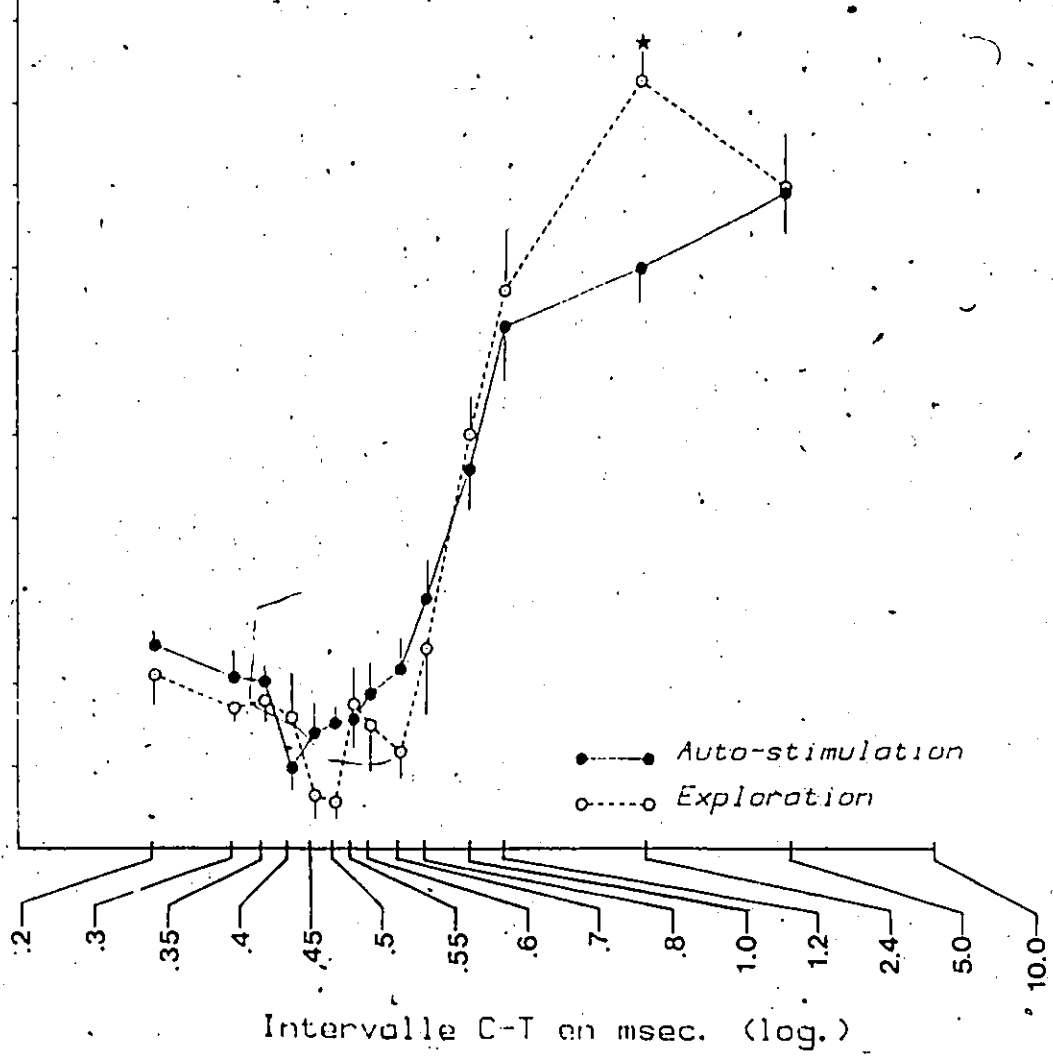
(condition C=T) en fonction de l'intervalle C-T pour le site diencéphalique du sujet 803. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type.

Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

110

803 (HL) C = T

Efficiéce relative de T (%)



● Auto-stimulation  
○ Exploration

Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 15 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T  
(condition C=T) en fonction de l'intervalle C-T pour  
le site mésencéphalique du sujet 805. Chaque point  
représente la moyenne de 5 essais. Les  
barres correspondent aux erreurs-type.  
Un astérisque indique qu'il y a une différence  
significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants  
sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

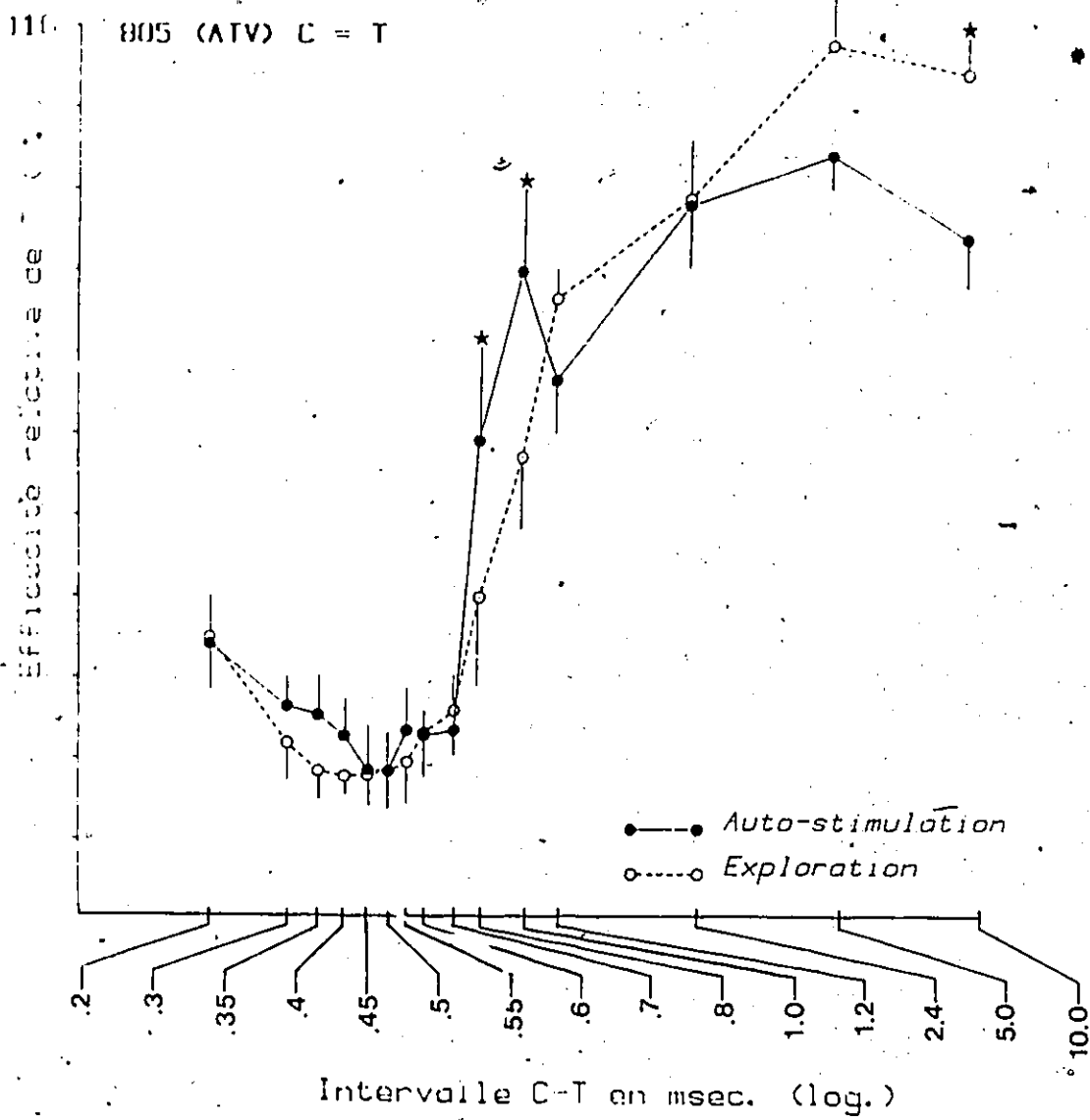


Figure 16 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T  
(condition C=T) en fonction de l'intervalle C-T pour  
le site mésencéphalique du sujet 853. Chaque point  
représente la moyenne de 5 essais. Les  
barres correspondent aux erreurs-type.  
Un astérisque indique qu'il y a une différence  
significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants  
sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

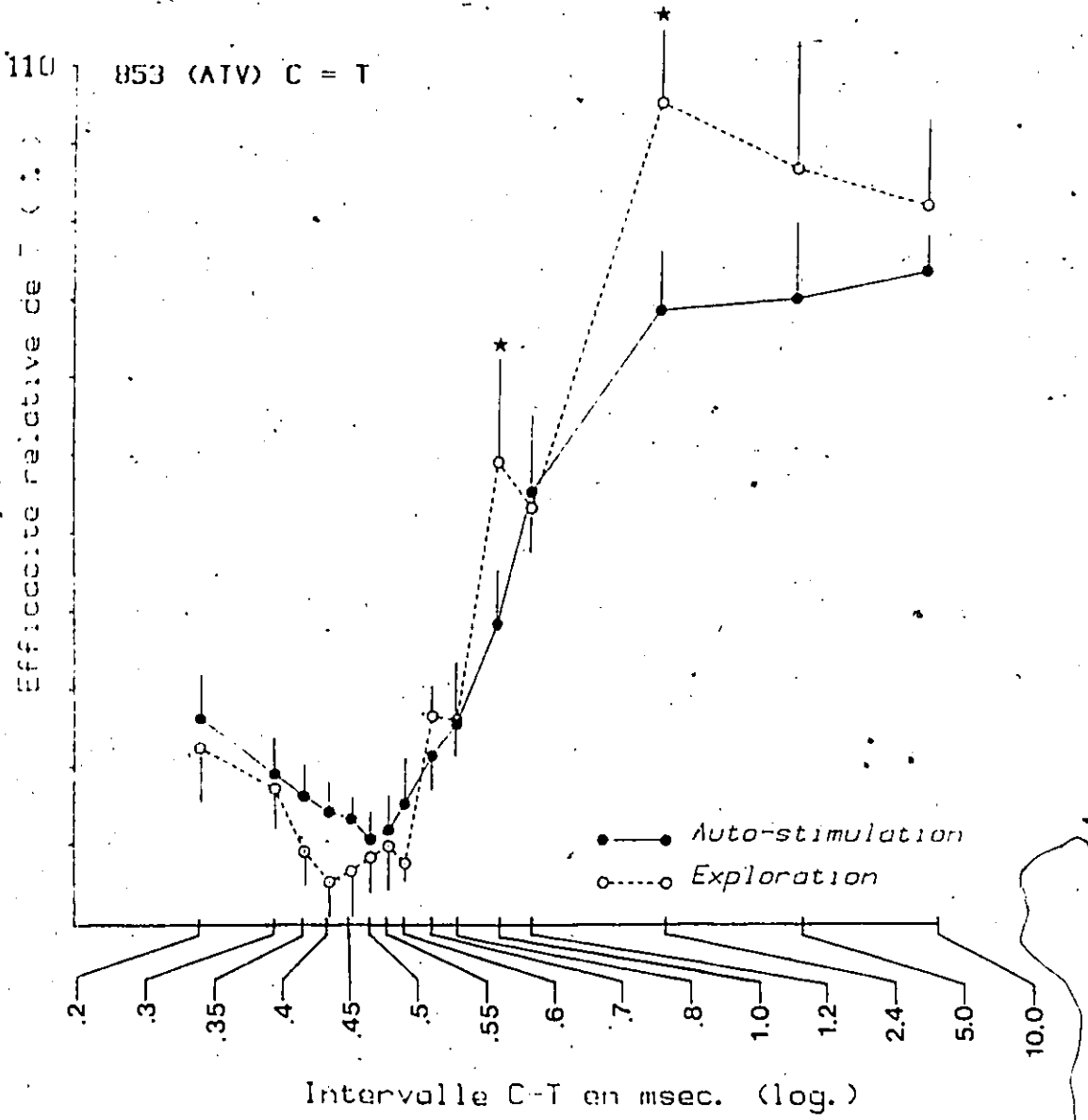




Figure 17 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T

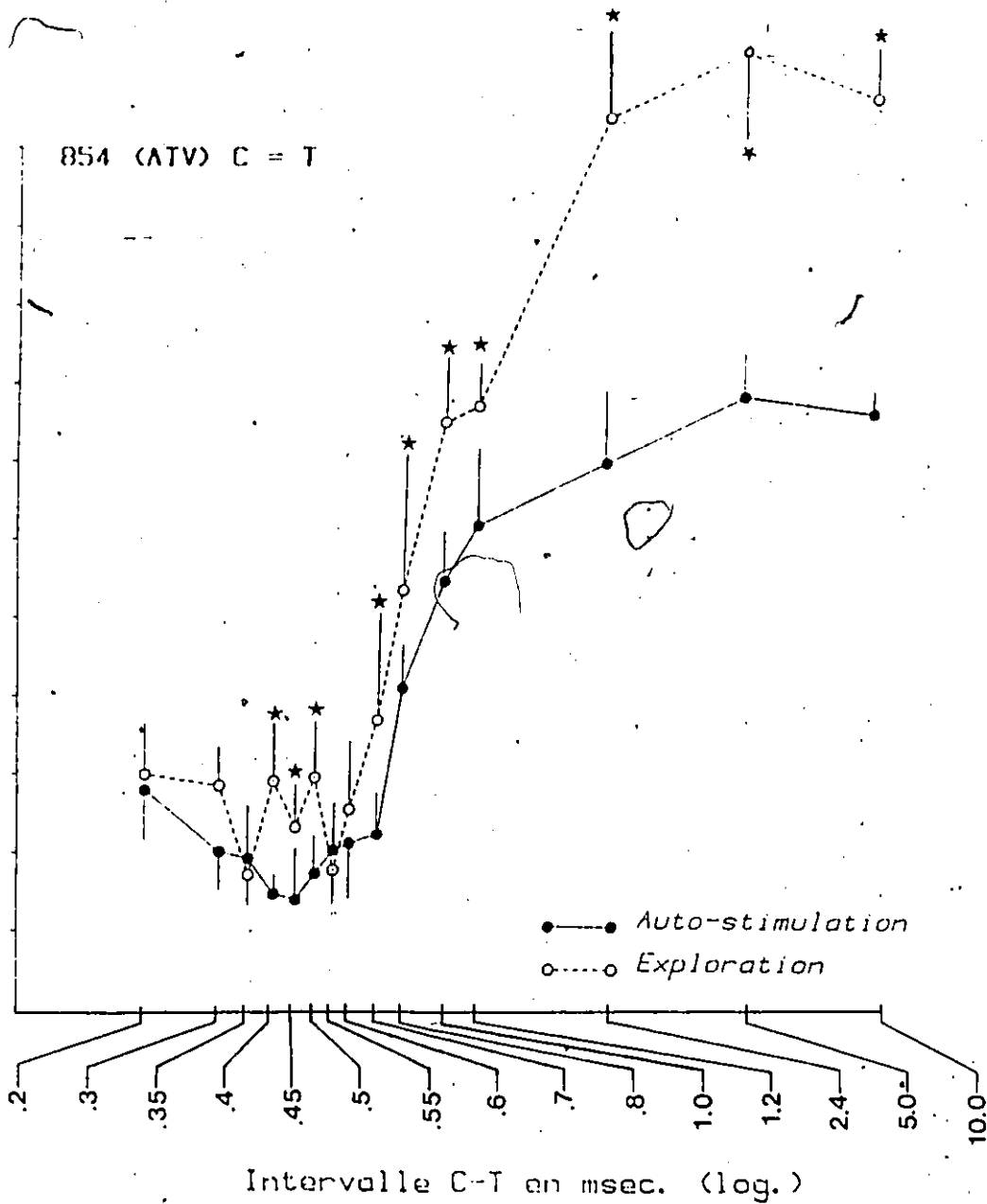
(condition C=T) en fonction de l'intervalle C-T pour le site mésencéphalique du sujet 854. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type.

Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

110

854 (ATV) C = T

Eff:cc:te relative de T (%)



Intervalle C-T en msec. (log.)

● Auto-stimulation  
○ Exploration

Figure 18 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C=T) pour le niveau diencéphalique. Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus par les trois sujets implantés au niveau de l'hypothalamus latéral. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

III. C = T: moyenne

Efficacité relative de

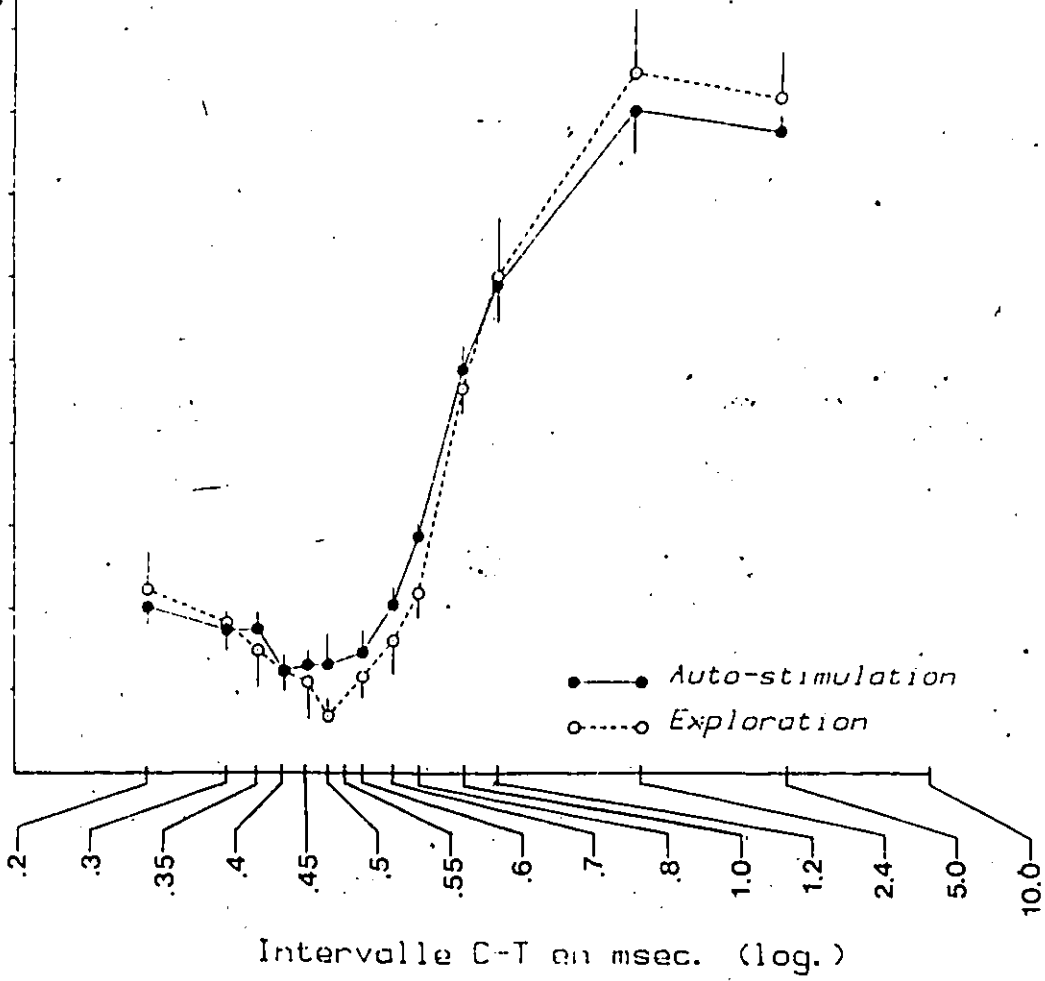
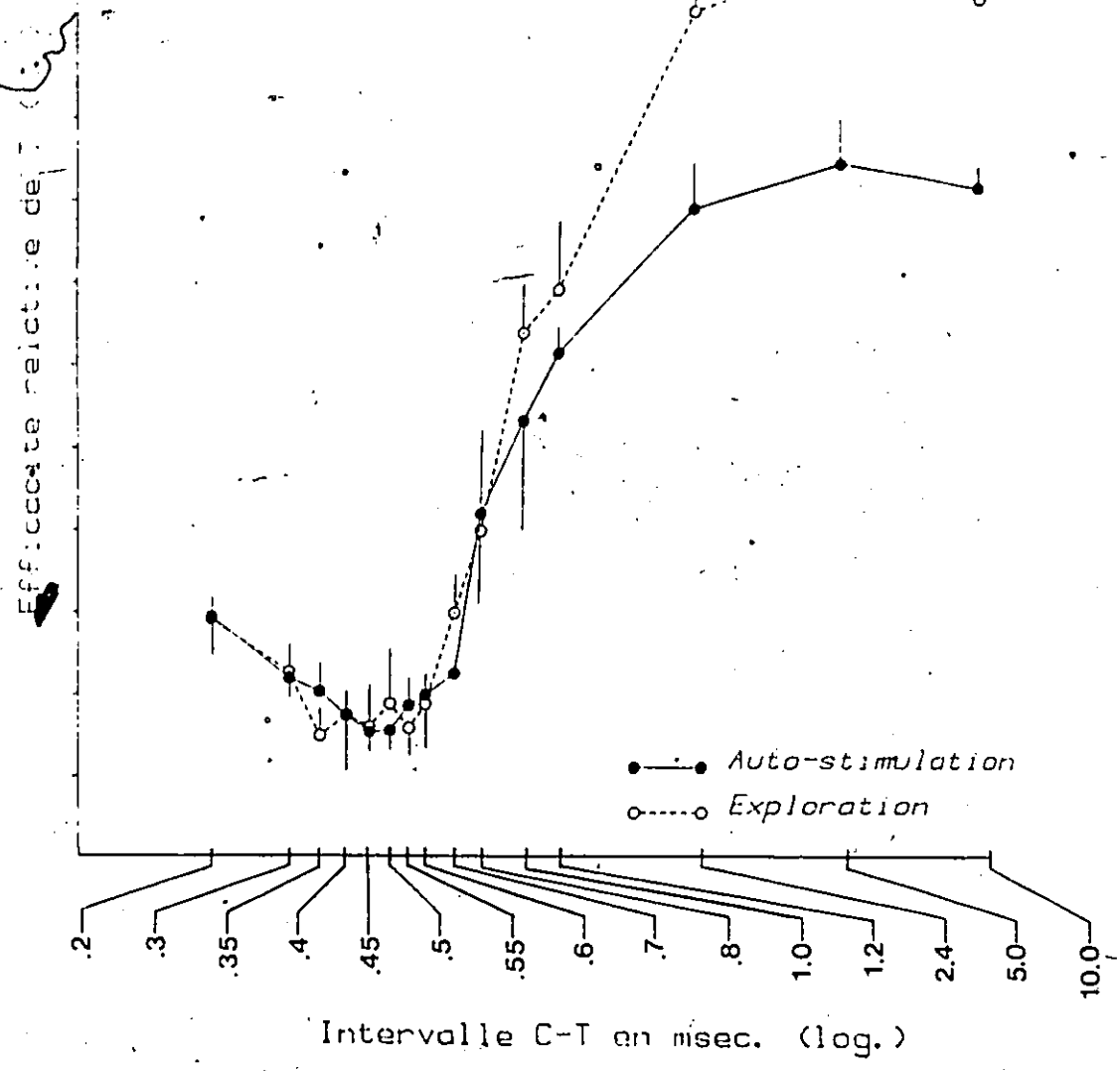


Figure 19 : Courbes <sup>W</sup>l'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C=T) pour le niveau mésencéphalique. Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus par les trois sujets implantés au niveau de l'aire tegmentale ventrale . Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

ATV C = T: moyenne



premier point de remontée correspond au point à partir duquel l'efficacité de la pulsion T augmente de façon constante sans subir de diminution. Dépendant des sujets et du comportement, cet interval varie de 0.45 à 0.6 msec. La remontée progressive subséquente peut être attribuable à la période réfractaire relative et/ou à la contribution des périodes réfractaires absolues de durée inégales (faisceau hétérogène). Finalement, les courbes atteignent un niveau asymptotique à 2.4 m sec. ou 5.0 m sec signifiant que les pulsions T sont totalement efficaces.

#### B. Comparaison C=T vs C>T

Les figures 22 à 29 montrent l'efficacité relative des pulsions T en fonction des différents intervals C-T testés en auto-stimulation et en exploration pour la condition C>T. Les figures 30 et 31 montrent l'efficacité relative moyenne des pulsions T en fonction des différents intervals C-T pour les 4 rats testés au niveau de l'hypothalamus latéral ainsi que pour les 4 rats testés au niveau de l'aire tegmentale ventrale à la condition C>T. Plusieurs remarques peuvent être faites à propos de ces résultats.

Premièrement, comme prédit, l'utilisation de pulsions C plus intenses que les pulsions T a eu pour effet de diminuer la sommation latente et de mettre en évidence la période supernormale des neurones. En effet, on peut observer qu'à la condition C>T, l'efficacité des pulsions T dépasse 100% aux intervals C-T situés entre 2.4 et 10.0 m sec. Ces résultats sont en accord avec les prédictions énoncées par Yeomans (1979) lors de l'utilisation de salves de

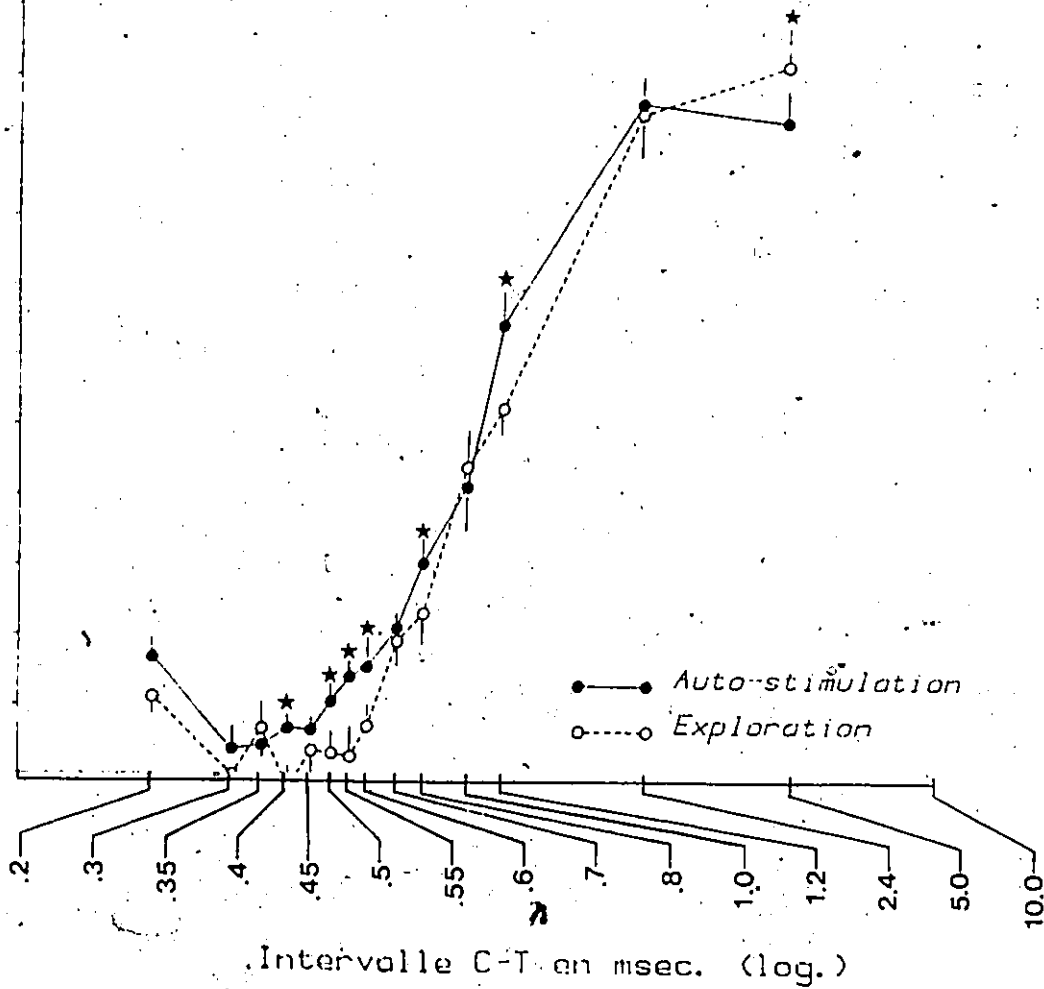


Figure 20 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site diencéphalique du sujet 750. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

130

750 (HL) C > T

Efficiéce relative ce (%)



●—● Auto-stimulation  
○- - -○ Exploration

Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 21 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site diencéphalique du sujet 758. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

130  
Efficacité relative de T :

758 (HL) C > T

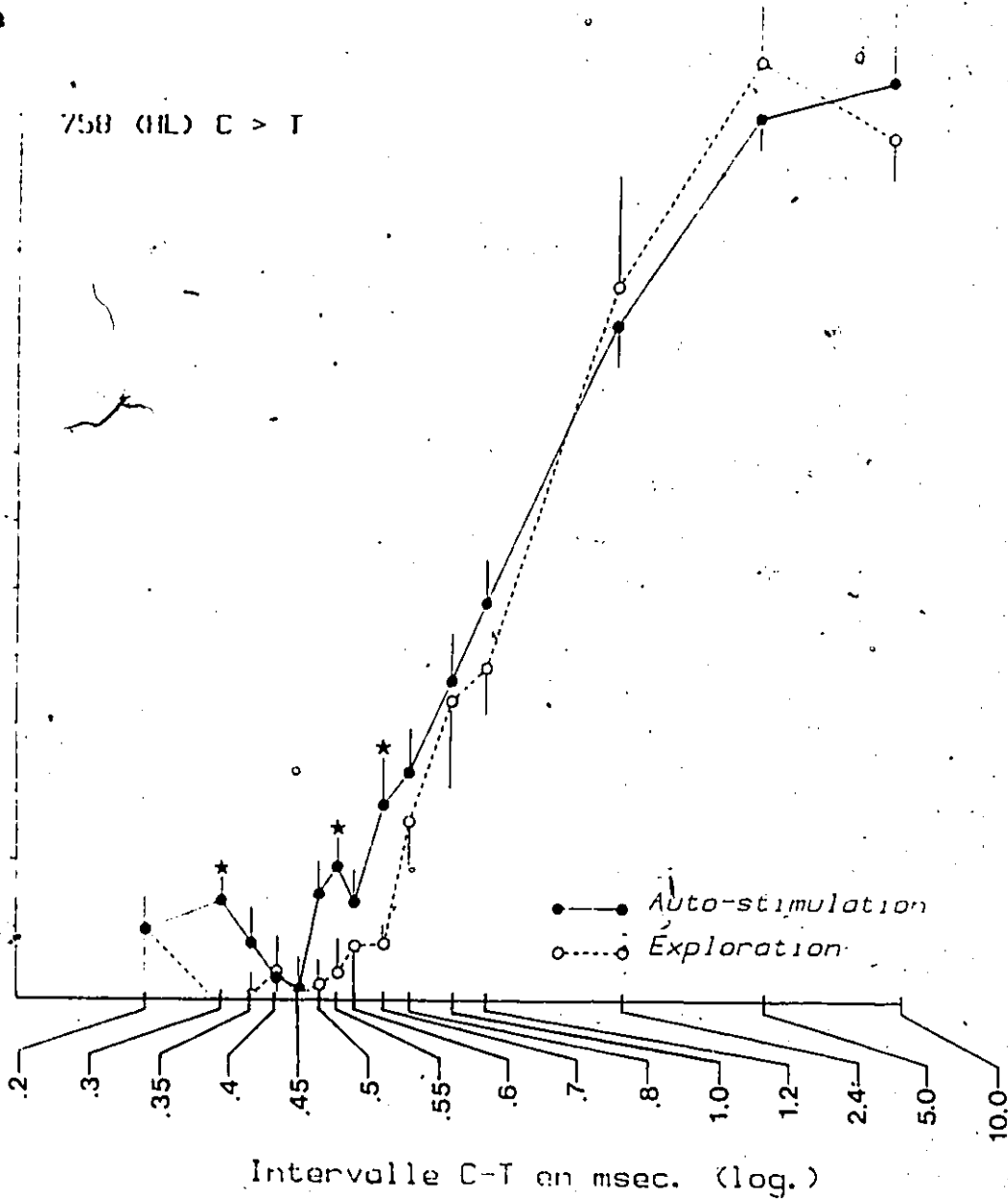


Figure 22 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site diencéphalique du sujet 803. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

130

803 (H.L.) C > T

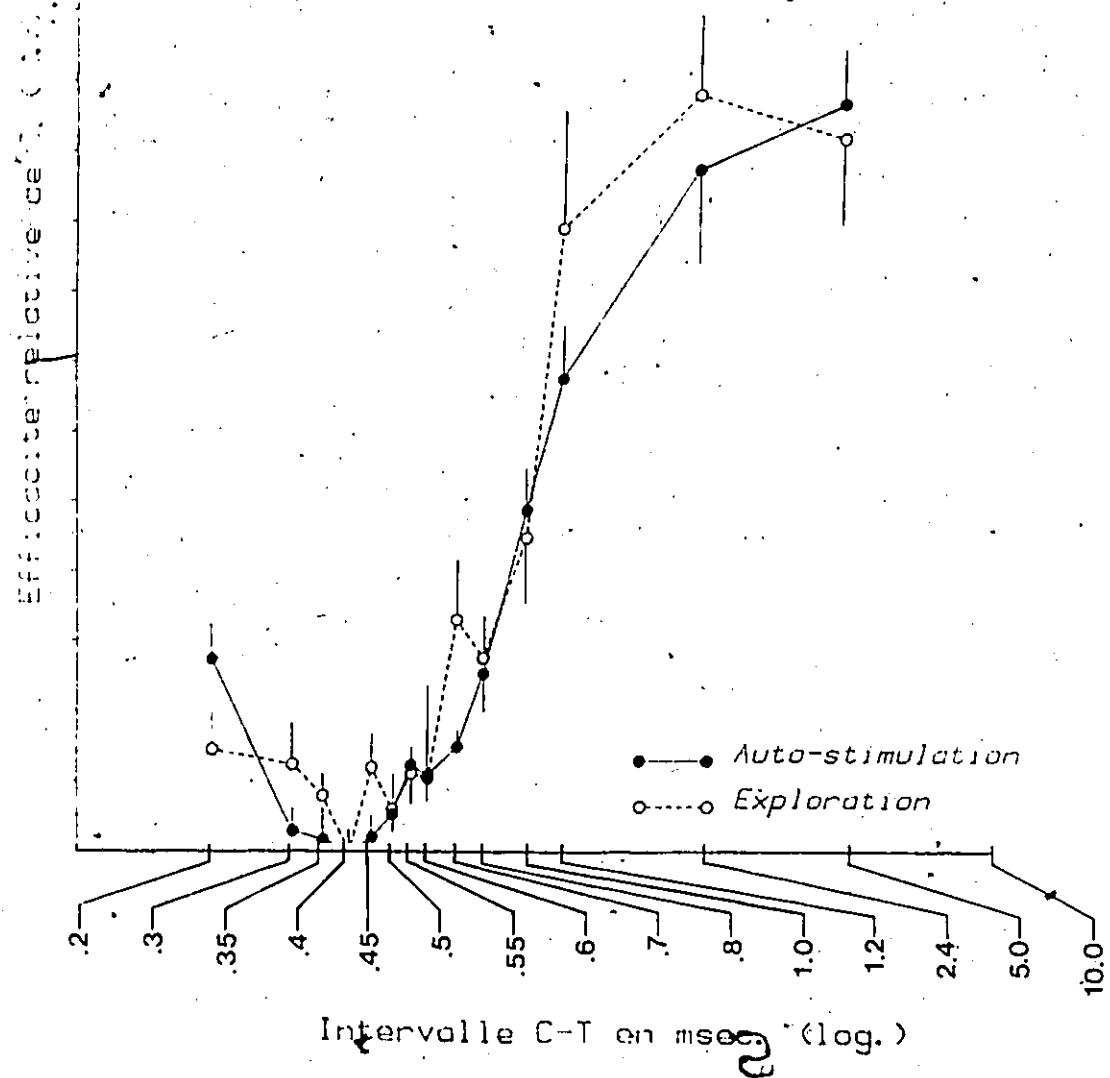
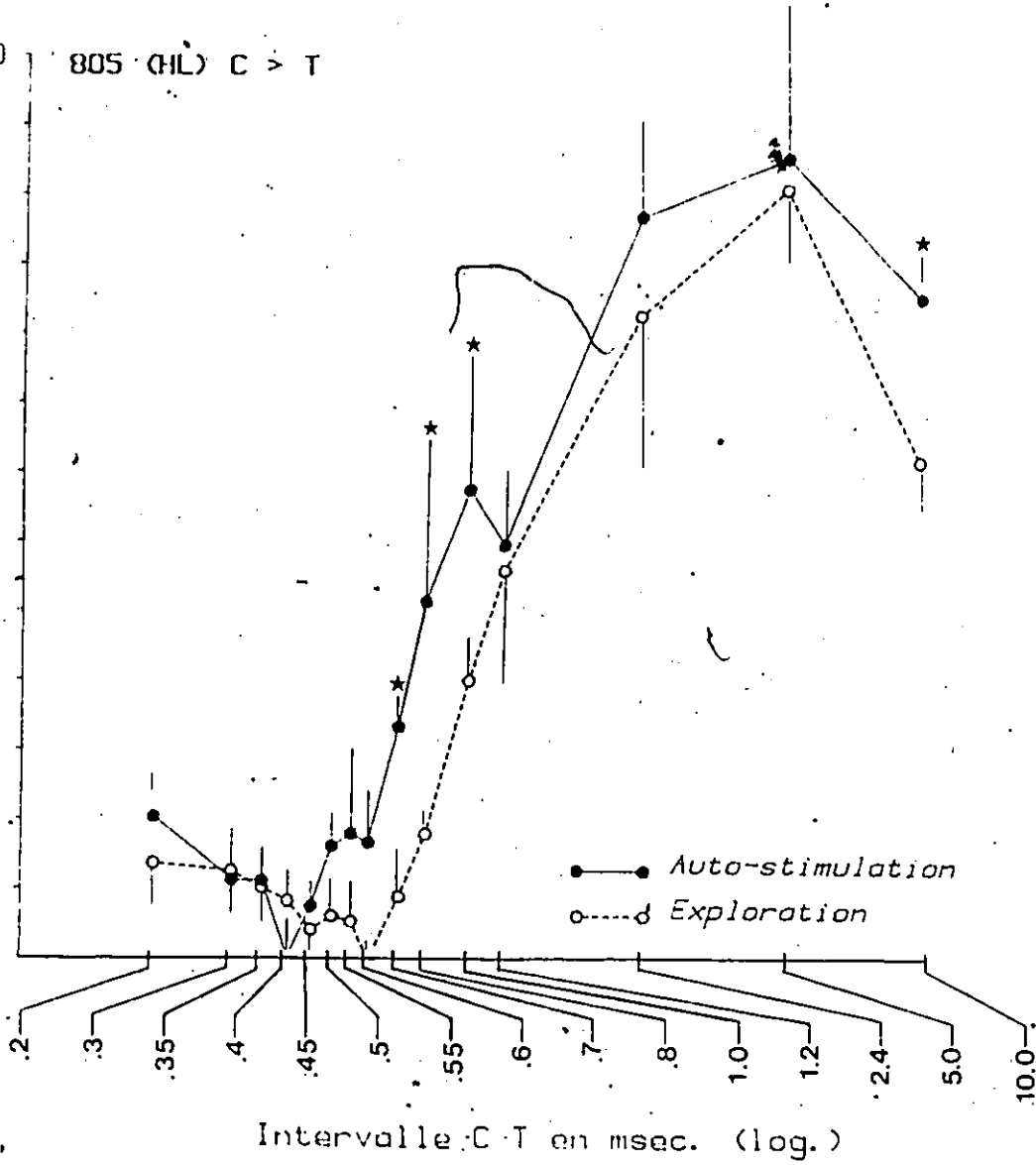


Figure 23. : Courbes d'efficacité des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site diencéphalique du sujet 805. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

130

805 (HL) C > T

Efficacite relative de T ( % )



● Auto-stimulation  
○ Exploration

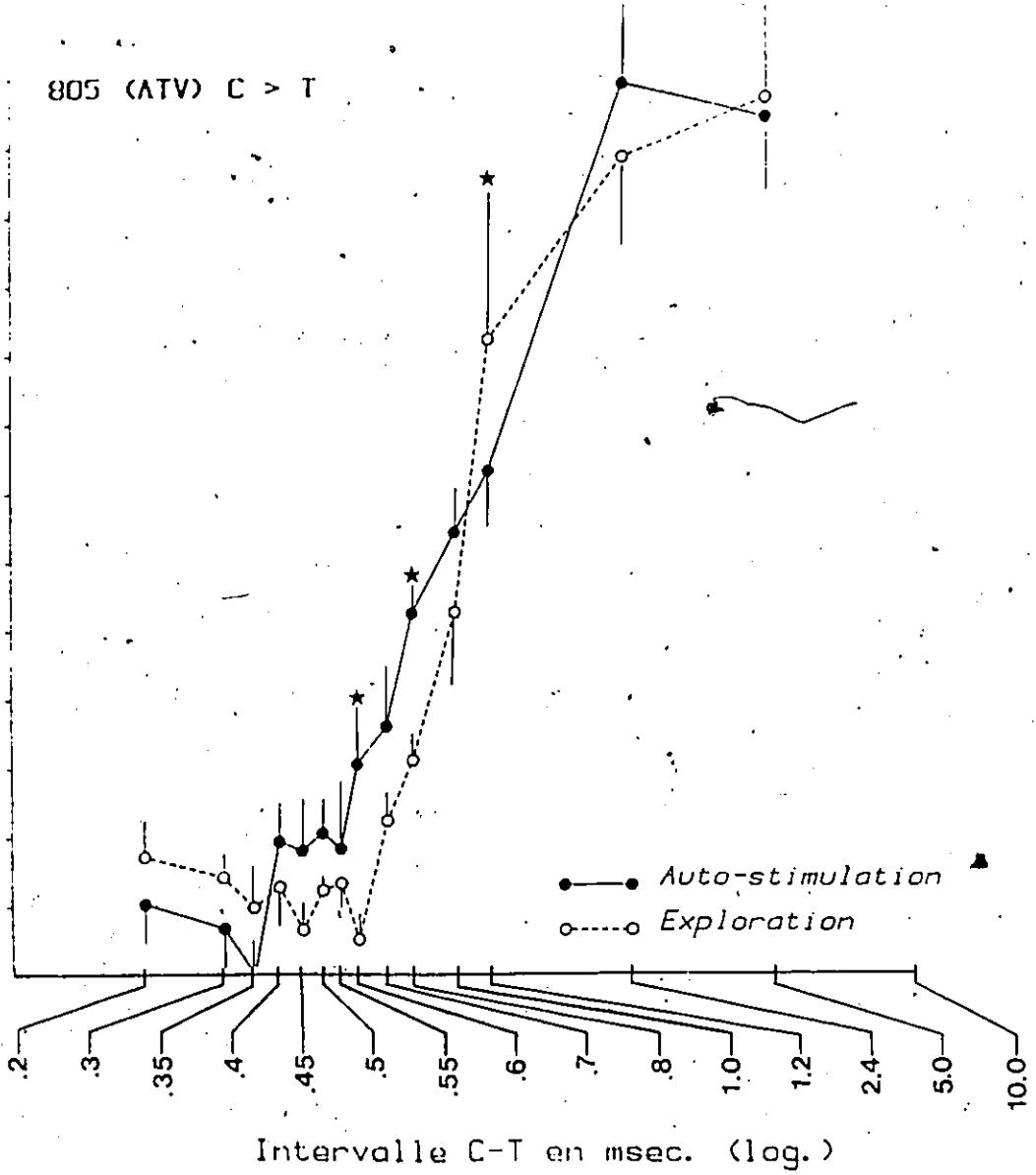
Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 24 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site mésencéphalique du sujet 805. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

130

805 (ATV) C > T

Efficacite relative de T (%)



● Auto-stimulation  
○ Exploration

Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 25 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition  $C > T$ ) pour le site mésencéphalique du sujet 844. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

145 844 (ATV) C > T

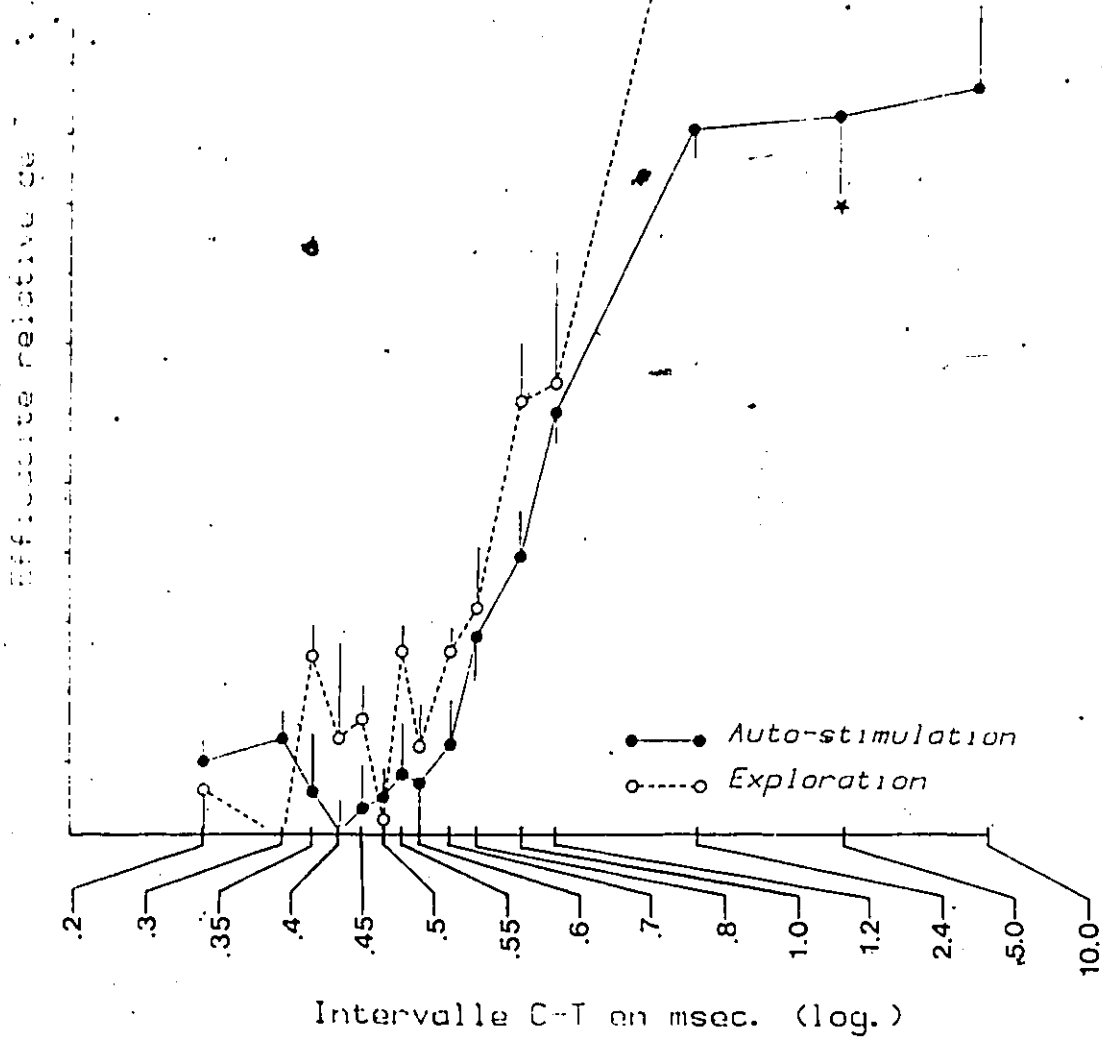


Figure 26 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site mésencéphalique du sujet 853. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

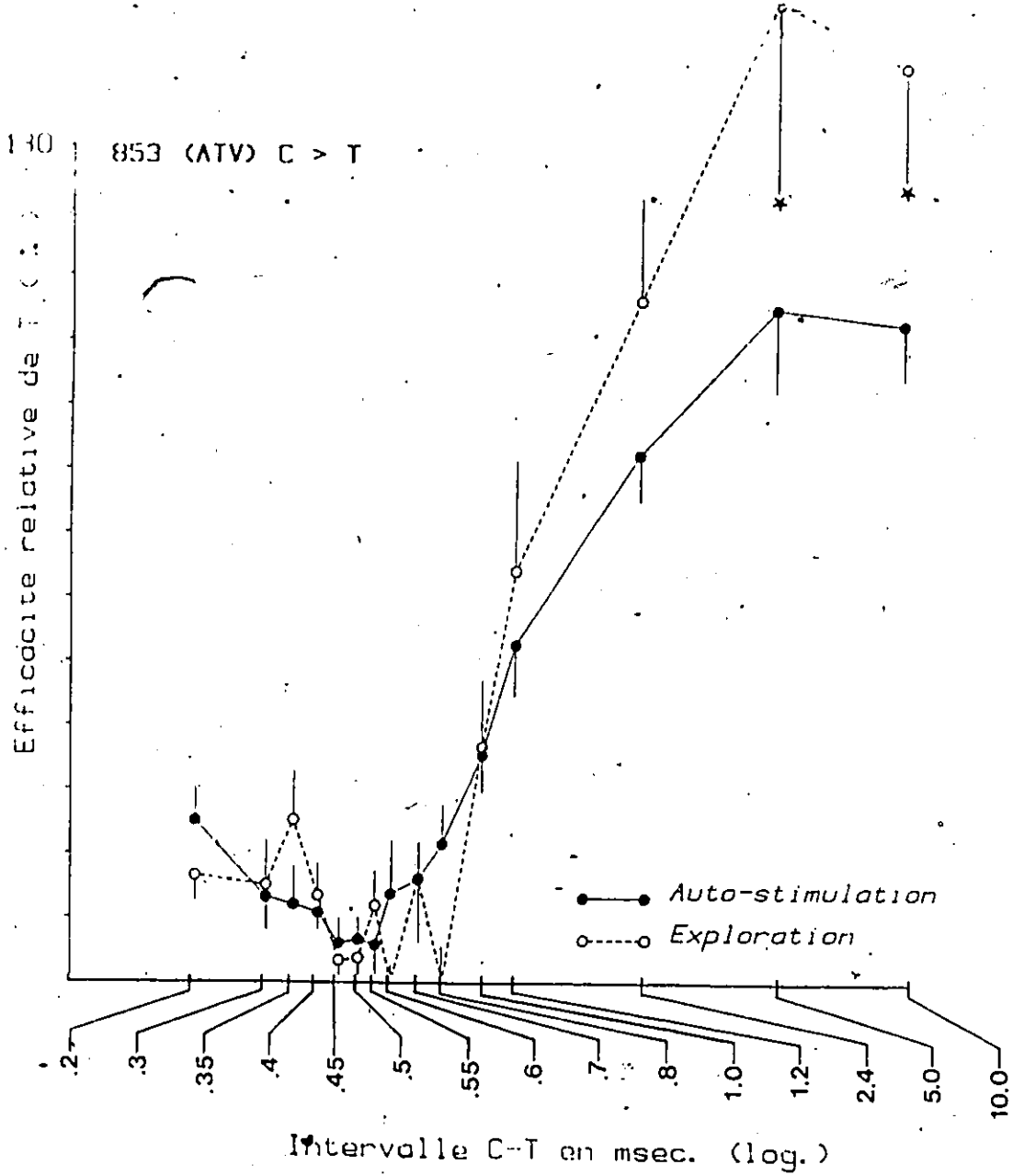
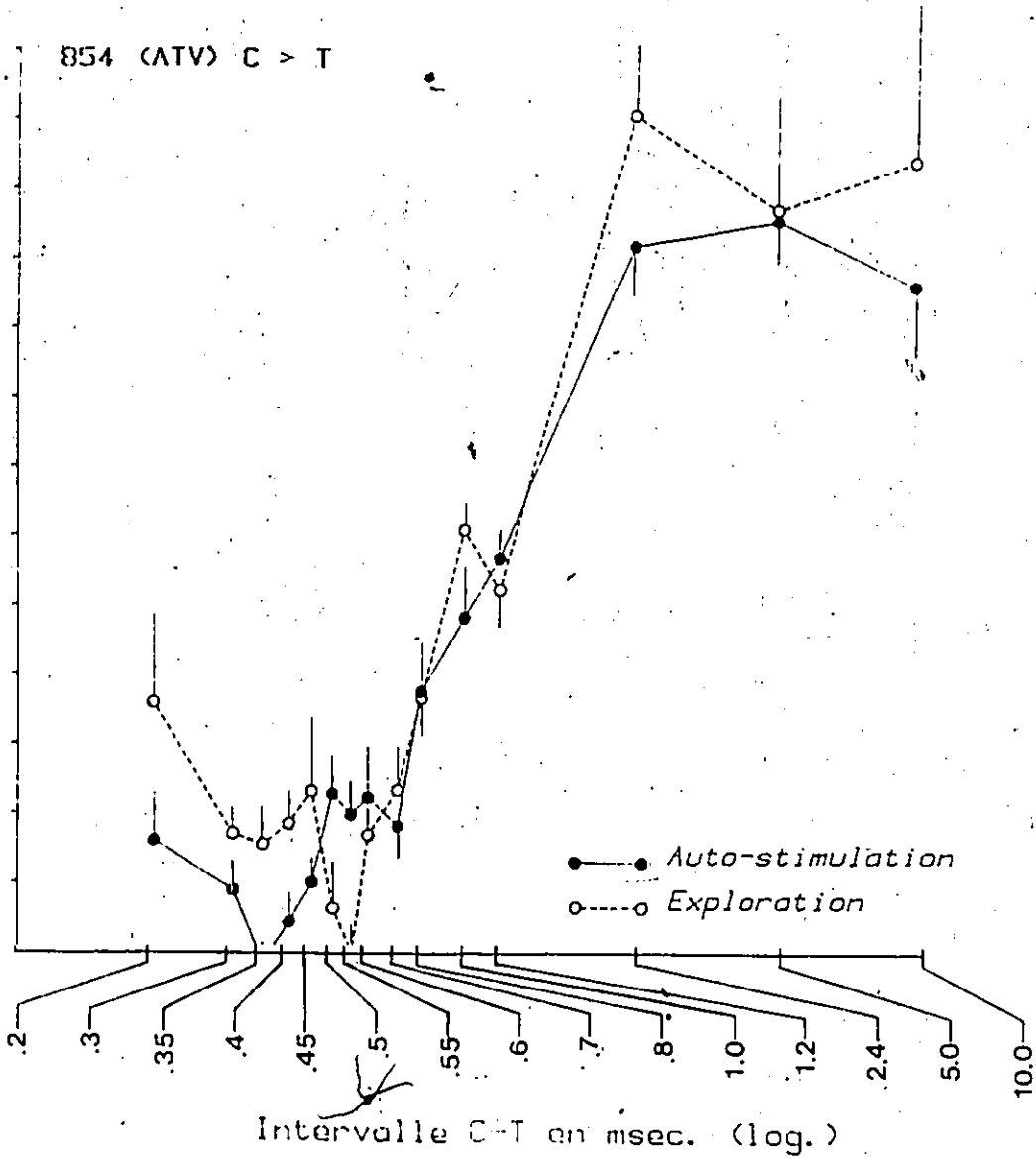


Figure 27 : Courbes d'excitabilité des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le site mésencéphalique du sujet 854. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

130

854 (ATV) C > T

Eff:ccacite relative de T ( % )

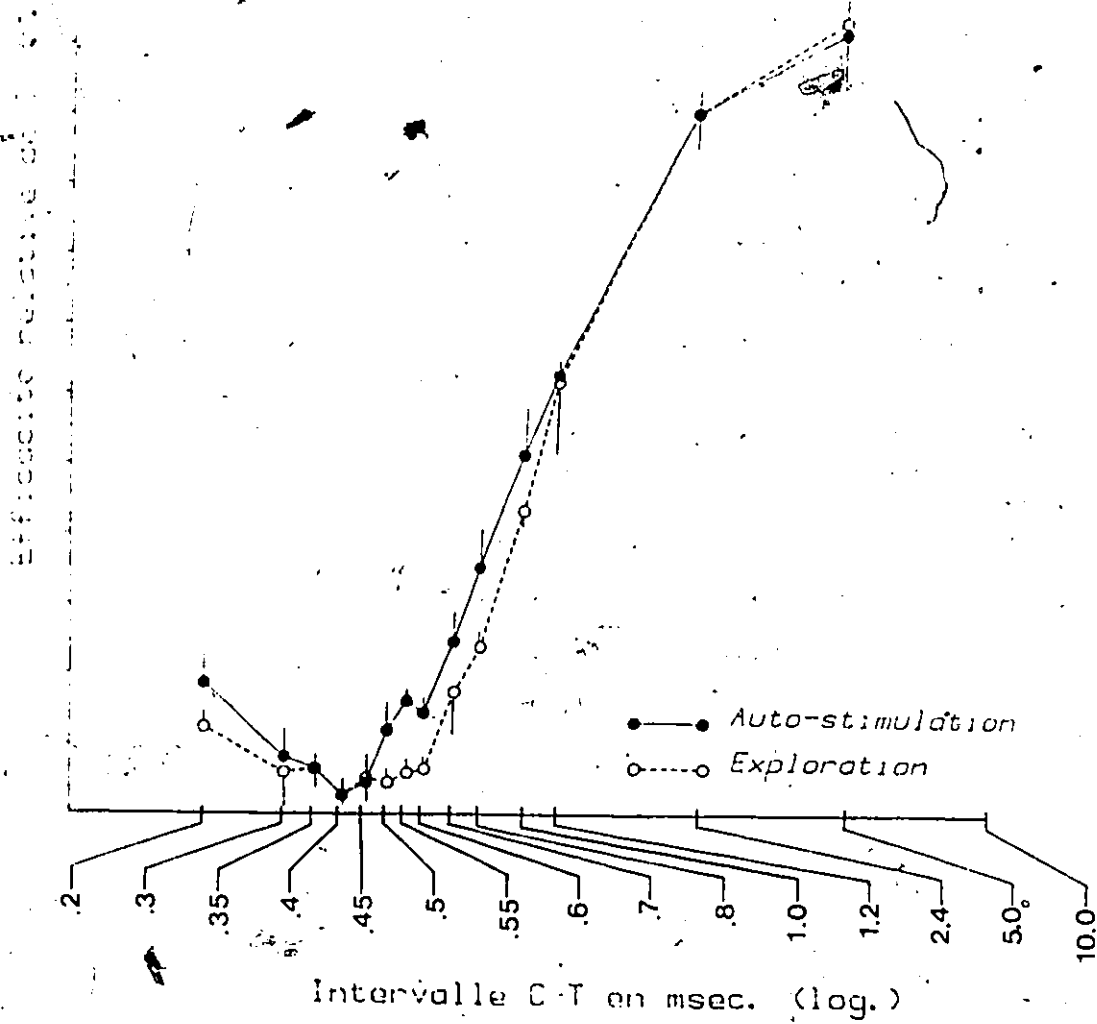


● Auto-stimulation  
○ Exploration

Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 28 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le niveau diencéphalique. Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus par les quatre sujets implantés au niveau de l'hypothalamus latéral. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

III. C > T : moyenne



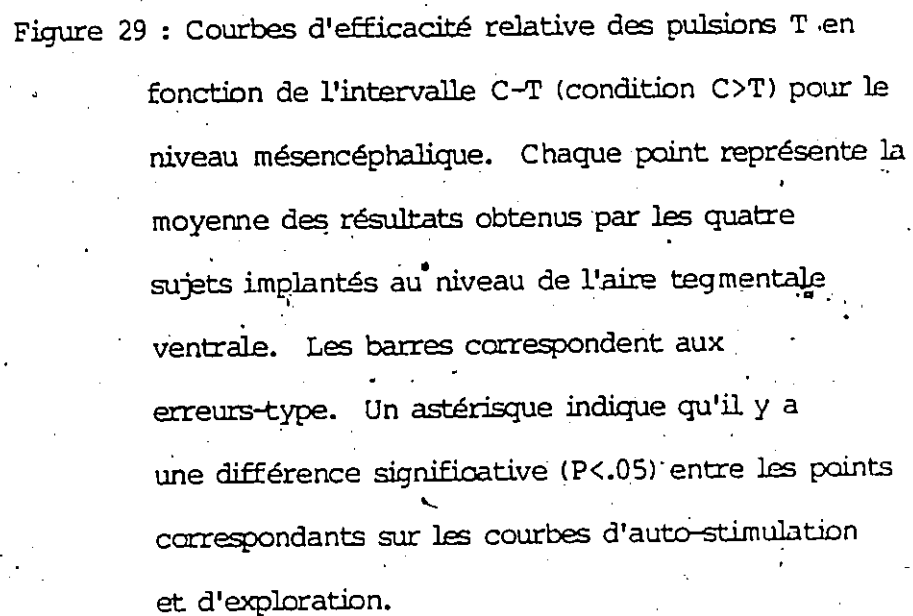
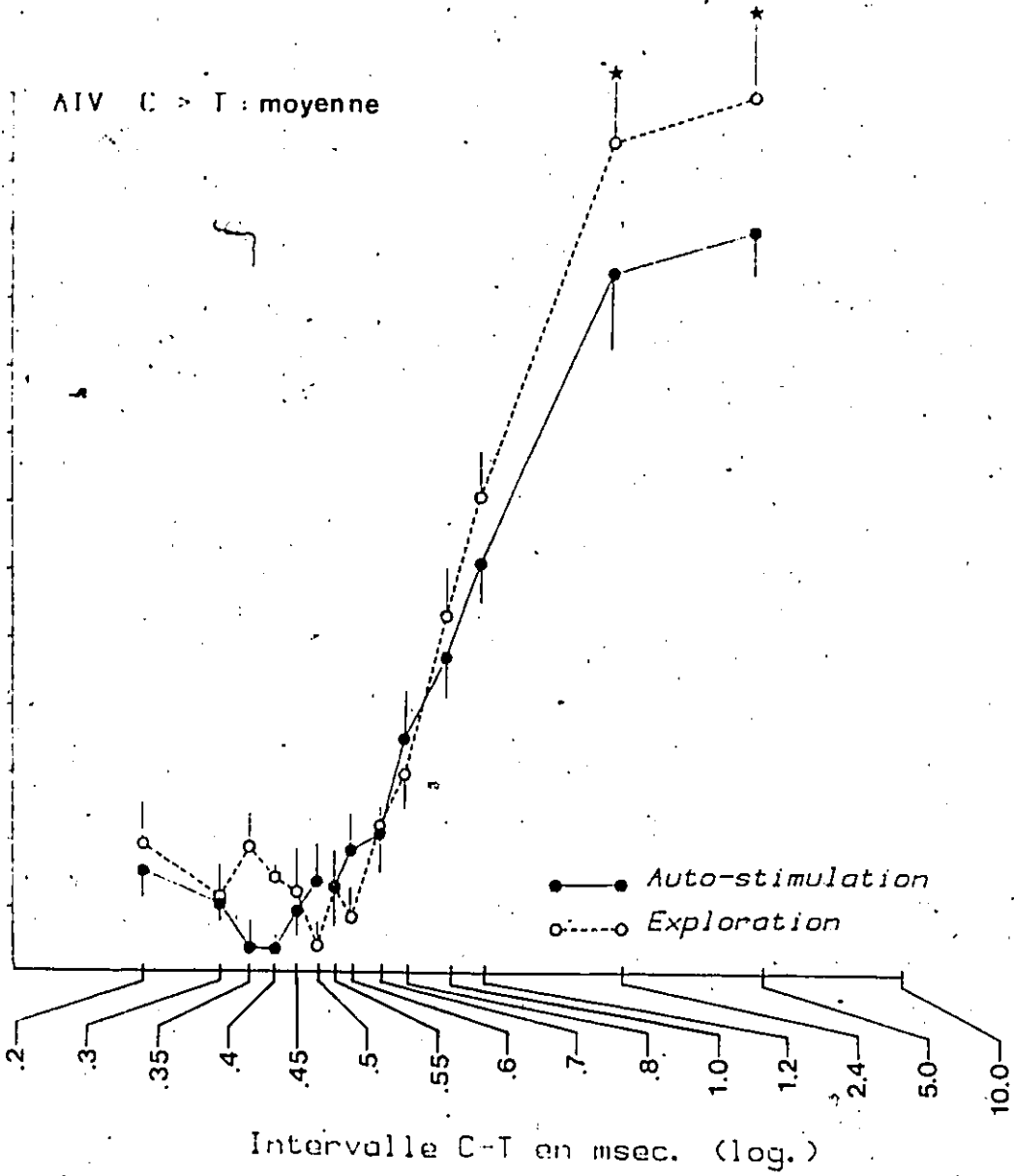


Figure 29 : Courbes d'efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T (condition C>T) pour le niveau mésencéphalique. Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus par les quatre sujets implantés au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Les barres correspondent aux erreurs-type. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $P < .05$ ) entre les points correspondants sur les courbes d'auto-stimulation et d'exploration.

AIV C > T : moyenne

Efficacite relative de T (%)



pulsions inégales ( $C > T$ ). En ce qui a trait à la réduction de la sommation latente, on peut remarquer qu'en moyenne, les valeurs situées en deçà de l'intervalle  $C-T$  0.5 msec. ont une efficacité plus faible à la condition  $C > T$  qu'à la condition  $C=T$ . Le tableau 1 illustre plus clairement cet effet.

La première colonne du tableau 1 donne la valeur la plus haute et la plus basse ( $E\%$ ) obtenues par chacun des sujets avant l'intervalle  $C-T$  0.6 msec. en auto-stimulation et en exploration pour la condition  $C=T$ . La deuxième colonne nous donne les mêmes renseignements mais cette fois pour la condition  $C > T$ . Finalement, la troisième colonne montre le pourcentage de diminution dans l'efficacité de la pulsion  $T$  ( $E\%$ ) lorsqu'on utilise la condition  $C > T$  plutôt que la condition  $C=T$ . Ces résultats indiquent clairement que l'utilisation de la condition  $C > T$  permet de diminuer de façon notable la contribution des neurones situés dans la portion subliminale du champ neuronal (ceux responsables de l'effet de sommation latente). Les diminutions obtenues dans cette expérience sont de l'ordre de 70% à 100%. De plus, dans 7 des 12 cas présentés, on peut observer que la valeur la plus basse obtenue dans la condition  $C > T$  est égale à 0%. Comme cette valeur de 0% est habituellement suivie d'une augmentation de l'efficacité des pulsions  $T$ , nous pouvons conclure avec une certaine confiance que l'intervalle où la valeur nulle est obtenue correspond à la fin de la période réfractaire absolue des neurones les plus rapides. Une telle conclusion ne peut être tirée sur la base des résultats obtenus avec la condition  $C=T$ . En effet, dans ce cas, comme les valeurs d'efficacité n'atteignent pas 0, il est possible que le premier point de remontée soit masqué par l'effet de sommation latente (Miliaressis et Rompré 1980; Miliaressis 1981; Miliaressis & al. 1983).



Tableau I : Réduction des valeurs de sommation latente

grâce à l'utilisation de la condition  $C > T$ .

Les valeurs situées sous les colonnes indiquées "Haut" et "Bas" correspondent à la valeur E% la plus élevée ou la plus faible enregistrée pendant la période de sommation latente pour chacun des sujets testés. La colonne "% REDUCTION" correspond au pourcentage de réduction obtenu dans la valeur E% la plus élevée et la plus faible lorsqu'on utilise la condition  $C > T$  plutôt que la condition  $C = T$ .

TABLEAU 1

SUIJET	COMPORTEMENT	C = T		C > T		% REDUCTION	
		Haut	Bas	Haut	Bas	Haut	Bas
750 (HL)	Auto-stimulation	18.0	12.3	16.8	3.7	7%	70%
	Exploration	28.9	10.8	11.1	2.8	51%	74%
758 (HL)	Auto-stimulation	17.7	4.4	14.0	1.0	21%	77%
	Exploration	17.3	3.2	9.7	0.0	47%	100%
803 (HL)	Auto-stimulation	24.5	9.7	27.3	0.0	-11%	100%
	Exploration	20.9	5.6	14.5	0.0	31%	100%
805 (ATV)	Auto-stimulation	34.0	18.3	10.3	0.0	70%	100%
	Exploration	34.8	18.3	17.2	5.2	50%	72%
853 (ATV)	Auto-stimulation	26.3	10.8	25.2	5.9	4%	45%
	Exploration	22.5	5.3	25.3	0.0	-12%	100%
854 (ATV)	Auto-stimulation	28.0	14.0	15.9	0.0	43%	100%
	Exploration	30.0	17.9	35.8	0.0	-19%	100%

Le tableau 2 montre les valeurs des premiers points de remontée (période réfractaire absolue des neurones les plus excitables) aux conditions  $C > T$  et  $C = T$ , pour 3 rats différents testés en auto-stimulation et en exploration. On note que dans la plupart des cas, les valeurs de période réfractaire absolue estimées avec la condition  $C = T$  sont plus longues que celles estimées lors de la condition  $C > T$ . Les différences entre les deux estimations sont parfois aussi grandes que 0.2 msec. (rat # 750 auto-stimulation). Il semble donc évident que l'utilisation de la condition  $C = T$  ne soit pas adéquate pour montrer avec précision le premier point de remontée des courbes d'excitabilité.

Les résultats obtenus à la condition  $C > T$  montrent des différences subtiles de temps de première remontée entre les deux comportements. En effet, au niveau de l'aire tegmentale ventrale, tous les rats testés en auto-stimulation ont montré une remontée plus précoce qu'en exploration. Les différences obtenues étaient de l'ordre de 0.25 msec. (#805), 0.2 msec. (#854), 0.1 msec. (#844) et 0.05 msec. (#353). La moyenne des courbes d'excitabilité pour ces 4 rats montre que les courbes d'auto-stimulation commencent leur remontée dès 0.4 msec. alors que les courbes d'exploration ne commencent que vers 0.5 msec. Dépendant de l'animal, la première remontée en auto-stimulation varie de 0.35 à 0.55 msec. alors qu'en exploration elle varie de 0.5 à 0.6 msec. Au niveau de l'hypothalamus latéral, la première remontée est égale ou inférieure à celle estimée en exploration. Ces valeurs varient de 0.4 à 0.45 msec en auto-stimulation et de 0.4 à 0.6 msec en exploration. La différence observée au niveau de la première remontée entre les deux comportements suggère que ces derniers ne sont pas induits par l'activation d'une seule et même population

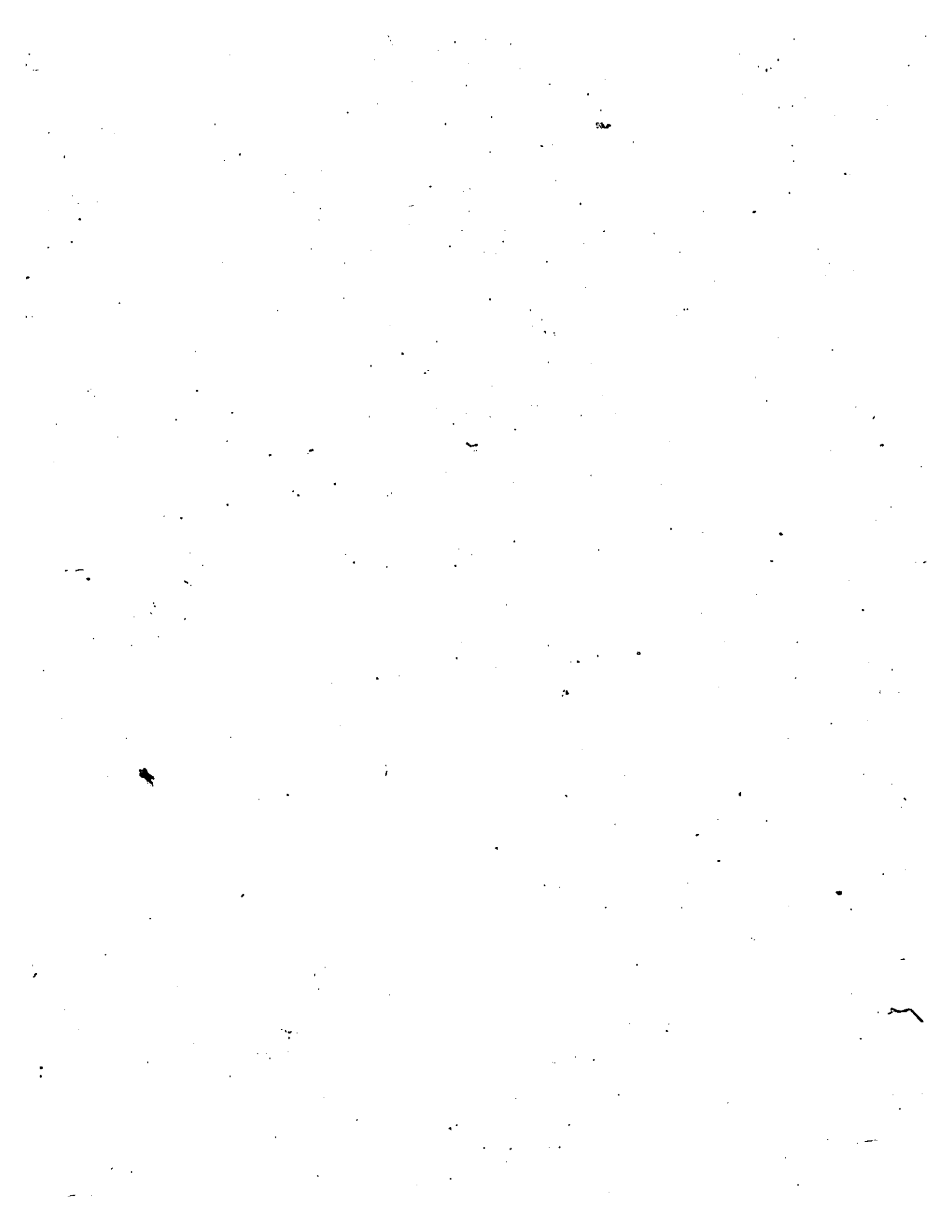


Tableau II : Période refractaire absolue estimée pour chacun  
des sujets à la condition  $C = T$  et  $C > T$ .

TABLEAU 2

SUJET	COMPORTEMENT	PERIODE REFRACTAIRE ASOLUE ESTIMEE	
		$C = \pi$	$C > \pi$
750 (HL)	Auto-stimulation	.60	.45
	Exploration	.60	.55
758 (HL)	Auto-stimulation	.55	.45
	Exploration	.60	.45
803 (HL)	Auto-stimulation	.40	.40
	Exploration	.50	.40
805 (HL)	Auto-stimulation		.40
	Exploration		.60
805 (ATV)	Auto-stimulation	.50	.35
	Exploration	.50	.60
853 (ATV)	Auto-stimulation	.50	.55
	Exploration	.60	.60
854 (ATV)	Auto-stimulation	.45	.35
	Exploration	.55	.55
844 (ATV)	Auto-stimulation		.40
	Exploration		.50

neuronal. Le fait que Rompré et Miliaressis (1980) ne soient pas arrivés à cette conclusion est explicable. En effet, ces auteurs n'ont utilisé que la condition  $C=T$ . De plus, les auteurs ont utilisé des intervalles C-T relativement distancés les uns des autres. Ainsi, dans la région où le recouvrement des périodes réfractaires absolues commence, seuls les intervalles C-T 0.2, 0.4, 0.5, 0.6 et 0.8 msec. ont été testés. La résolution dans la détermination du premier point de remontée n'est donc que de 0.1 msec. Dans notre étude, la résolution était deux fois plus grande.

Le troisième type d'observation qu'on peut faire par rapport aux résultats obtenus est le fait que le recouvrement en auto-stimulation suggère l'implication de plus d'une population de fibres. En effet, dans plusieurs des courbes présentées pour l'auto-stimulation à la condition  $C>T$ , il est possible d'observer un recouvrement en plusieurs étapes. Ainsi, le recouvrement comprend ordinairement une remontée de l'efficacité de T à des intervalles C-T courts suivi d'un plateau et finalement d'une seconde remontée à des intervalles C-T plus longs. Ce résultat est particulièrement évident chez le rat #805 (aire tegmentale ventrale). Ce type de recouvrement peut être mis en évidence de façon plus prononcée par une approximation de la dérivée première de la courbe d'excitabilité. Le calcul, proposé initialement par Rompré (1983), est comme suit:

$$FP = \Delta E\% / \Delta C-T$$

ou FP= facteur de progression de l'efficacité (E%) en fonction des  
intervalles C-T

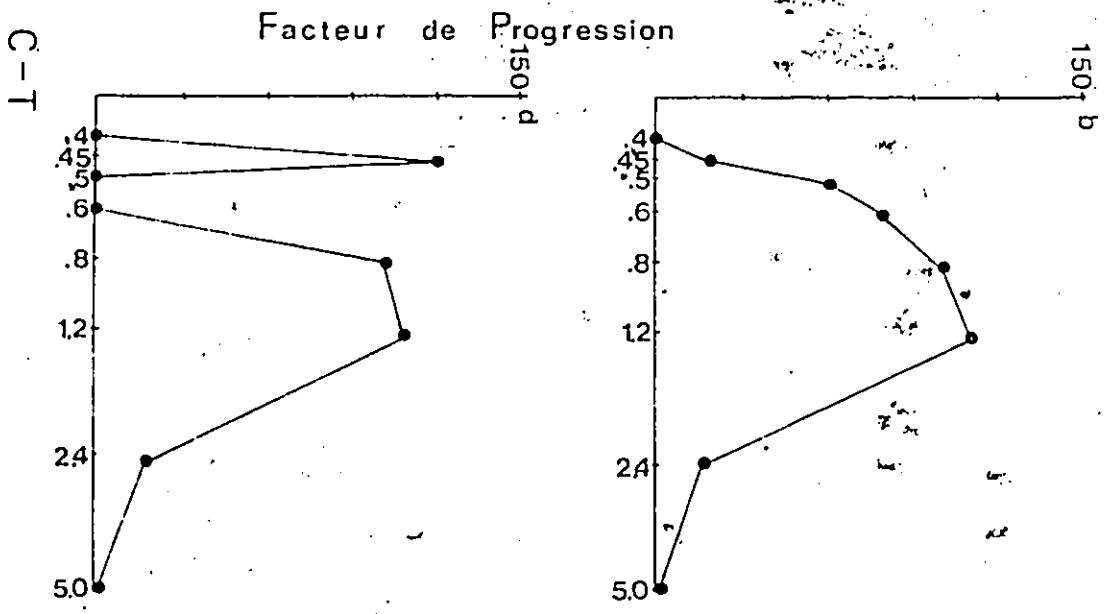
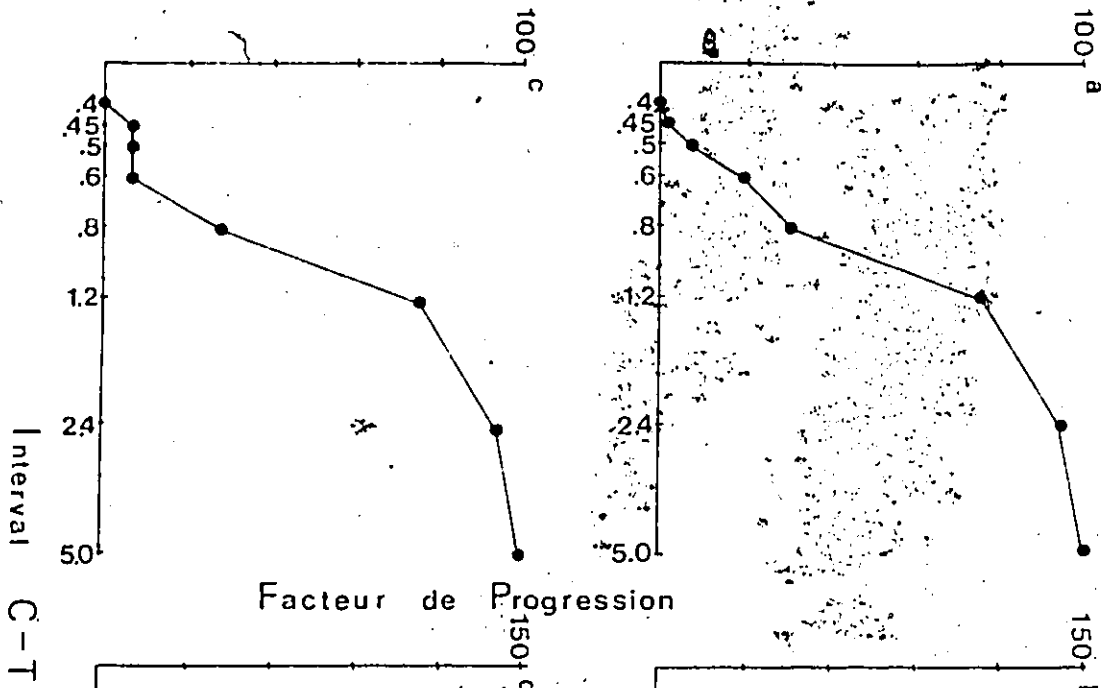
Delta E% = différence de l'efficacité (E%) entre deux intervalles C-T  
consécutifs

Delta C-T = différence en msec. entre les deux intervalles C-T  
correspondants.

En utilisant cette formule, deux types de résultats peuvent être obtenus. Un exemple de ces deux situations est présenté à la figure 30. Le premier cas (figure 30a) représente une courbe d'excitabilité ou la période réfractaire absolue la plus rapide est de 0.5 msec et ou le recouvrement subséquent est caractérisé par une augmentation graduelle et ininterrompue. L'approximation de la dérivée première de cette courbe est présentée à la figure 30b. On remarque dans ce cas que les valeurs FP augmentent d'abord jusqu'à 2.4 msec. puis diminuent jusqu'à 10.0 msec. ou une valeur de 0 est obtenue (deuxième valeur de l'excitabilité). Un cas différent est présenté à la figure 30c. Dans ce cas, les fibres les plus rapides sortent de leur période réfractaire absolue à un interval de C-T .45 msec. et contribuent pour 15% de l'efficacité totale. Ce niveau d'efficacité reste constant jusqu'à ce que des fibres plus lentes sortent à leur tour de leur période réfractaire absolue. A partir de cet interval, (0.6 msec dans cet exemple), le recouvrement se fait de façon graduelle et ininterrompue jusqu'à une valeur asymptotique. La dérivée de la courbe de la figure 30c est présentée à la figure 30d. On peut y noter l'existence de deux sommets. En effet, les valeurs augmentent d'abord de 0.4 msec. à 0.45 msec. puis diminuent jusqu'à une

Figure 30 : Efficacité relative des pulsions T en fonction de l'intervalle C-T pour deux populations de fibres différentes. Les graphiques de droite illustrent les valeurs du facteur de progression en fonction de l'intervalle C-T pour chacune des courbes d'excitabilité représentées sur les graphiques de gauche. Voir le texte pour plus d'explications.

Efficacité relative de T (%)



valeur de 0 au niveau des intervalles C-T 0.5 et 0.6 msec. Le deuxième sommet pour sa part inclut des valeurs croissantes entre 0.6 et 0.7 msec. puis des valeurs décroissantes entre 0.7 et 10.0 msec. De plus, dans cet exemple, le fait qu'une valeur de 0% ait été obtenue entre les deux sommets suggère qu'il n'y a pas de chevauchement entre les périodes réfractaires des deux populations. Lorsque la deuxième population sort de sa période réfractaire absolue, la première population a déjà complètement sorti de son état réfractaire. L'utilisation de la dérivée de la courbe d'excitabilité nous permet donc d'identifier avec plus de précision la présence d'une ou de plusieurs populations de fibres supportant le comportement à l'étude.

A ce point, trois restrictions doivent être faites concernant les conclusions que l'on peut tirer de cette étude. Premièrement, s'il est possible de dissocier deux populations de fibres sur la base de ces calculs, on devrait s'attendre à ce que ces résultats soient consistants pour l'ensemble des sujets testés de sorte qu'ils ne soient pas dus à des variations aléatoires. Dans notre étude, 7 des 8 sujets testés en auto-stimulation ont montré une remontée hétérogène. Les plateaux obtenus sur les courbes d'auto-stimulation (e.g. moyenne des sujets pour l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale) représentent donc vraisemblablement une différence réelle au niveau de la pente pour ces courbes d'excitabilité. Au niveau du comportement d'exploration, aucun plateau n'a été observé sur les courbes individuelles ou sur les courbes de moyenne. Les résultats obtenus ont donc été consistants pour les deux comportements.

La seconde restriction concerne la distribution des fibres autour de l'électrode. En effet, la technique de l'estimation de la dérivée première nous permet de dissocier deux populations de fibres différentes seulement si ces fibres sont distribuées de façon homogène. En effet, il est possible d'obtenir des

courbes de cycle d'excitabilité comportant des plateaux lorsqu'une population de neurones possédant un seuil d'excitabilité identique est distribuée de façon non-homogène. L'efficacité relative de la pulsion T varie en fonction de l'interval C-T et de la distribution des fibres. Lorsque les fibres sont situées près de l'électrode, la pulsion T provoquera un second potentiel d'action dès le début de la période réfractaire relative. Par contre, les neurones situés à la périphérie du champ de stimulation ne seront excités une seconde fois que vers la fin de la période réfractaire relative. En effet, la densité de courant au niveau de la périphérie du champ de stimulation n'est suffisamment grande que pour exciter les neurones qui sont en bonne partie sortis de leur état réfractaire. Les neurones situés entre ces deux aires seront donc à leur tour stimulés à des interval C-T différents (pendant leur période réfractaire relative), et ce, en fonction de leur éloignement relatif par rapport à la pointe de l'électrode. Il est possible d'imaginer une situation où une population de neurones ayant une période réfractaire absolue unique soit distribuée de telle sorte que l'on retrouve un ensemble de fibres près de l'électrode, une absence de fibres dans une section intermédiaire puis un dernier regroupement de fibres à la périphérie du champ d'efficacité de la pulsion T. Dans une telle situation, un cycle d'excitabilité comportant un plateau serait obtenu, même si en fait le cycle d'excitabilité est identique pour tous les neurones. Quoique cette explication puisse tenir compte du plateau obtenu dans le cycle d'excitabilité pour les sujets testés en auto-stimulation au niveau de l'aire tegmentale ventrale et de l'hypothalamus latéral, elle est cependant improbable. En effet, de façon à obtenir un tel effet sur l'ensemble des sujets, il faudrait que l'électrode de stimulation soit toujours placée de la même façon par rapport au champ de stimulation. Deuxièmement, si les fibres n'étaient pas distribuées de façon homogène autour de l'électrode, on devrait s'attendre à retrouver des

courbes  $I/(1/N)$  non linéaires pour ces champs de stimulation. Les résultats obtenus au chapitre suivant semblent contredire cette possibilité.

Enfin, il est important de se rappeler qu'un neurone ayant une courte période réfractaire absolue ne sera stimulé une seconde fois pendant sa période réfractaire relative qu'en fonction de sa position par rapport à l'électrode de stimulation. Si ces fibres sont distribuées de façon homogène dans le champ de stimulation et que les fibres d'une seconde population de neurones ayant une période réfractaire absolue plus longue le sont également, on ne retrouvera de plateau que si la période réfractaire relative des neurones les plus rapides est terminée avant le début de la période réfractaire relative des neurones plus lents. Dans le cas où cette condition n'est pas remplie, on devrait s'attendre à retrouver une diminution de la pente pendant le cycle d'excitabilité mais aucun plateau. Nos données semblent indiquer que la population de fibres la plus excitable est effectivement sortie de son état réfractaire lorsque la seconde population commence sa période réfractaire relative.

Les figures 31 et 32 nous présentent les dérivées de la moyenne des courbes en auto-stimulation et en exploration au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale pour la condition  $C > T$ .

La figure 31 représente la dérivée moyenne en auto-stimulation pour les 4 rats testés au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Les données suggèrent que les fibres supportant l'auto-stimulation au niveau de l'aire tegmentale ventrale sont composées d'au moins deux populations de fibres. La première population sort de la période réfractaire absolue dès 0.35 msec., alors que la seconde ne sort qu'à 0.55 msec. De plus, les données suggèrent qu'il y a très peu de chevauchement entre les deux populations au niveau des périodes réfractaires.

Les valeurs de la dérivée obtenus en exploration pour l'aire tegmentale



Figure 31 : Variations du facteur de progression de E% en fonction de l'intervalle C-T pour les quatre sujets testés au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

La ligne continue représente les résultats obtenus en auto-stimulation alors que la ligne en pointillé représente ceux obtenus en exploration.

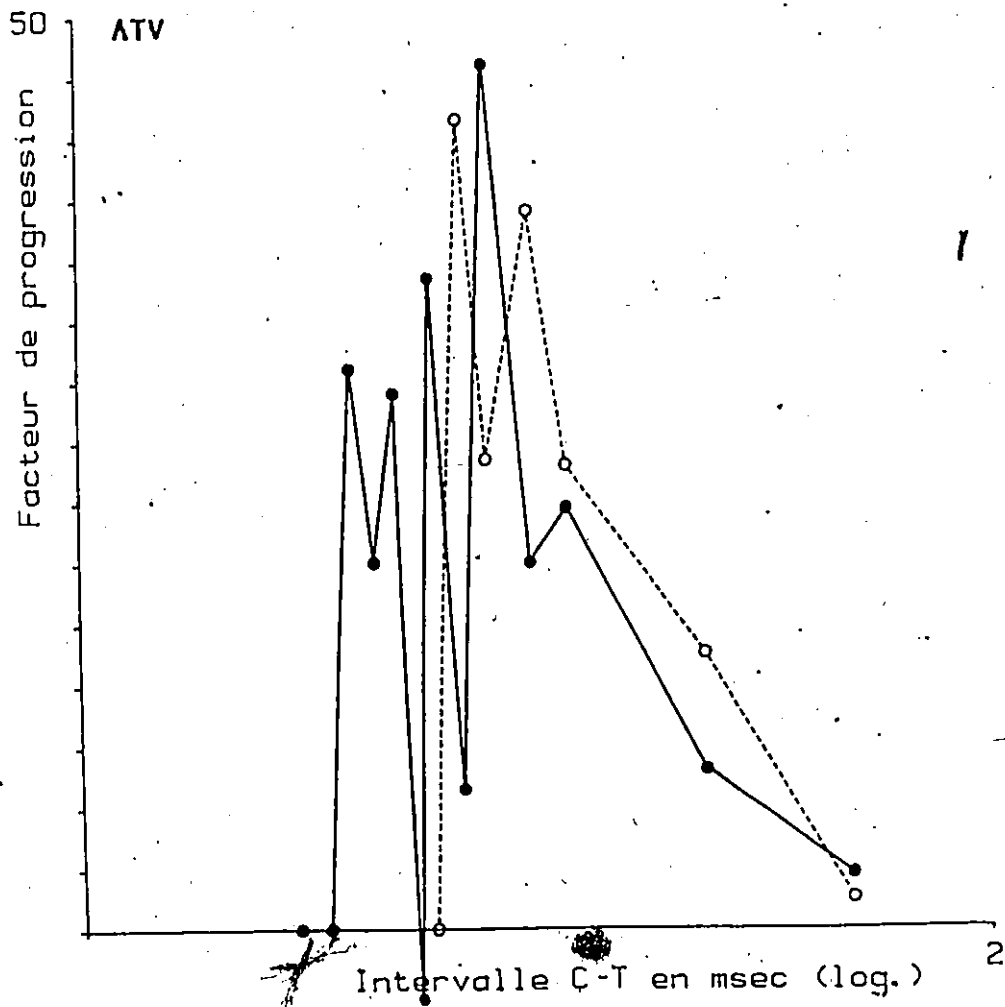
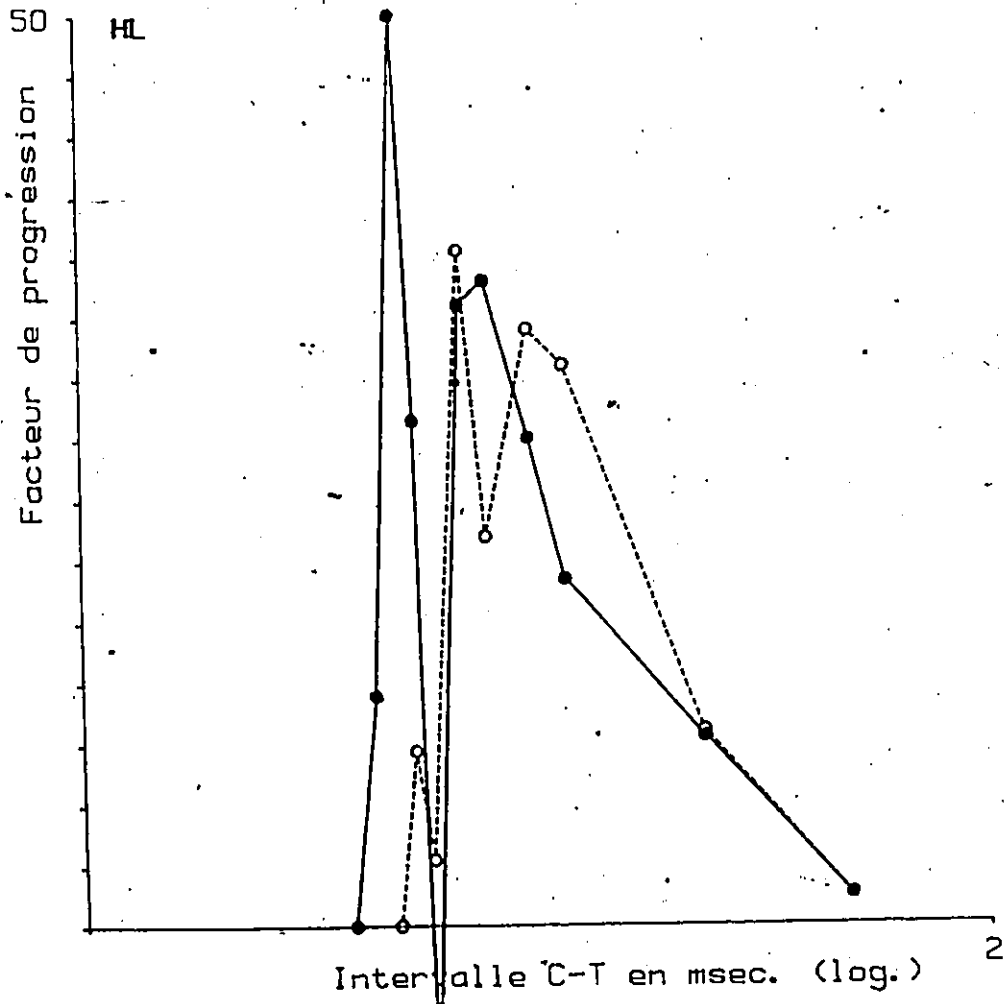


Figure 32 : Variations du facteur de progression de E $\delta$  en fonction de l'intervalle C-T pour les quatre sujets testés au niveau de l'hypothalamus latéral.

La ligne continue représente les résultats obtenus en auto-stimulation alors que la ligne en pointillé représente ceux obtenus en exploration.



ventrale suggèrent que le facteur de recouvrement des périodes réfractaires est différent de celui obtenu en auto-stimulation. En effet, une seule composante est observée à ce site. Les valeurs commencent leur montée à 0.6 msec. puis diminuent de façon constante à partir de 1.0 m sec. pour finalement atteindre une valeur de 0 à l'intervall 5.0 m sec. Les valeurs FP situées avant 0.6 msec. pour ce comportement sont soit négatives, indiquant une diminution d'efficacité à chacun de ces intervals, soit irréguliers, démontrant un facteur en forme de dents de scie. Ces résultats suggèrent donc fortement que les fibres supportant l'exploration au niveau de l'aire tegmentale ventrale sont au moins en partie différentes de celles supportant l'auto-stimulation à ce niveau. En effet, l'auto-stimulation possède deux composantes, alors que l'exploration n'en possède qu'une seule. La composante tardive peut ne pas être identique à celle obtenue en exploration. On note en effet qu'en dehors de la première composante, les dérivées de l'auto-stimulation et de l'exploration se chevauchent. Ces résultats peuvent donc suggérer deux possibilités. Il est possible que l'auto-stimulation et l'exploration aient en commun une population de fibres dont la période réfractaire la plus courte est d'environ 0.55 à 0.6 msec. Toutefois en plus de cette population commune, l'auto-stimulation impliquerait une population de fibres qui lui serait propre et qui aurait une période réfractaire absolue de 0.35 msec. Dans une deuxième éventualité, il est possible que l'auto-stimulation soit supportée par deux populations de fibres distinctes de celles supportant l'exploration. Dans ce cas cependant, la population la plus lente en auto-stimulation aurait des caractéristiques physiologiques similaires à celle supportant l'exploration.

Les données obtenues au niveau de l'hypothalamus latéral sont presque identiques à celles obtenues au niveau de l'aire tegmentale ventrale (voir figure 32). En effet, en ce qui a trait à l'auto-stimulation, on peut observer un

facteur de recouvrement en deux étapes, suggérant la présence de deux populations de fibres différentes. La première population aurait une période réfractaire absolue de 0.4 msec. alors que la deuxième population aurait un période réfractaire absolue de 0.6 msec. De plus, comme dans le cas de l'aire tegmentale ventrale, les deux populations de fibres ont des périodes réfractaires qui ne se chevauchent pas. En ce qui a trait aux données relatives à l'exploration, on note une seule composante.

Prises dans leur ensemble, les données obtenues à l'aide du cycle d'excitabilité nous permettent de tirer un certain nombre de conclusions qui expliquent le plus simplement les résultats obtenus. Premièrement, il semble que l'utilisation de la condition C>T permette de réduire la contribution de la sommation latente, mettant ainsi en évidence le premier point de remontée des cycles d'excitabilité en exploration et en auto-stimulation. Deuxièmement, les substrats de l'auto-stimulation au niveau de l'aire tegmentale ventrale et de l'hypothalamus latéral semblent composées de deux populations de fibres ayant des périodes réfractaires absolues de l'ordre de 0.35 à 0.4 msec. d'une part, et de 0.55 à 0.6 msec. d'autre part. Cette conclusion n'est cependant valable qu'en autant que les fibres supportant les deux comportements soient distribuées de façon homogène autour de l'électrode. Les résultats décrits dans le prochain chapitre semblent supporter cette condition. Troisièmement, au test d'exploration obtenu au niveau de ces deux mêmes structures, la présence d'une double population n'a pas pu être mise en évidence, car un seul point de remontée a été observé. Quatrièmement, la similarité entre les valeurs obtenues en auto-stimulation pour l'aire tegmentale ventrale et l'hypothalamus latéral suggèrent (mais ne prouvent pas) que les mêmes fibres supportent ce comportement au niveau des deux sites. Cinquièmement, de la même manière, la similarité entre les valeurs d'excitabilité obtenues en exploration pour l'ATV et

L'HL suggèrent aussi que les mêmes fibres supportent ce comportement au niveau des deux sites.

L'expérience présentée au chapitre suivant tente de démontrer la validité des deux dernières conclusions.

## Chapitre 4

### Evaluation du phénomène de collision entre l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale pour les comportements d'auto-stimulation et d'exploration

#### 1. Sujets

Les animaux choisis pour cette expérience étaient 7 rats mâles de la souche Sprague-Dawley. Les rats #750, #758, #803 et #805 furent déjà utilisés pour l'expérience #1. Les trois autres animaux (#717, 756 et 804) ont été soumis aux mêmes conditions de vie que celles décrites dans l'expérience 1.

#### 2. Technique opératoire

##### a) Electrodes

Une électrode fixe était implantée au niveau de l'hypothalamus latéral alors qu'une électrode mobile était implantée au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Un fil complètement dégainé et enroulé autour de cinq vis fixées sur la boîte crânienne servait d'électrode indifférente (anode). Comme dans l'expérience précédente, toutes les électrodes étaient testées électriquement et seules celles parfaitement isolées et ayant une faible résistance étaient utilisées.

### b) Implantations stéréotaxiques

Les électrodes ont été implantées en suivant la même procédure que celle décrite dans l'expérience précédente.

### c) Coordonnées stéréotaxiques

Les mêmes coordonnées que celles décrites dans l'expérience précédente ont été utilisées pour l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale.

## 3. Techniques de stimulation

### a) Appareillage

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

### b) Modalités de stimulation

Comme dans l'expérience précédente, la stimulation pouvait soit être administrée par l'expérimentateur, soit par l'animal en pesant sur le levier ou soit de façon automatique à l'aide de l'horloge électronique.

### c) Paramètres de stimulation

La stimulation consistait en des salves de pulsions cathodales d'une durée de 0.1 m sec. La durée de chaque salve était de 400 msec. L'intensité utilisée pour un site donné était déterminée au début du test et était gardée constante pour le reste des expériences ( voir procédure ).

Lors des tests d'auto-stimulation, une session comportait une série de déterminations d'une durée de 1 minute, chacune d'elles séparées par une période de repos de 1 minute. Dans le cas des tests en exploration, les déterminations étaient de 30 secondes séparées par un minimum de 1 minute.

#### 4. Procédure expérimentale

##### a) Détermination de la présence d'un comportement d'auto-stimulation

Une semaine après la chirurgie, les animaux étaient testés afin de découvrir la présence d'un comportement d'auto-stimulation. Les expériences débutaient avec l'hypothalamus latéral. L'animal était placé dans la cage de plexiglass et laissé libre pour une période de 30 minutes. Par la suite, il était stimulé à l'aide d'une salve de pulsions ayant une fréquence de 50 Hz. L'intensité était augmentée graduellement jusqu'à ce qu'un comportement d'auto-stimulation vigoureux soit observé. Les sujets montrant des réactions motrices indésirables ou un comportement d'auto-stimulation instable étaient exclus du reste des expériences.

Les sujets qui ont satisfait aux critères d'auto-stimulation hypothalamique étaient alors testés au niveau de l'aire tegmentaire ventrale suivant la même procédure. Cependant, si l'animal ne montrait pas de comportement d'auto-stimulation au site d'implantation ou si le comportement était contaminé par un mouvement moteur, l'électrode était descendue de 320  $\mu\text{m}$ . et l'animal était testé de nouveau. L'électrode était descendue jusqu'à ce que la

7 stimulation induise un comportement d'auto-stimulation vigoureux et dépourvu de contamination motrice. Seuls les animaux montrant un comportement d'auto-stimulation stable et exempt d'interférences motrices pour les deux sites testés (hypothalamus latéral et aire tegmentale ventrale) étaient utilisés pour les expériences subséquentes.

#### b) Phase d'entraînement

Pendant cette période, l'animal pouvait s'auto-stimuler à volonté pour une période de 3 heures consécutives (90 minutes à chacun des sites). L'intensité et la fréquence des pulsions étaient ajustées de façon à ce que l'animal s'auto-stimule à un niveau équivalent à environ 90% de sa performance maximum. Par la suite, la fonction liant le taux de réponse à l'intensité était déterminée pour chacun des sites à une fréquence de 66 Hz. Les intensités de pulsion nécessaires pour maintenir un niveau de comportement équivalent à environ 70% de la performance maximum étaient sélectionnées pour chacun des sites. Ces intensités étaient maintenues constantes à ces sites pour le reste des expériences.

#### c) Détermination du comportement d'exploration

Après les tests submentionnés, les animaux étaient testés en exploration. Les rats étaient placés dans la cage de plexiglass sans qu'il y ait toutefois la présence du levier. Une période d'adaptation de 30 minutes précédait toujours le début d'une expérience. L'intensité, la durée des pulsions ainsi que la durée de chaque salve pour l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale étaient les mêmes que pour le comportement d'auto-stimulation.

Lors des essais préliminaires, la fréquence des stimulations était établie à 66 Hz et le comportement de l'animal était enregistré à l'aide du compteur électronique. La sensibilité de la plate-forme actographique était réglée de façon à ce qu'une absence de comportement exploratoire induise un compte de 0 sur le compteur et qu'une activité exploratoire maximum (i.e. comprenant à la fois des reniflements, de la locomotion et du "rearing") induise un compte d'environ 160. Une fois la sensibilité réglée pour un animal en particulier, elle était conservée à ce niveau pour le reste des expériences effectuées sur ce sujet.

#### d) Tests de collision - Procédure générale

Chaque animal testé avec la procédure de collision subissait 2 conditions différentes. Dans le premier cas, les trains de paires de pulsions C-T étaient administrés de sorte que la pulsion C stimule l'aire tegmentale ventrale et la pulsion T l'hypothalamus latéral (condition postéro-antérieur). Les animaux étaient testés à cette condition à la fois en auto-stimulation et en exploration. Dans le deuxième cas, les trains de paires de pulsions C-T étaient administrés de sorte que la pulsion C stimule l'hypothalamus latéral et la pulsion T l'aire tegmentale ventrale (condition antéro-postérieure). Cette condition était aussi testée en auto-stimulation et en exploration. L'ordre de présentation de chacune des conditions suivait un principe d'alternance.

Trois types de mesures étaient effectués. Le premier consistait à évaluer le nombre de pulsions C nécessaires pour obtenir un comportement critère lorsque la salve de pulsions ne comportait pas de pulsions T. Ce type de mesure est qualifié de condition "simple pulsion" ou SP. Le second type de mesure consistait

à évaluer le nombre de pulsions C nécessaires pour obtenir un comportement critère lorsque la salve comportait des paires de pulsions ayant des intervalles C-T différents. Chaque condition (antéro-postérieure en auto-stimulation, postéro-antérieure en exploration, etc...) comportait généralement 12 C-T différents s'échelonnant entre 0.2 et 20.0 msec. Finalement, le troisième type de mesure consistait à évaluer le nombre de pulsions C nécessaires pour obtenir un comportement critère lorsque la salve comportait des paires de pulsions C-T où la T arrivait exactement au milieu de l'intervalle séparant deux C consécutives. Ce type de mesure est qualifié de condition "double fréquence" ou DF.

Une session normale débutait et finissait toujours par la détermination de la condition SP pour l'hypothalamus latéral (SP-HL) et l'aire tegmentale ventrale (SP-ATV) ainsi qu'une détermination de la condition DF. Ces conditions ( DF, SP-HL et SP-ATV ) étaient retestées à toutes les 4 conditions C-T. L'ordre de présentation des conditions C-T était établi préalablement selon un modèle contrebalancé. Ainsi, le premier jour, l'ordre des pulsions C-T était déterminé au hasard. Le deuxième jour, cet ordre était inversé. Le troisième jour, l'ordre était de nouveau choisi au hasard et réinversé le jour suivant, et ainsi de suite jusqu'à la fin des essais. Une session normale durait habituellement entre 2  $\frac{1}{2}$  et 3  $\frac{1}{2}$  heure et incluait une détermination pour chaque intervalle C-T. Comme cinq répliques étaient effectuées pour chaque intervalle C-T, 5 sessions étaient nécessaires pour compléter une courbe. Etant donné la durée de chacune des sessions, il fut établi dès le départ qu'un animal ne pouvait être testé pour plus d'une session par jour. L'ensemble des tests de collision pour un animal durait donc un minimum de 20 jours (4 conditions répliquées chacune 5 fois).

Avant le début des tests de collision en auto-stimulation et en exploration, une série d'essais pilotes étaient exécutés. Dans ce cas, seuls 3 ou 4 intervalles C-T étaient testés, soit 0.5 msec., 1.0 msec., 10.0 msec. et 20.0 msec. Bielajew & Schizgal (1982) ainsi que Schizgal & al. (1980) ont montré que l'effet de collision était généralement obtenu à des intervalles inférieurs à 2.5 msec. En testant des intervalles en-dessous et au-dessus de cette valeur, on devrait donc être en mesure de vérifier la présence d'un effet de collision. Dans cette expérience, lorsque le niveau d'efficacité (E%) obtenu en-dessous et au-dessus de 2.5 msec. différait par plus de 25%, tous les intervalles C-T étaient testés pour le comportement en question dans les deux conditions antéro-postérieur et postéro-antérieur. Cependant, si la différence entre les mesures effectuées en-dessous et au-dessus de 2.5 msec. était inférieure à 25%, seulement 4 intervalles C-T étaient testés, soit C-T 0.5, 1.0, 3.5 et 20.0 msec.

#### 1. Tests de collision - auto-stimulation

Lors des tests d'auto-stimulation, l'animal était soumis à une minute d'auto-stimulation suivie d'une minute de repos. Avant chaque essai, l'expérimentateur administrait quelques stimulations à l'animal afin d'inciter ce dernier à peser sur le levier. Si l'animal ne pesait pas sur le levier après la vingtième stimulation, le chronomètre était déclenché et le nombre de renforcements que l'animal s'auto-administrait pendant la minute suivante était compté. Si par contre l'animal venait à peser sur le levier avant la vingtième

stimulation, le chronomètre était déclenché dès le troisième appui sur le levier. Pour chaque condition SP, DF et C-T, le nombre de pulsions C nécessaires pour obtenir un niveau de comportement juste en-dessous et au-dessus du critère comportemental était déterminé. Le nombre de pulsions C était augmenté ou diminué par étapes de une pulsion. Le nombre de pulsions requis au critère était par la suite déterminé par interpolation. Les points faisant partie de la courbe finale de collision correspondent à la moyenne des déterminations obtenues au cours des 5 réplifications.

## 2. Tests de collision - Exploration

✓  
Lors des tests d'exploration, l'animal recevait des salves de stimulation délivrées automatiquement à cadence régulière. Les essais étaient de 30 secondes suivis d'une période de repos d'au moins une minute. Avant chaque essai, l'animal devait assumer une position de repos pour au moins 20 secondes consécutives. Une fois cette condition respectée, l'animal recevait 30 salves de pulsions au rythme de 1/seconde. L'activité de l'animal était enregistrée seulement pour les 20 dernières secondes de chaque essai.

Pour chaque condition SP, DF et C-T, le nombre de pulsions C nécessaires pour obtenir un niveau de comportement juste en-dessous et au-dessus du critère comportemental était déterminé. Le nombre de pulsions C par salve était augmenté ou diminué par étapes de une pulsion. Les points faisant partie de la courbe finale de collision correspondent à la moyenne des déterminations obtenues au cours des 5 réplifications.

### e) Calcul de l'efficacité

Le calcul de l'efficacité (E%) des paires de pulsions C-T a été effectué au moyen de la formule de Yeomans (1979):

$$E = ((N_{sp}/N_{ct}) - 1) / ((N_{sp}/N_{df}) - 1)$$

où: E : efficacité relative des paires de pulsions.

$N_{sp}$  : nombre de pulsions C requises pour atteindre le critère à la condition SP

$N_{ct}$  : nombre de pulsions C requises pour atteindre le critère à la condition C-T

$N_{df}$  : nombre de pulsions C requises pour atteindre le critère à la condition DF.

La moyenne des deux conditions SP-HL et des deux conditions SP-ATV déterminées avant et après chaque condition C-T étaient utilisées pour le calcul de l'efficacité des paires de pulsions. Dans ce cas,  $N_{sp}$  était considéré comme étant équivalent à la condition SP ( moyenne des 2 SP-HL ou des 2 SP-ATV ) nécessitant le moins de pulsions C pour atteindre le critère.  $N_{df}$  était basé sur les deux déterminations de la condition DF exécutées avant et après la condition C-T estimée.

### Contrôle histologique

A la fin de l'expérience, le tissu nerveux entourant la pointe de l'électrode était marqué selon la méthode décrite au chapitre précédent.

### Résultats et discussion

La localisation des sites cérébraux testés est représentée sur la figure 33. Les électrodes postérieures (aire tegmentale ventrale) sont montrées à la gauche de la figure alors que les électrodes antérieures (hypothalamus latéral) sont montrées à la droite. Comme on peut le constater, toutes les électrodes postérieures sont situées le long de l'aire tegmentale ventrale, de façon légèrement latérale à la ligne médiane. A l'exception du rat #750, toutes les électrodes antérieures sont situées dans l'hypothalamus latéral au niveau du noyau ventro-médian (sur le plan antéro-postérieur). Il fut impossible d'identifier avec certitude la localisation du site d'implantation antérieur du rat #750.

Les figures 34 à 41 montrent l'efficacité des paires de pulsions en fonction des différents intervalles C-T testés en auto-stimulation et en exploration. L'ensemble de ces résultats est présenté à la figure 42. Comme, dans l'ensemble, il n'y a pas de différence significative entre les conditions antéro-postérieur et postéro-antérieur, chez les sujets testés, les points montrés sur cette figure représentent la moyenne des résultats obtenus sur ces deux conditions. Généralement, les résultats peuvent être divisés en quatre catégories, selon la présence ou l'absence de collision pour l'un ou l'autre des deux comportements testés.

Figure 33 : Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation des sujets 717 (site 2), 750, 756 758, 803, 804 et 805. Pour chacun des sujets, deux planches représentent les points d'implantation. La planche de gauche correspond au site mésencéphalique alors que la planche de droite correspond au site diencéphalique. Les sections sont empruntées de l'atlas de Koenig et Klippel et la position antéro-postérieure est indiquée sur chacune des coupes. Il a été impossible de déterminer avec précision la localisation du site diencéphalique du sujet 750.

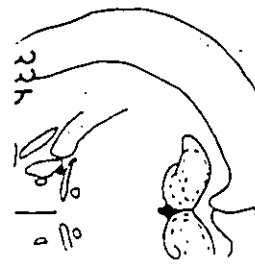
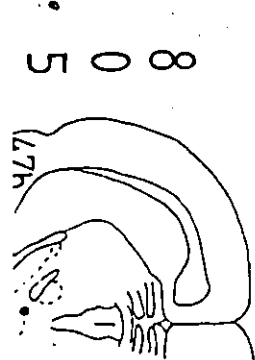
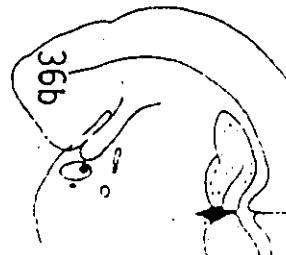
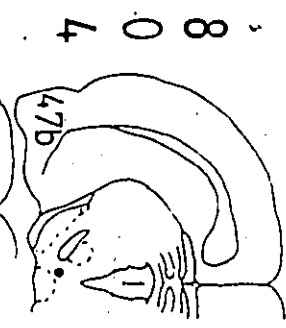
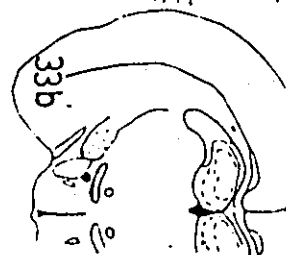
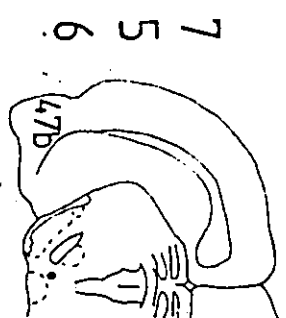
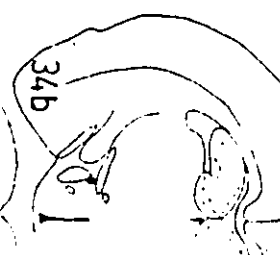
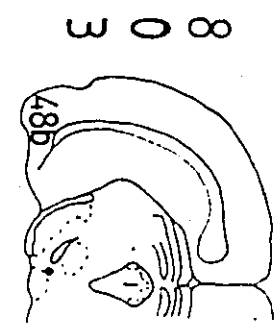
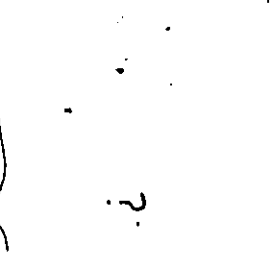
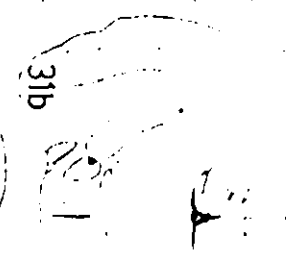
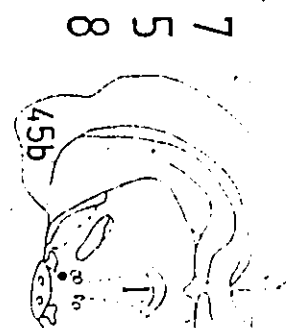
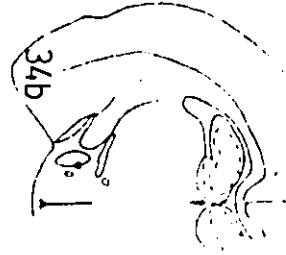
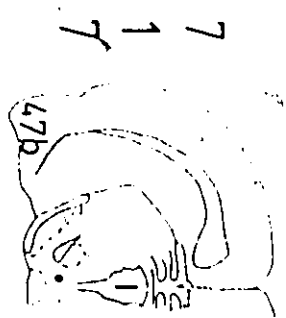
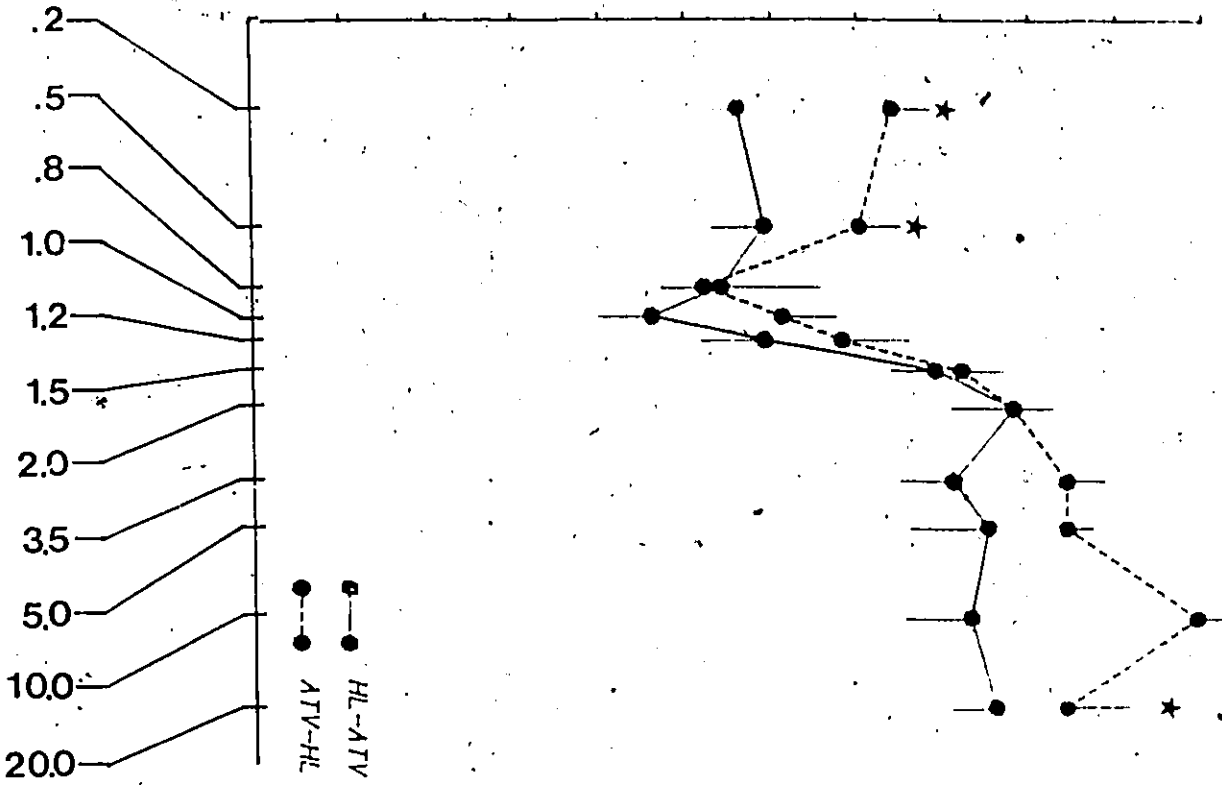


Figure 34 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 750. Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieure alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

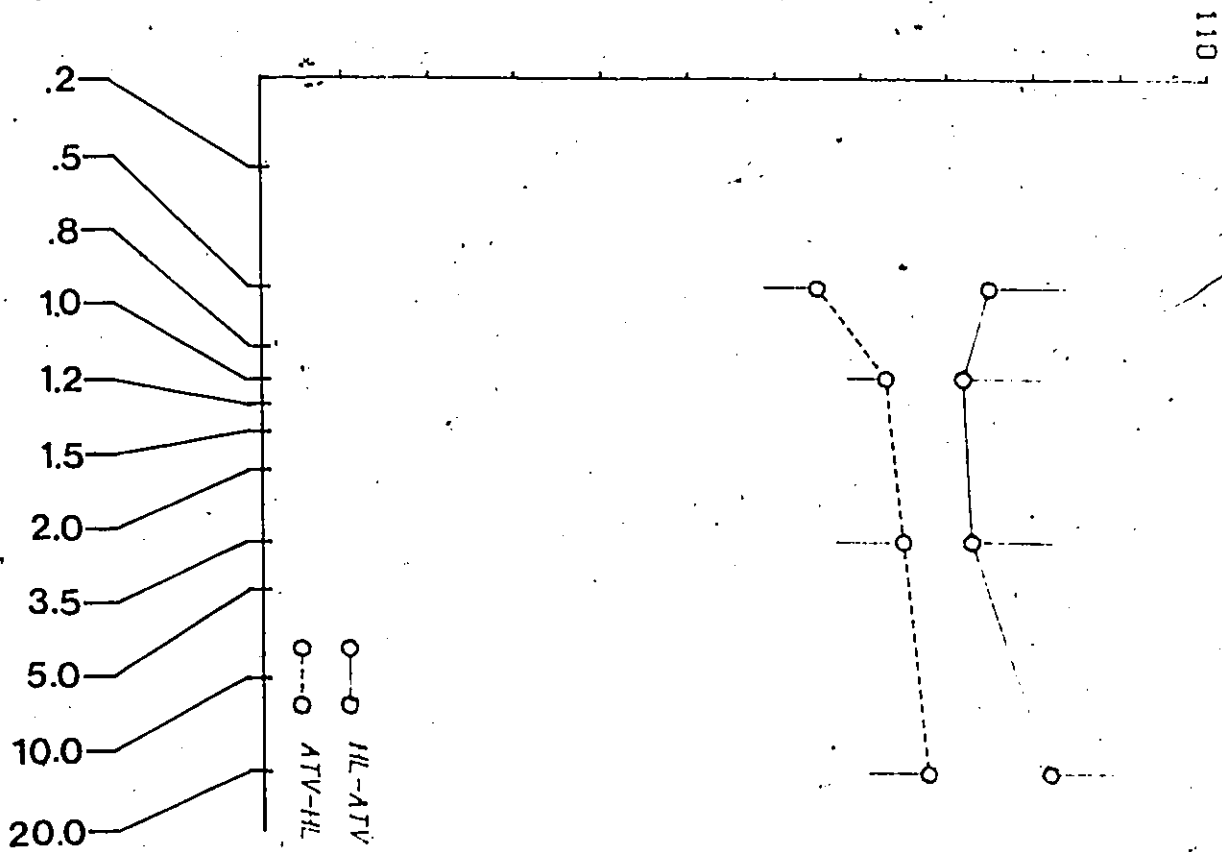
Sujet #750

Efficacite relative des paires de pulseion (%)

Auto-stimulation



Exploration



Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 35 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 717 (site 2). Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieure alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

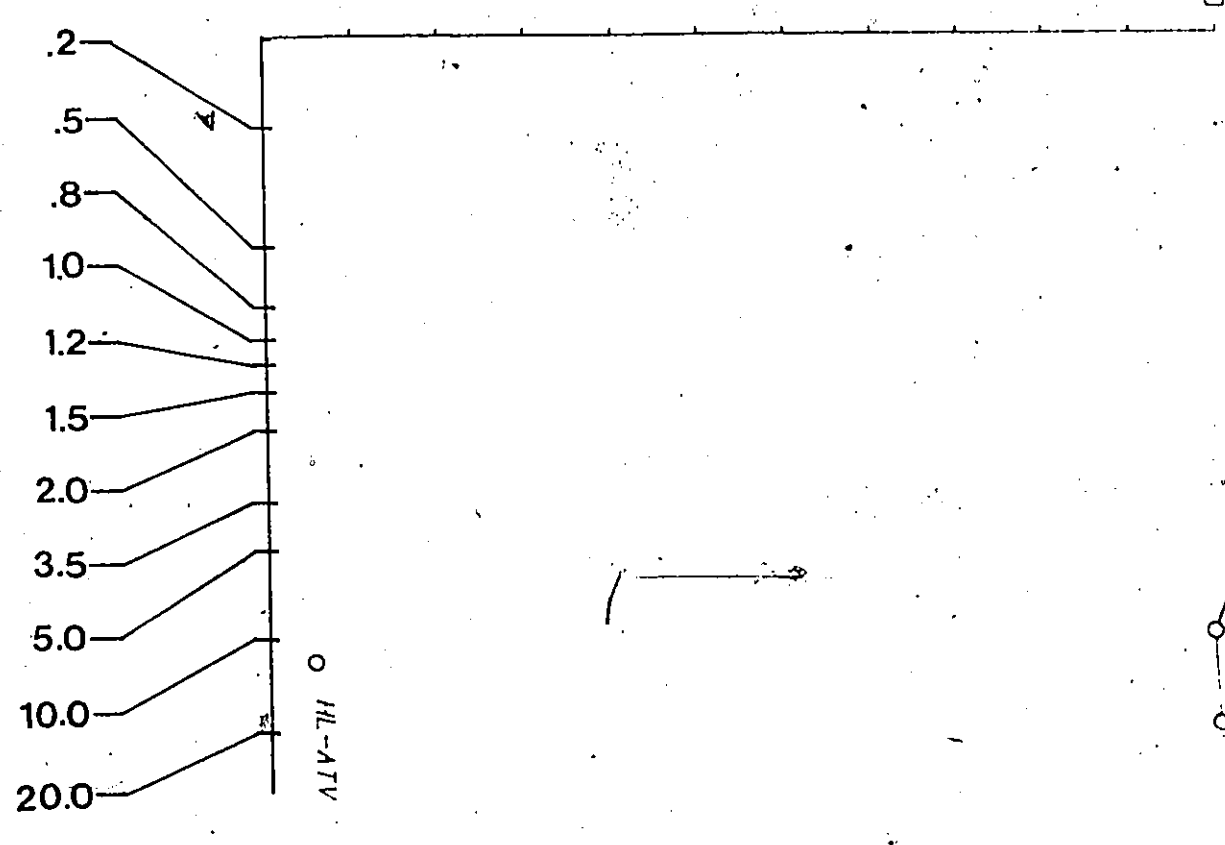
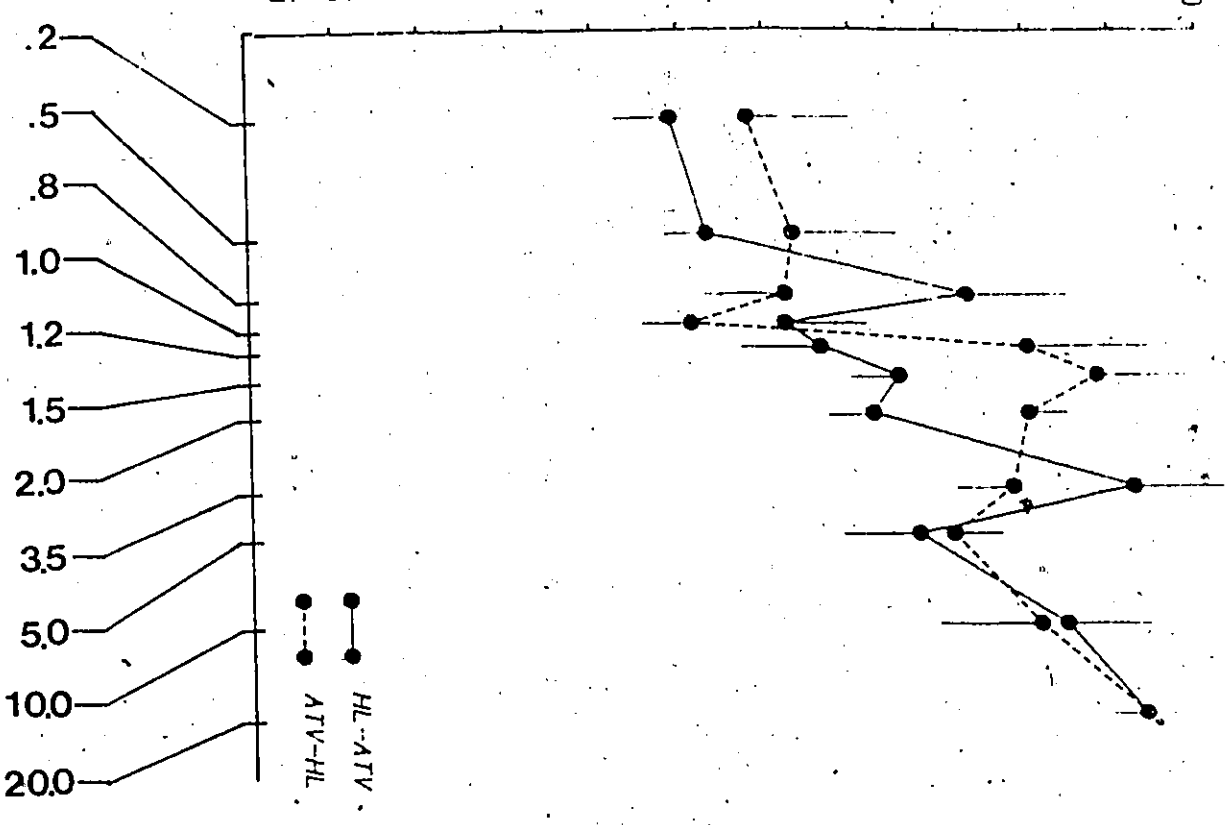
Sujet #717 site ventric

Auto-stimulation

Exploration

Efficacite relative des paires de pulsion (%)

Intervalle C-T en msec. (log.)

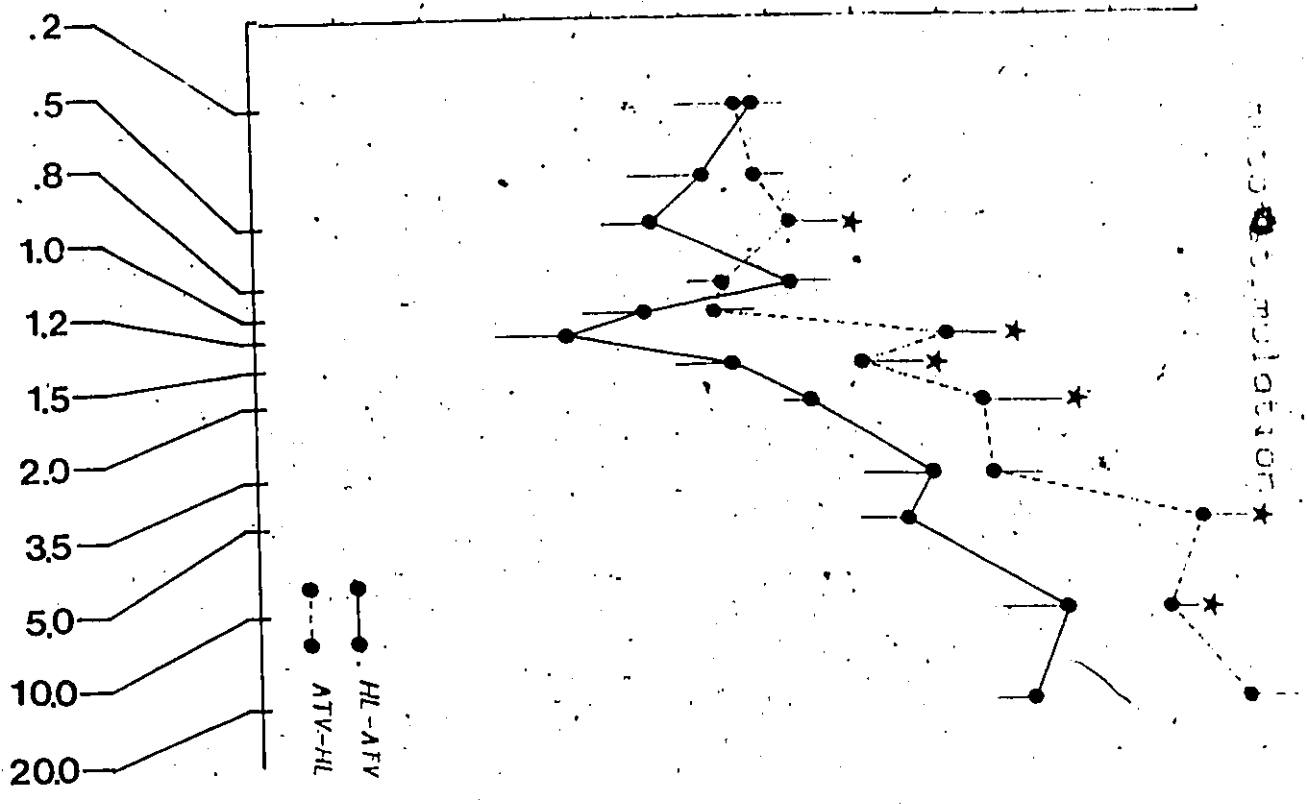


110

110

Figure 36 : Courbes d'efficacité des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 805. Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieure alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

Efficacité relative des pompes (en position)



Intervalle C-I en msec. (log.)

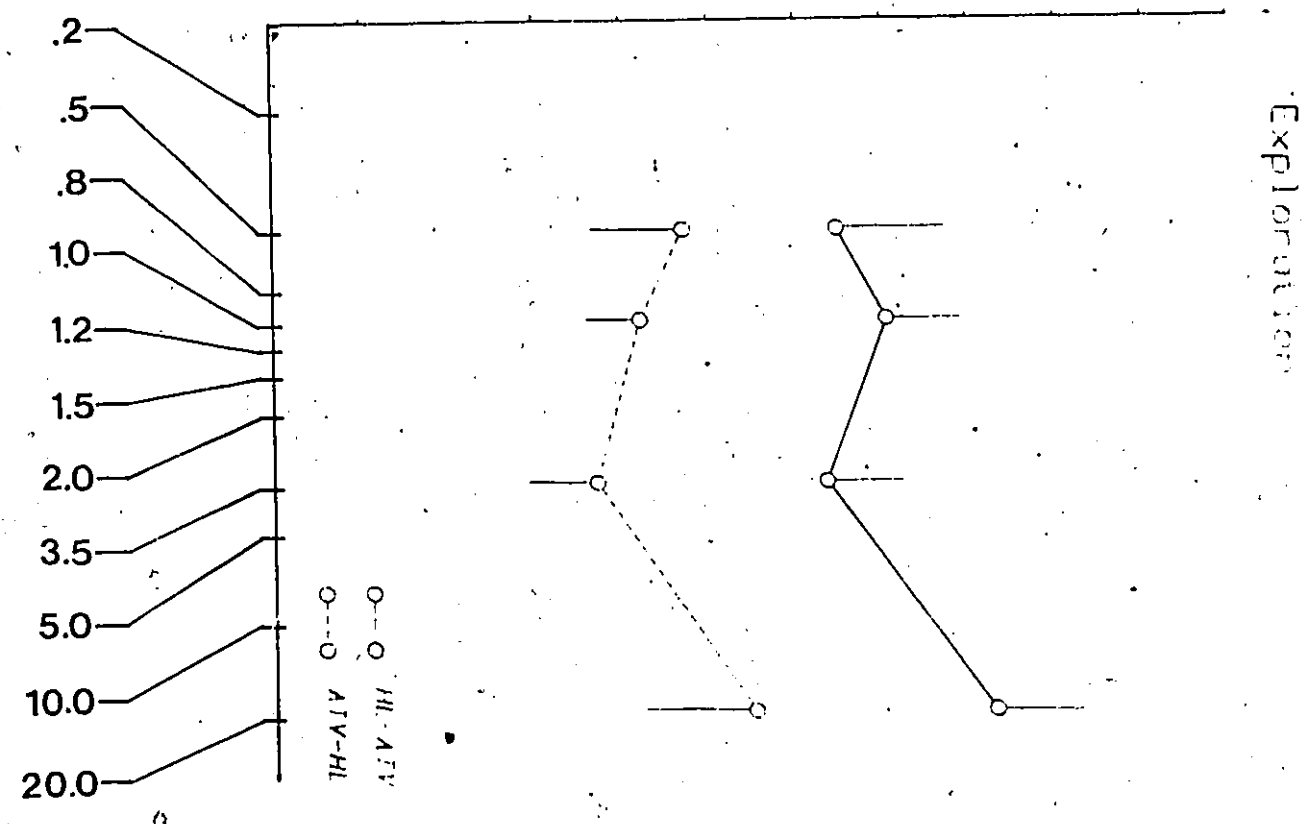


Figure 37 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 804. Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieure alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

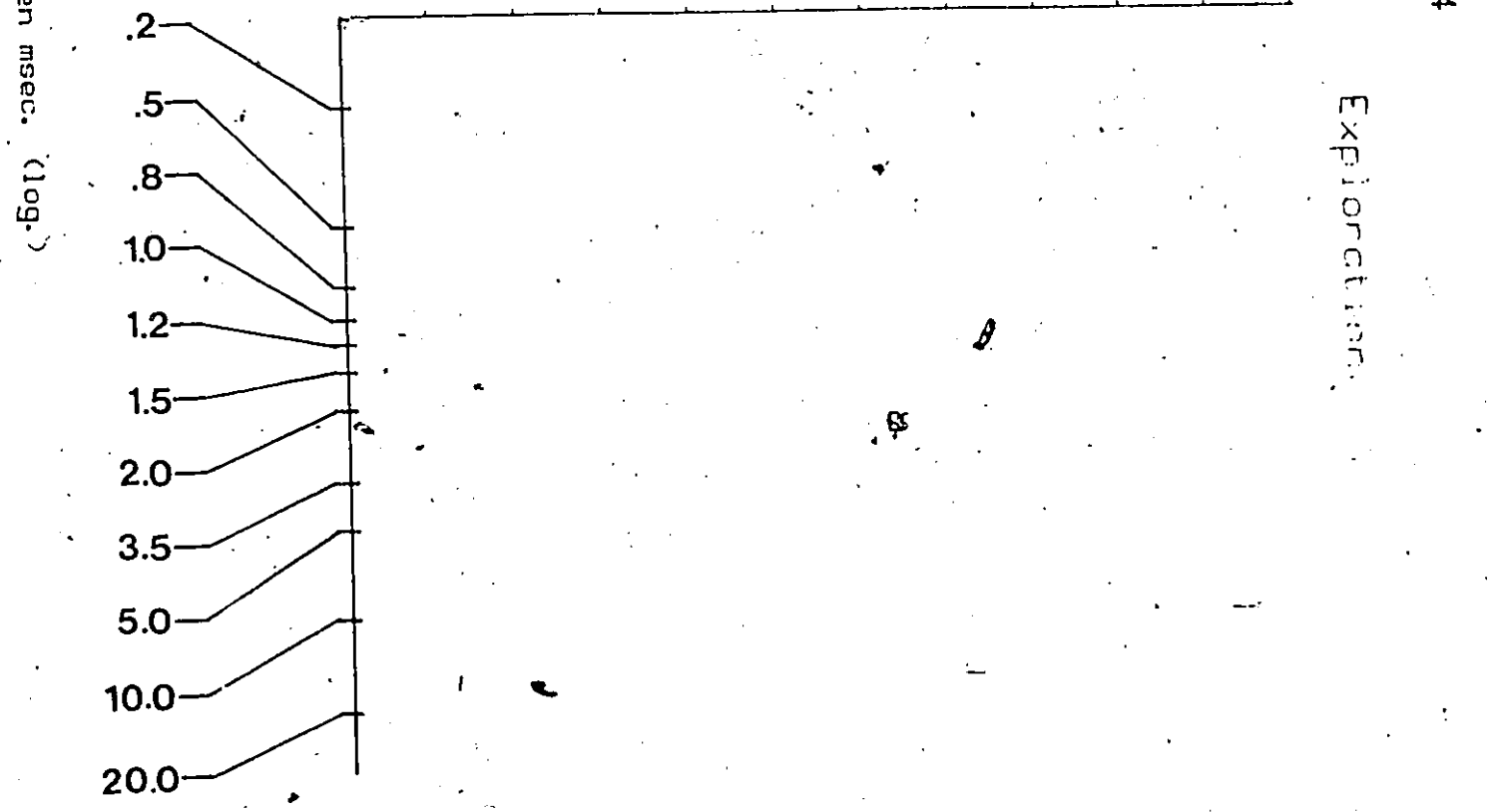
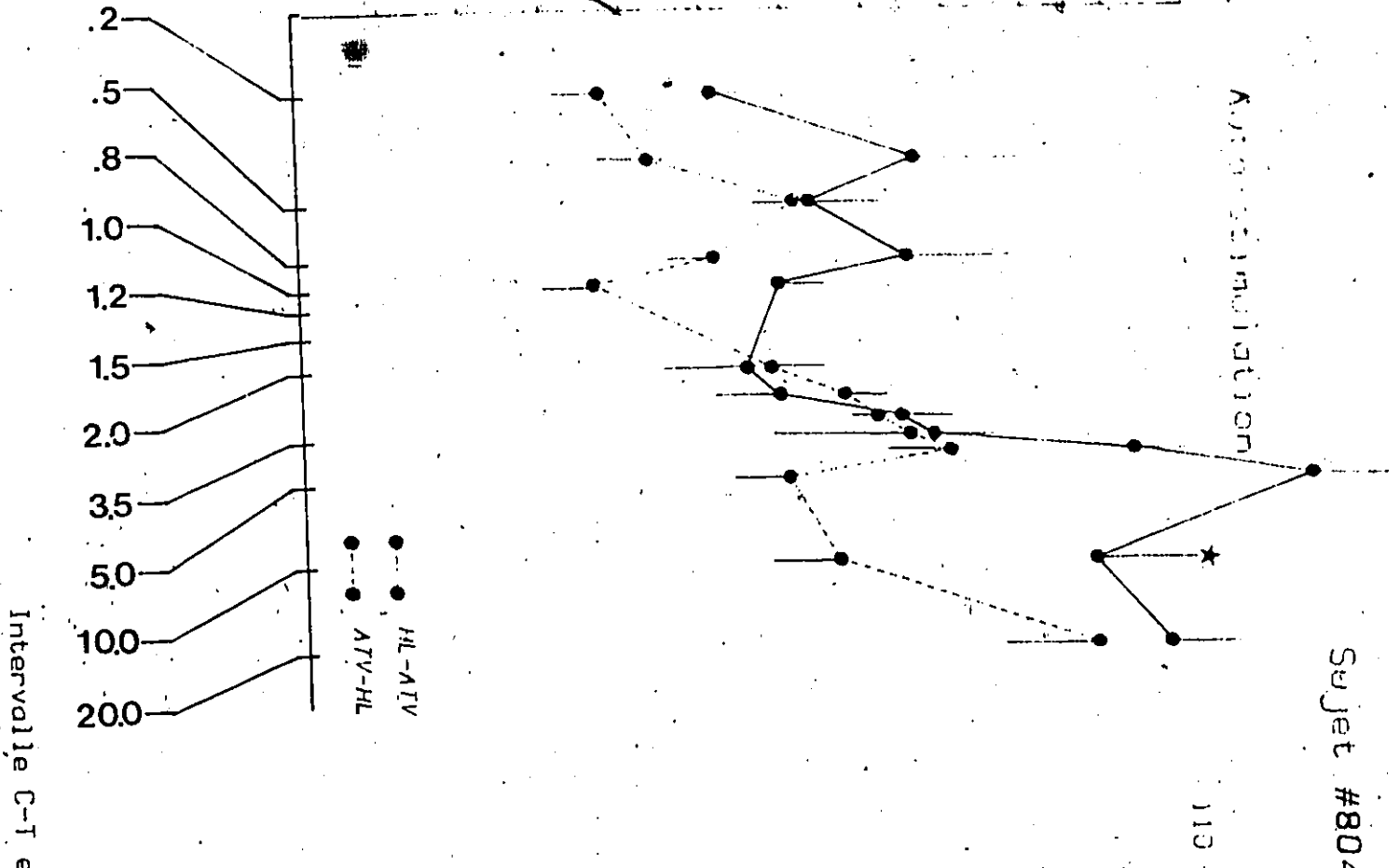
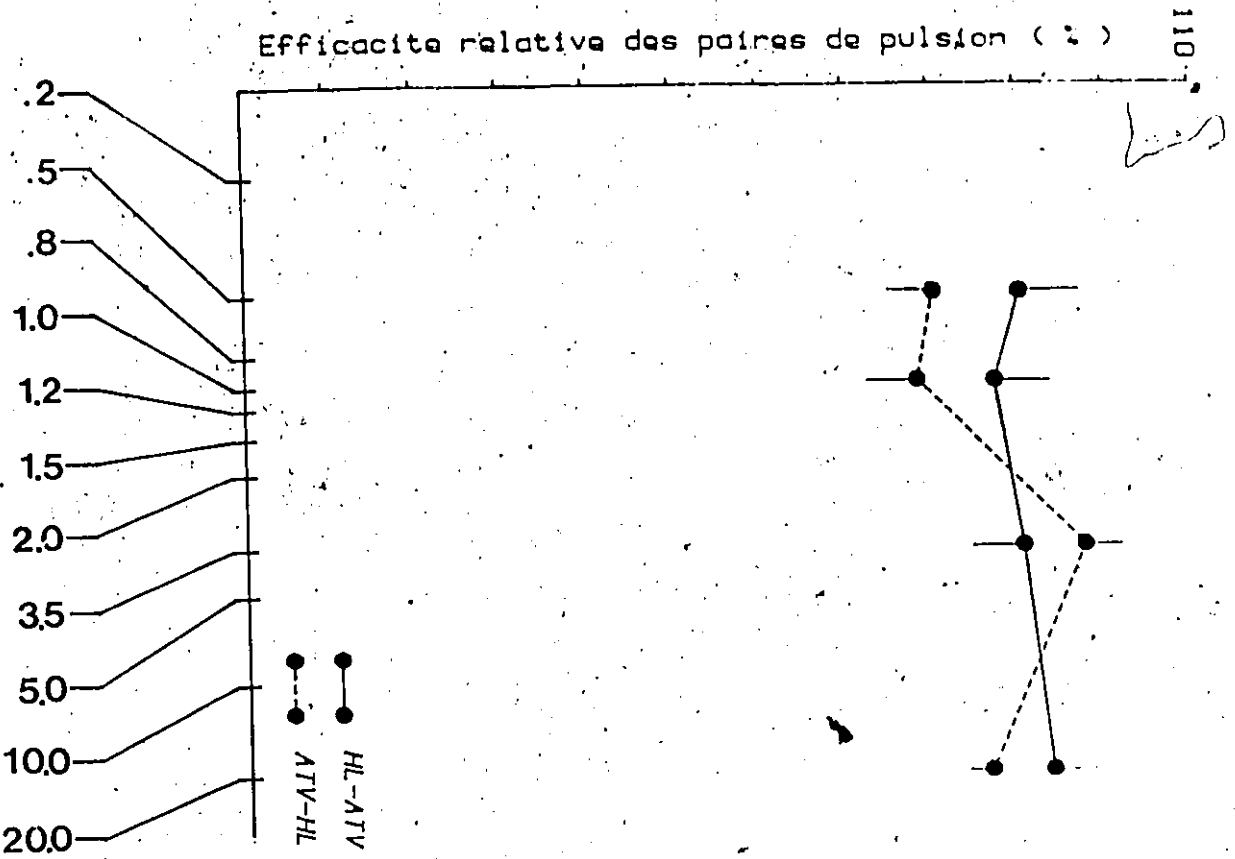


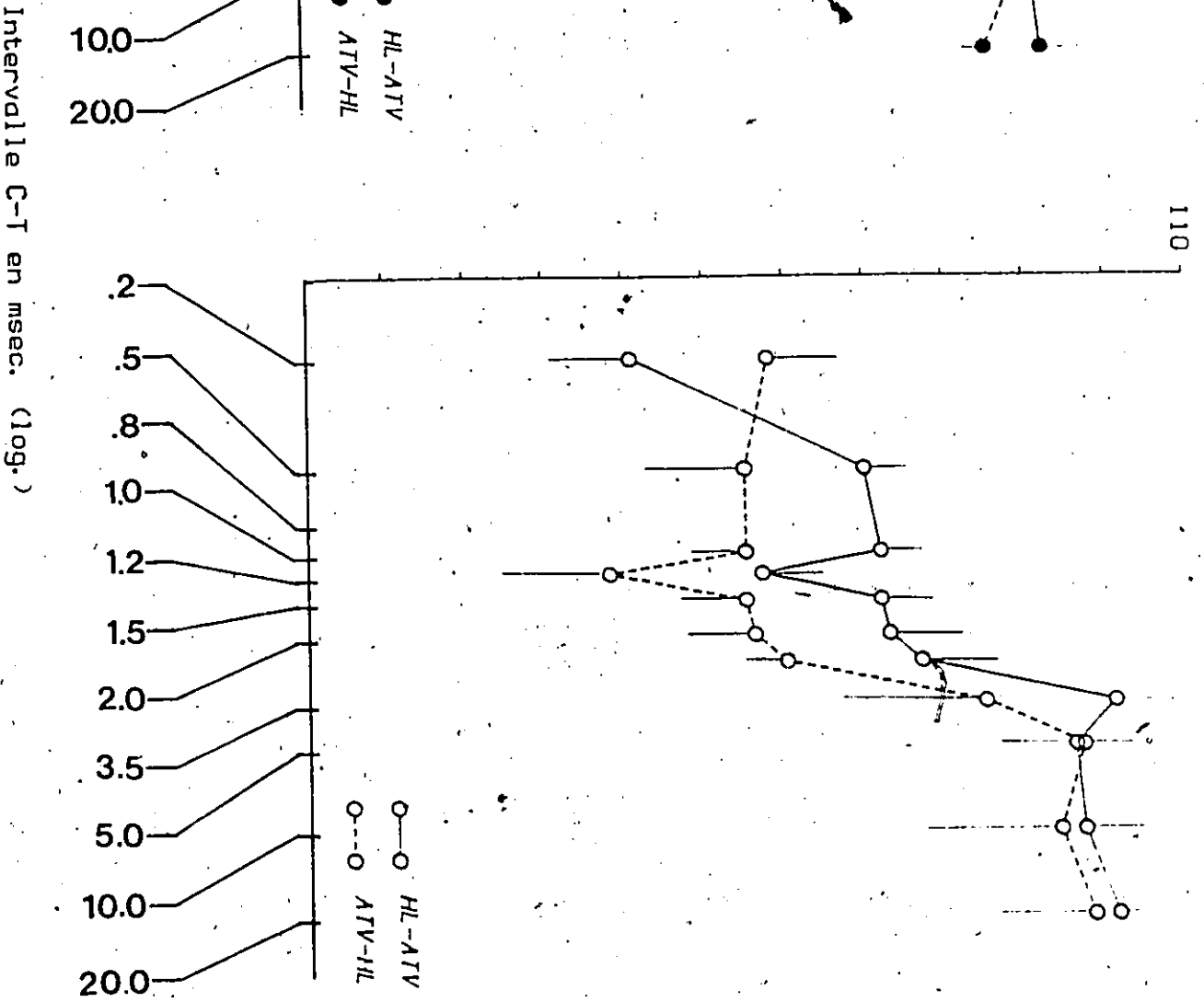
Figure 38 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T, pour le sujet 756. Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieure alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

Sujet :#756

Auto-stimulation



Exploration



Intervalle C-T en msec. (log.)

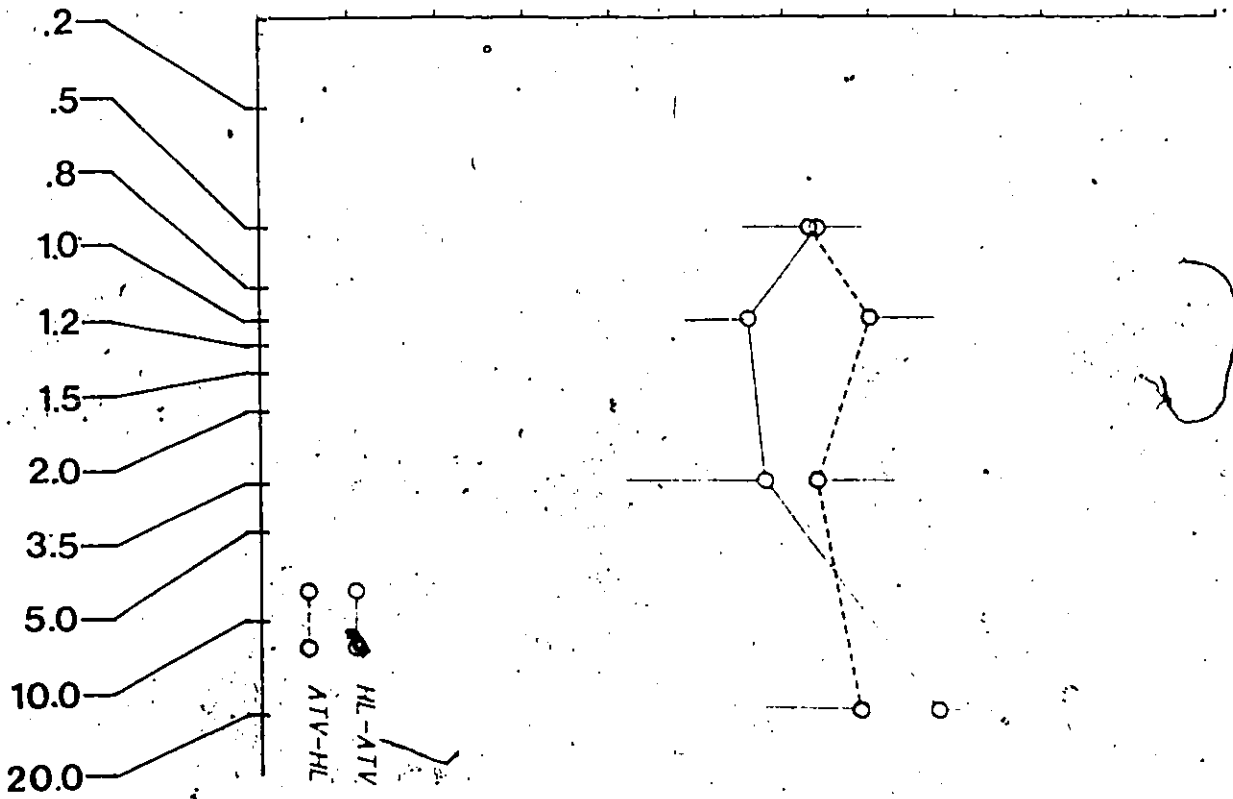
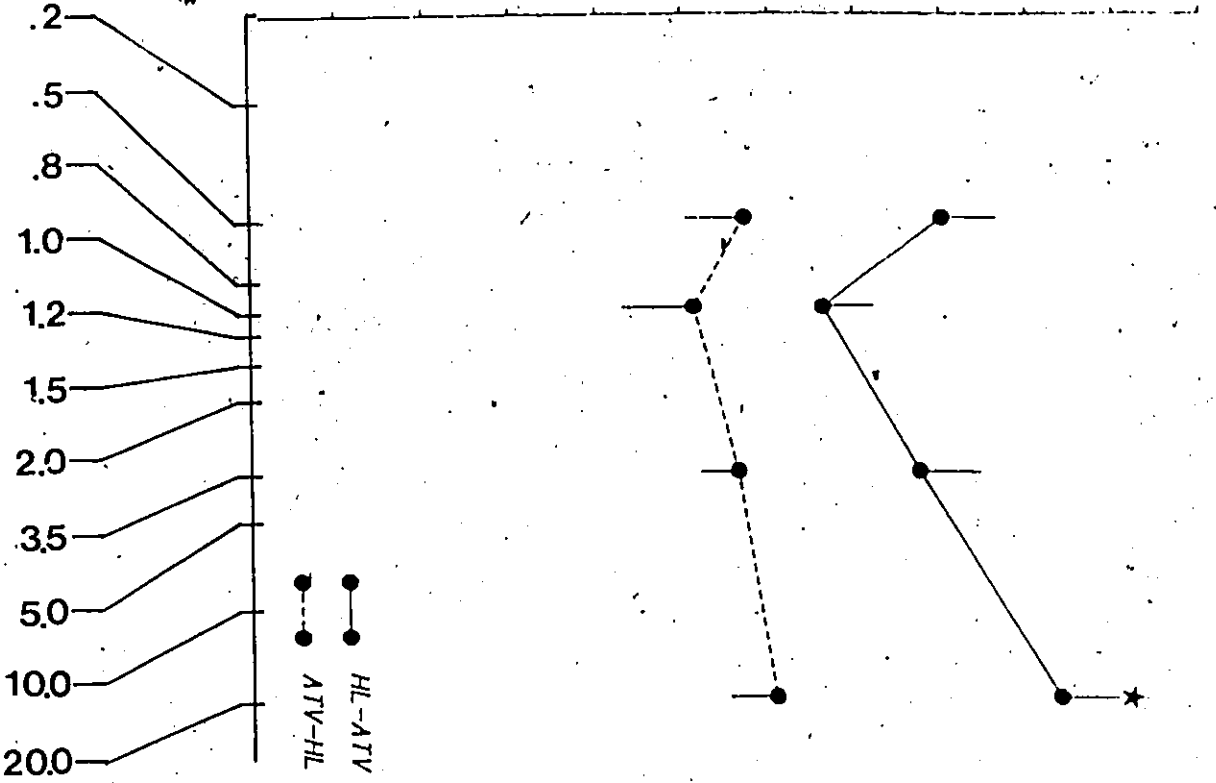
Figure 39 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 803. Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieur alors que les courbes pleines représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

Sujet #803

Auto-stimulation

Exploration

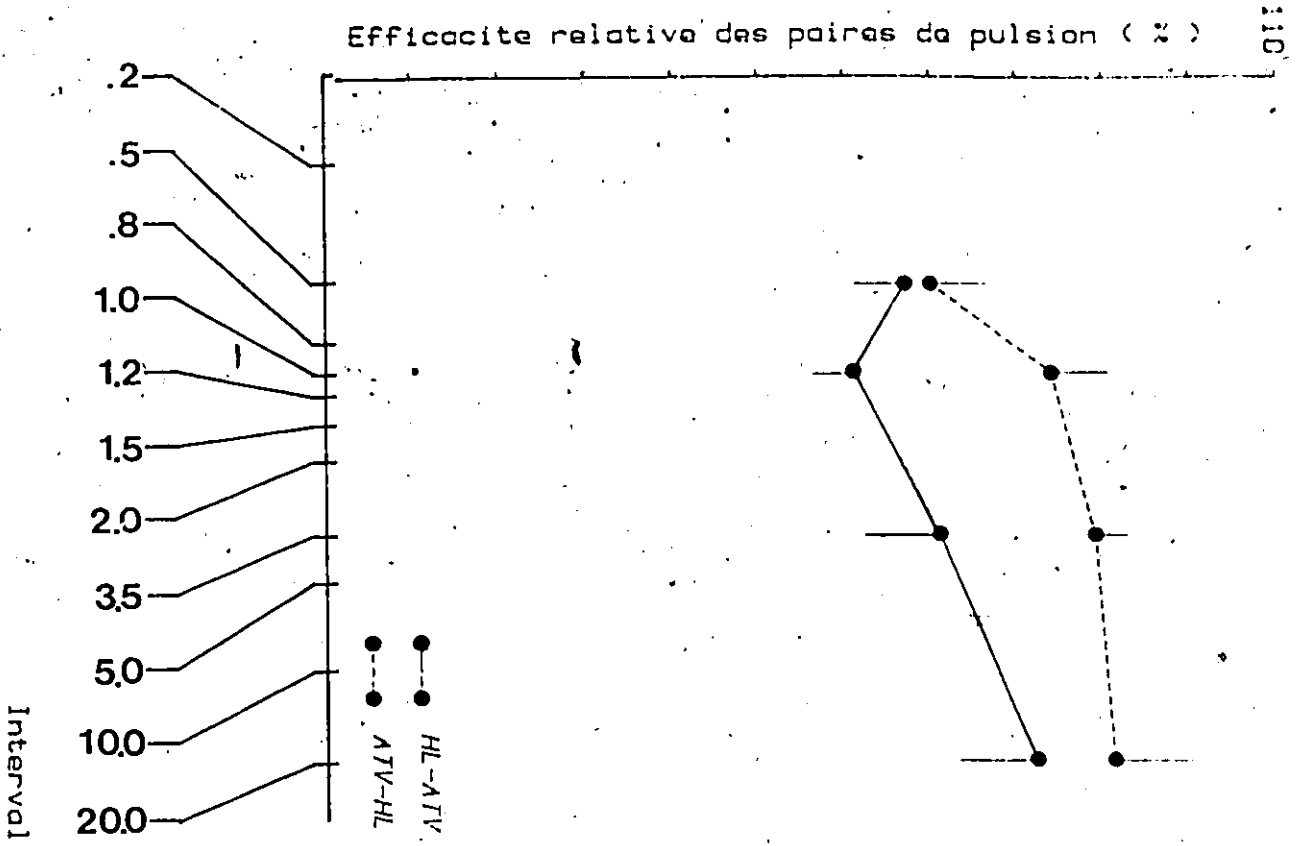
Efficacite relative des paires de pulsion (%)



Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 40 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 758. Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieure alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

Autostimulation



Exploration

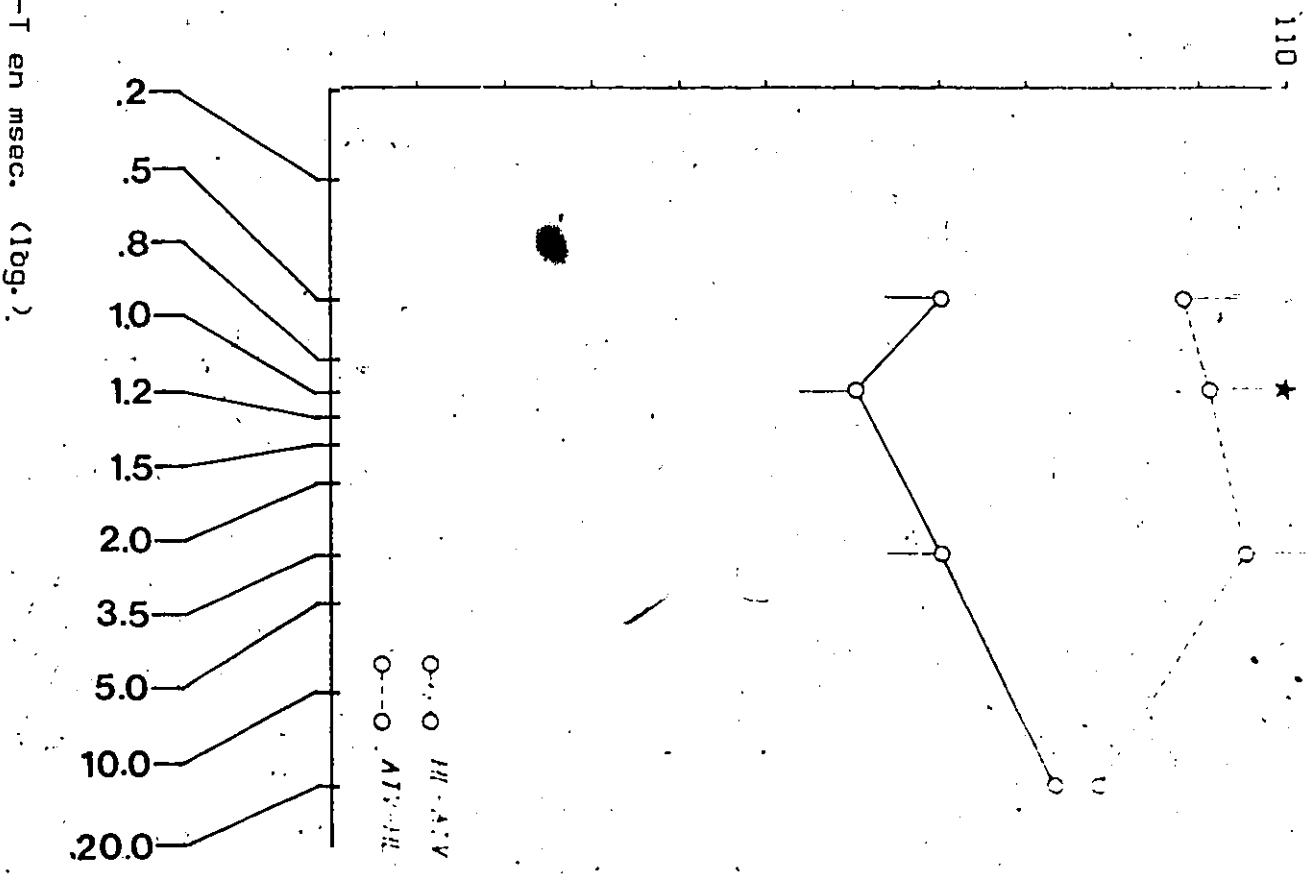
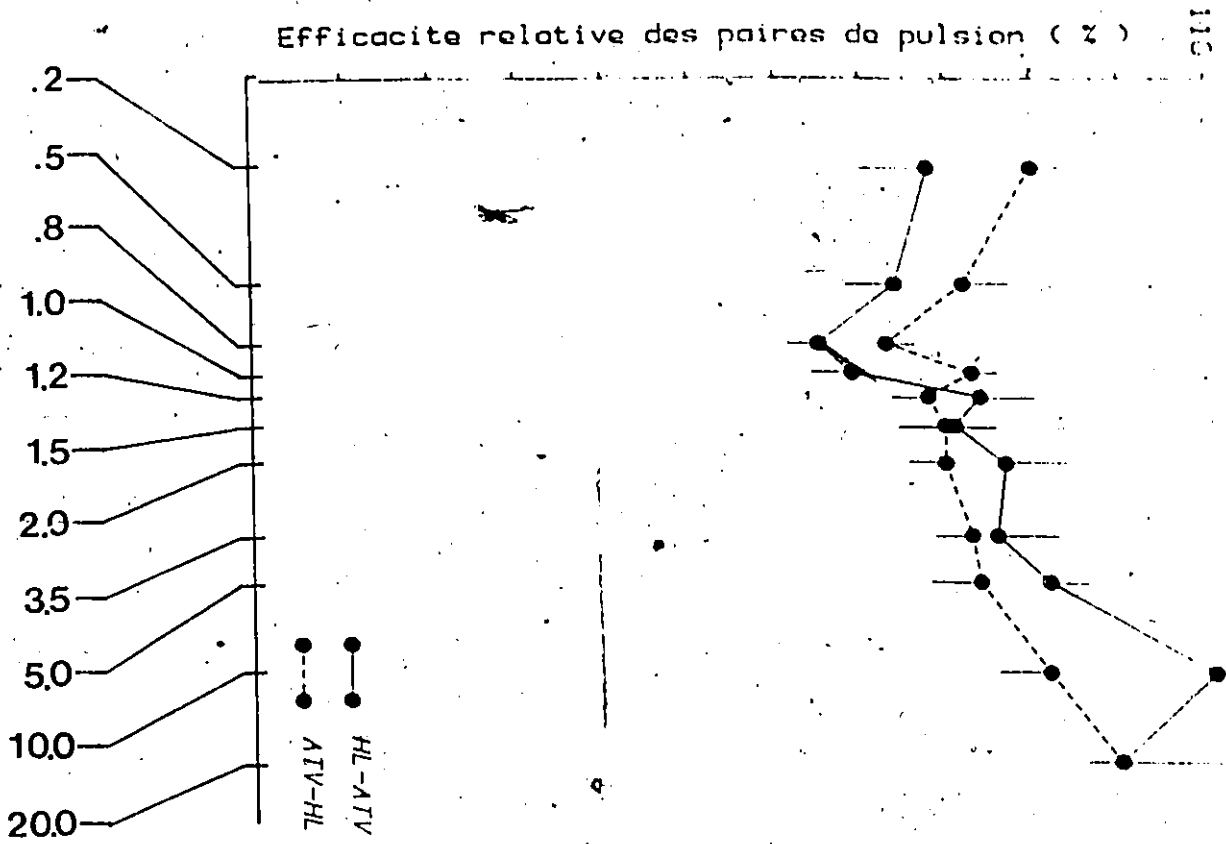


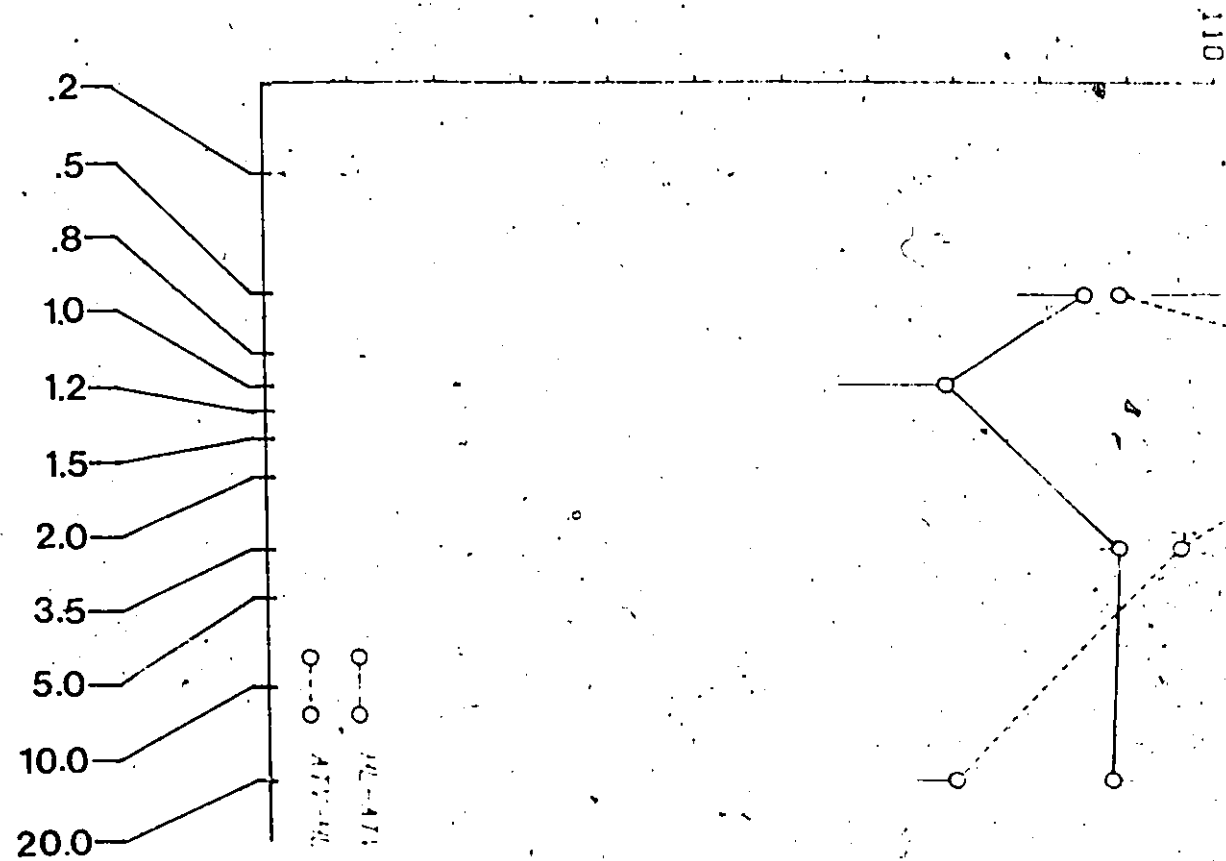
Figure 41 : Courbes d'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour le sujet 717 (site 1). Chaque point représente la moyenne de cinq essais. Les barres correspondent aux erreurs-types. Les courbes en pointillé représentent la condition postéro-antérieur alors que les courbes continues représentent la condition antéro-postérieure. Le graphique de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation et le graphique de droite à ceux obtenus en exploration. Un astérisque indique qu'il y a une différence significative ( $p < .05$ ) entre les résultats obtenus à condition antéro-postérieure et la condition postéro-antérieure pour cet intervalle.

Sujet 717 site dorsai

Auto-stimulation



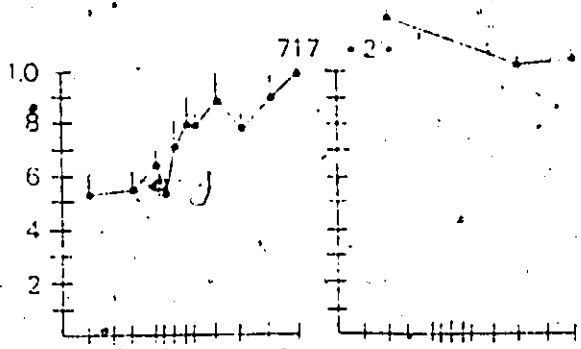
Exploration



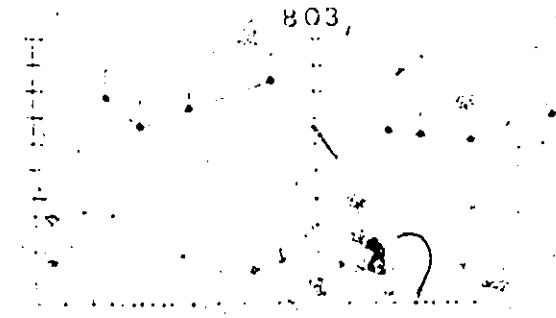
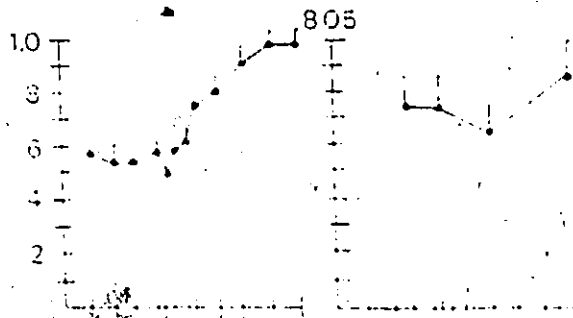
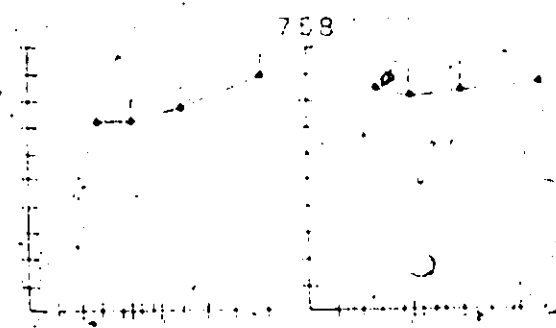
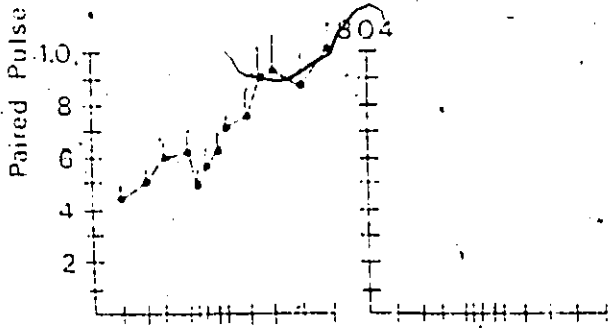
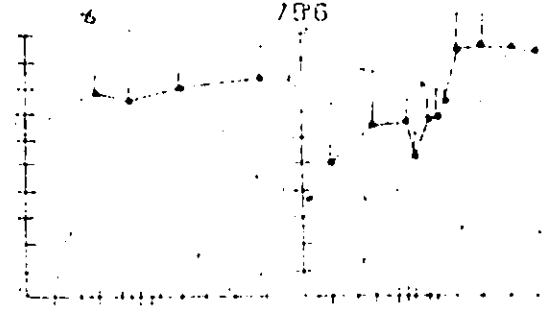
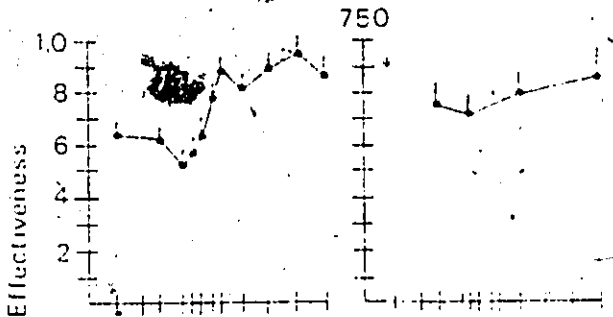
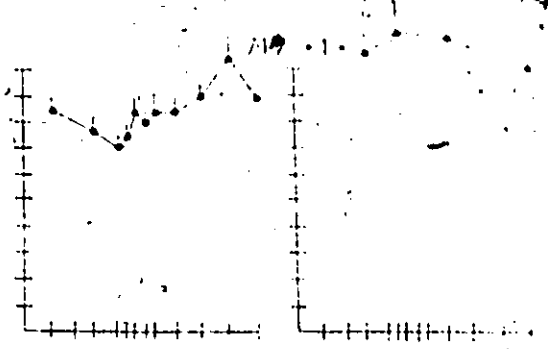
Intervalle C-T en msec. (log.)

Figure 42 : Courbes d'efficacité relative, des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T pour les sujets 717 site ventral et dorsal, 750, 804, 805, 750, 756 et 803. Chaque point représente la moyenne des résultats obtenus aux conditions antéro-postérieur et postéro-antérieur. Pour chaque sujet, la courbe de gauche correspond aux résultats obtenus en auto-stimulation alors que la courbe de droite correspond à ceux obtenus en exploration. Les barres correspondent aux erreurs-types.

Self-Stimulation      Exploration



Self-Stimulation      Exploration



## 2. Collision en auto-stimulation mais non en Exploration

Le premier type de résultats concerne les rats #750, #805, #717 (site #2) et #804 (voir figure 34 à 37). Dans ce cas, on observe un phénomène de collision en auto-stimulation mais pas en exploration. En effet, une analyse de la variance effectuée sur ces sujets a montré un effet principal significatif entre les intervalles C-T courts et longs pour la condition antéro-postérieure ainsi que pour la condition postéro-antérieure en auto-stimulation mais non en exploration (Sujet 750 auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=2.7$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ ), condition postéro-antérieur :  $F=3.4$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ ), en exploration, condition antéro-postérieur :  $F=.34$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=.76$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ). Sujet 805, auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=4.5$ ,  $P<.05$  ( $dl=11$ ), condition postéro-antérieur :  $F=7.0$ ,  $P<.05$  ( $dl=11$ ), en exploration, condition postéro-antérieur :  $F=2.0$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=1.3$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ). Sujet 717 site ventral, en auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=2.8$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ ), condition postéro-antérieur :  $F=2.7$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ ), en exploration, condition antéro-postérieur :  $F=4.5$ ,  $P>.05$  ( $dl=2$ ). Sujet 804, en auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=5.1$ ,  $P<.05$  ( $dl=12$ ), condition postéro-antérieur :  $F=3.04$ ,  $P<.05$  ( $dl=12$ )). Les remarques suivantes peuvent être faites:

Premièrement, le phénomène de collision obtenu en auto-stimulation réplique les résultats obtenus par Shizgal et al. (1980), Bielajew et Shizgal (1980, 1982) et Bielajew (1983) et appuie la notion que les fibres qui supportent le comportement d'auto-stimulation au niveau de l'hypothalamus latéral soient aussi présentes au niveau de l'aire tegmentale ventrale. L'efficacité des fibres

de pulsions est faible lorsque les intervalles C-T sont courts et devient élevé lorsque les intervalles C-T sont larges. Ce changement d'efficacité varie généralement entre 30 et 50%. En effet, lorsqu'on calcule la différence entre la moyenne des valeurs situées dans les intervalles C-T où l'effet de collision est présent et la moyenne des valeurs situées dans les intervalles C-T où l'effet de collision est absent, on obtient les résultats suivants: pour le rat #750, la différence est de 27.1% (postéro-antérieur) et 32.3% (antéro-postérieur); pour le rat #805, elle est de 37.3% (postéro-antérieur) et 41.2% (antéro-postérieur); pour le rat #804, elle est de 45.0% (postéro-antérieur) et de 30.4% (antéro-postérieur); et finalement pour le rat #717 (site #2), elle est de 29.7% (postéro-antérieur) et de 31.2% (antéro-postérieur). L'intervalle auquel le changement survient est interprété comme étant équivalent à la somme du temps de conduction de l'impulsion nerveuse entre les deux électrodes, et la durée des périodes réfractaires. Ainsi, lorsque les intervalles C-T sont plus courts que l'intervalle critique, il semble que les impulsions nerveuses orthodromiques et antidromiques générées chez les mêmes fibres à deux endroits différents entrent en collision les unes avec les autres et causent une baisse d'efficacité dans les salves de pulsions. Lorsque l'intervalle C-T est plus grand que l'intervalle de collision les pulsions orthodromiques générées par la stimulation des deux sites se rendent à la synapse sans interférence et par conséquent contribuent à l'effet synaptique. Chez les différents rats testés, l'intervalle critique était considéré comme le point à partir duquel l'efficacité augmentait graduellement sans diminution. Les intervalles trouvés furent les suivants: 1.0 msec. pour les deux conditions antéro-postérieur et postéro-antérieur chez le rat #717 (site #2), 1.0 msec. (postéro-antérieur) et 0.8 msec. (antéro-postérieur) chez le rat #750, 2.0 msec. (postéro-antérieur) et 1.0 msec. (antéro-postérieur) chez le rat #804 et finalement 1.2 msec. (postéro-antérieur) et 1.0 msec.

(antéro-postérieur) chez le rat #805. Ces valeurs concordent avec les intervalles critiques retrouvés dans les études précédentes en auto-stimulation (Shizgal et al. 1980; Bielaiew et Shizgal 1980, 1982; Bielaiew 1983).

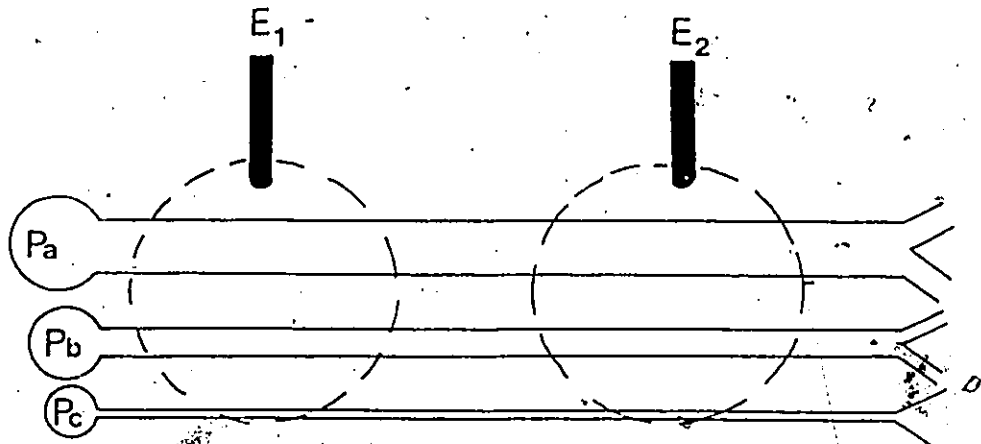
Ce qui est unique aux résultats obtenus dans la présente étude, cependant, concerne la variabilité observée au niveau du patron de recouvrement de la collision. En effet, les études précédentes démontraient généralement un effet de collision que l'on pouvait nettement séparer en trois étapes: 1. un ensemble de valeurs relativement stables à des intervalles C-T courts, 2. un accroissement brusque de l'efficacité à partir d'un certain intervalle C-T et, 3. un nouveau plateau composé aussi de valeurs relativement stables à des intervalles C-T longs. En fait, ce genre de résultats ressemble à ceux obtenus en auto-stimulation chez le rat #750. Le patron de recouvrement observé chez les autres rats est cependant un peu différent. Chez le rat #717 (site #2), la condition postéro-antérieure ressemble au recouvrement décrit plus haut, mais par contre la condition antéro-postérieure montre un recouvrement moins abrupt et plus graduel. Cette même augmentation graduelle de l'efficacité des paires de pulsions à mesure que l'intervalle C-T augmente se retrouve de façon évidente chez les rats #804 et #805. Deux explications différentes peuvent être données pour tenir compte de ces résultats.

Premièrement, il est possible que l'accroissement graduel de l'efficacité des paires de pulsions C-T soit en corrélation avec le recouvrement de la collision chez plusieurs types de fibres nerveuses. Chaque type de fibres a des périodes réfractaires et des vitesses de conduction différentes. Les petites fibres ont des périodes réfractaires absolues de longue durée et des vitesses de

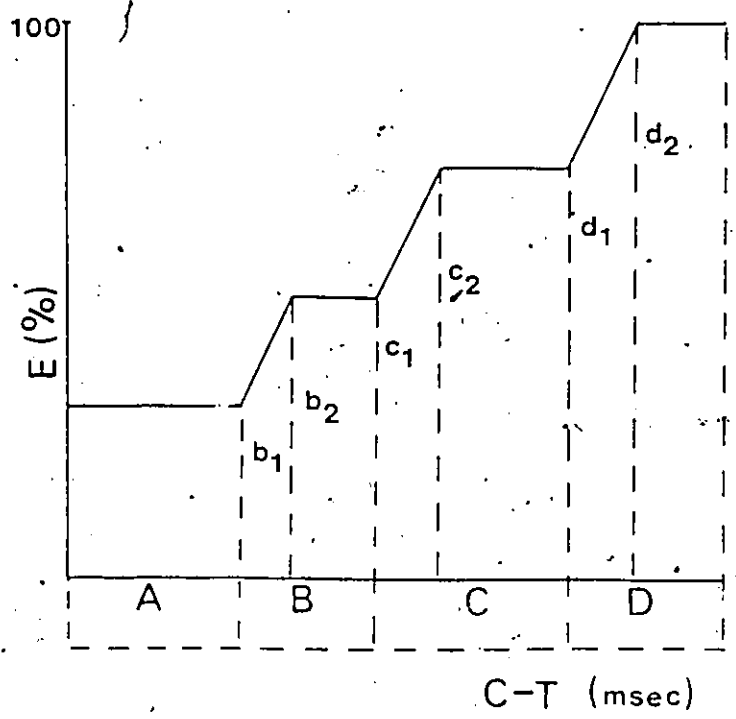
conduction lentes. Par contre, les grosses fibres myélinisées ont des périodes réfractaires absolues de courte durée et des vitesses de conduction rapides (Hursh 1939). Il est possible que le comportement d'auto-stimulation soit supporté par plus d'une sorte de population de fibres. Dans une telle éventualité, on devrait s'attendre à retrouver un accroissement graduel de l'efficacité des paires de pulsions à mesure que l'on augmente l'intervalle C-T. La figure 43 présente un exemple hypothétique où trois populations de neurones, stimulés par les électrodes  $E_1$  et  $E_2$ , supportent un comportement donné. La première population ( $P_a$ ) est constituée de gros neurones, la seconde population de neurones de grosseur moyenne ( $P_b$ ), et finalement la troisième de petits neurones ( $P_c$ ). Les résultats auxquels on devrait s'attendre lors d'un test de collision sont représentés à la figure 43b. La partie A de la figure 43b correspond aux intervalles C-T très courts où l'effet de collision est présent chez tous les types de fibres stimulés. La partie B correspond aux intervalles C-T à partir desquels la population de neurones  $P_a$  sort de l'effet de collision. On observe une brusque augmentation de l'efficacité des paires de pulsions C-T (partie  $B_1$ ). Cette augmentation est due au fait que les potentiels orthodromiques générés par les pulsions C-T dans la population  $P_a$  se rendent maintenant toutes deux à la synapse et participent donc complètement à l'induction du comportement. Suite à cette augmentation, on observe que l'efficacité des paires de pulsions reste constante pour un certain nombre d'intervalles C-T (partie  $B_2$ ). Durant ces intervalles, les fibres contenues dans les populations  $P_b$  et  $P_c$  sont encore sous l'effet de la collision. La partie C correspond aux intervalles C-T à partir desquels les neurones contenus dans la

Figure 43 : Représentation hypothétique d'une collision.

$P_a$ ,  $P_b$  et  $P_c$  représentent trois populations de fibres différentes ayant des caractéristiques morphologiques et physiologiques distinctes. La figure B représente l'efficacité relative des paires de pulsions en fonction de l'intervalle C-T lorsqu'un test de collision est effectué avec les populations de fibres décrites plus haut. Voir le texte pour plus de détails.



A.



B.

population Pb, sortent de l'effet de collision. Comme dans la partie B, on observe aussi une augmentation brusque dans l'efficacité des paires de pulsions ( $C_1$ ) puis un plateau ( $C_2$ ) pendant lequel les fibres de la population Pc sont encore sous l'effet de collision. Finalement, la partie D nous montre la dernière augmentation d'efficacité obtenue lorsque les fibres de la population Pc sortent de l'effet de collision.

En théorie, on peut obtenir autant d'accroissements et de plateaux qu'il y a de populations différentes supportant un même comportement. De plus, plus les différences physiologiques (périodes réfractaires absolues et vitesses de conduction) sont grandes entre les différentes populations, plus l'effet de type "escalier" sera apparent. Par contre, si les différences physiologiques sont petites, on devrait plutôt s'attendre à retrouver une augmentation graduelle de l'efficacité des paires de pulsions à partir d'un certain intervalle C-T. L'augmentation lente d'efficacité observée chez les rats #717 (site #2), #804 et #805 tendrait à supporter l'idée selon laquelle plusieurs populations de neurones ayant de petites différences physiologiques entre elles supportent le comportement d'auto-stimulation. Cette conclusion est aussi en accord avec les résultats obtenus dans l'expérience #1 de cette thèse où il a été suggéré que deux populations de fibres ayant des périodes réfractaires absolues légèrement différentes supportent le comportement d'auto-stimulation au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale.

Selon cette hypothèse, le fait que le rat #750 n'ait pas montré cet effet d'une part, ou que les études précédentes (Shizgal et al. 1980; Bielajew et Shizgal 1980, 1982; Bielajew, 1983) n'aient pas obtenu un patron de

( recouvrement identique à celui décrit plus haut d'autre part, peut être expliqué par une différence dans la localisation des électrodes de stimulation. En effet, Bielajew et Shizgal (1982) ont utilisé des sites de stimulation antérieurs et postérieurs beaucoup plus latéraux que ceux utilisés dans la présente expérience. Il est possible que les neurones situés dans les parties plus latérales de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale soient plus homogènes que ceux situés dans les parties plus médianes. Si tel est le cas, le champ de stimulation de l'électrode situé latéralement n'induit des potentiels d'action que dans les fibres nerveuses ne faisant partie que d'une seule population. Par conséquent, un test de collision effectué dans cette région aura pour effet de générer une courbe d'efficacité divisée en trois étapes seulement, soit un plateau aux intervalles C-T courts, suivi d'un accroissement puis d'un second plateau à des intervalles C-T plus longs.

Il est malheureux que la localisation exacte de l'électrode hypothalamique pour le rat #750 n'ait pu être obtenue. Nous ne pouvons en effet confirmer l'hypothèse énumérée plus haut en démontrant que la localisation de l'électrode située au niveau de l'hypothalamus latéral pour ce rat est plus latérale que celle des autres rats testés dans la présente étude.

La deuxième hypothèse que l'on peut avancer afin d'expliquer les différences observées entre les présents résultats et ceux obtenus dans les études antérieures est basée sur des différences au niveau de la procédure utilisée. Dans les études antérieures, les tests de collision étaient effectués dans un laps de temps relativement court (une semaine) et ce, afin d'évaluer l'effet de collision pendant que ce dernier était stable (Bielajew, communication personnelle). Il est

en effet notable que l'effet de collision est instable. A certains moments, il peut être relativement fort et à d'autres moments relativement faible. Dans certains cas, il peut même disparaître complètement. La raison exacte des variations observées dans ce qui concerne l'effet de collision est encore inconnue. Il est possible que des changements locaux (par exemple la résistance) au niveau du tissu stimulé par l'une ou l'autre des électrodes soient à l'origine des variations obtenues. La longueur relative des essais (minimum 20 jours) et les variations au niveau de la force de l'effet de collision peuvent donc être à l'origine de la variabilité obtenue à certains intervalles C-T. Cette variabilité peut à son tour avoir causé un patron de recouvrement moins abrupt.

La signification exacte du patron de recouvrement obtenu en auto-stimulation ne peut donc être établi avec certitude. D'une part il est possible que plusieurs populations participent au comportement, et par conséquent soient à l'origine du recouvrement lent. D'un autre côté, la variabilité des résultats et le patron de recouvrement peuvent être dus à l'utilisation d'une procédure longue qui a laissé place à une variation du phénomène de collision. Finalement, il est aussi possible que ces deux aspects aient été en interaction l'un avec l'autre. Les données dont nous disposons présentement ne nous permettent pas de tirer de conclusion finale à cet effet. D'autres études utilisant une procédure différente pourraient répondre plus adéquatement à cette question. Ce qui importe dans le cadre de notre discussion, c'est qu'il a été possible d'obtenir un phénomène de collision pour le comportement d'auto-stimulation et non pour le comportement d'exploration. Ces résultats représentent la première dissociation anatomique nette entre ces deux comportements.

### 3. Absence d'exploration au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

La deuxième série de résultats concerne le sujet 804. En effet, dans ce cas, il a été presque impossible d'obtenir un comportement d'exploration par stimulation de l'aire tegmentale ventrale. Lorsqu'on administrait à l'animal des salves de pulsions ayant la même fréquence et la même intensité que celles utilisées en auto-stimulation, on notait une absence complète d'exploration ou tout au plus pouvait-on observer quelques reniflements. Face à une telle situation, il devenait presque impossible de tester l'effet de collision en exploration à cause des contraintes imposées par le type de procédure utilisé. Ainsi, lors des essais effectués pour la détermination du phénomène de collision, une pulsion (C ou T) est administrée au niveau de l'aire tegmentale ventrale alors que l'autre est administrée au niveau de l'hypothalamus latéral. De plus, les fréquences utilisées pour les deux sites sont ajustées de façon à être le plus semblables possible. Dans le cas du sujet 804, l'utilisation de ce type de procédure a eu les conséquences suivantes :

- Lorsque seul l'hypothalamus latéral était stimulé ( SP-HL ), on pouvait obtenir un comportement équivalent à environ 70% de la performance maximum avec le même nombre de pulsions que celui utilisé dans la condition de l'auto-stimulation.
- Lorsque seule l'aire tegmentale ventrale était stimulée ( SP-ATV ), on notait peu ou pas d'exploration lorsqu'on utilisait la même fréquence que précédemment. Dans ce cas, il était nécessaire de donner beaucoup plus de pulsions pour obtenir le niveau de comportement désiré.

- Lorsque les pulsions étaient administrées simultanément ( DF ou interval C-T quelconque ), la contribution de l'aire tegmentale ventrale à l'excitation totale était négligeable. En conséquence, les paires de pulsions n'étaient pas plus efficaces que les pulsions hypothalamiques simples.

La figure 44 montre les résultats obtenus lors des tests de collision en exploration pour ce sujet. Des courbes complètes de performance (fréquence / niveau d'activité) ont été effectuées pour les conditions SP-HL, SP-ATV, DF, ainsi que pour les intervalles C-T 0.5, 3.5 et 20.0 msec. On peut noter que les courbes sont regroupées en deux parties. A l'extrémité droite, on retrouve la courbe de performance de l'aire tegmentale ventrale. Sa situation sur l'axe des fréquences montre que beaucoup de pulsions sont requises pour induire n'importe quel niveau de comportement (par exemple, 30 pulsions sont nécessaires pour atteindre le critère comportemental équivalent à 70% de la performance maximum). A l'extrémité gauche de l'axe des fréquences, on retrouve les autres courbes de performance. Ces courbes indiquent les faits suivants :

Premièrement, beaucoup moins de pulsions sont nécessaires pour atteindre un niveau de comportement donné (par exemple, seulement 12 pulsions sont nécessaires pour atteindre le critère dans la condition SP-HL). Deuxièmement, on peut remarquer que les courbes de performance effectuées à l'aide de paires de pulsions ne montrent pratiquement aucune différence les unes des autres. Ces résultats sont explicables par le fait que la contribution de l'aire tegmentale ventrale à l'efficacité totale des paires de pulsions est négligeable. En conséquence, chaque courbe de performance représente plus ou moins une



Figure 44.: Courbes fréquence/comportement pour le site mésencéphaliques du sujet 804. Chaque point représente la moyenne de quatre essais aux conditions SP-HL, SP-ATV, DF, C-T 0.5, C-T 3.5 et C-T 20.0 msec . Les barres correspondent aux erreurs-type.

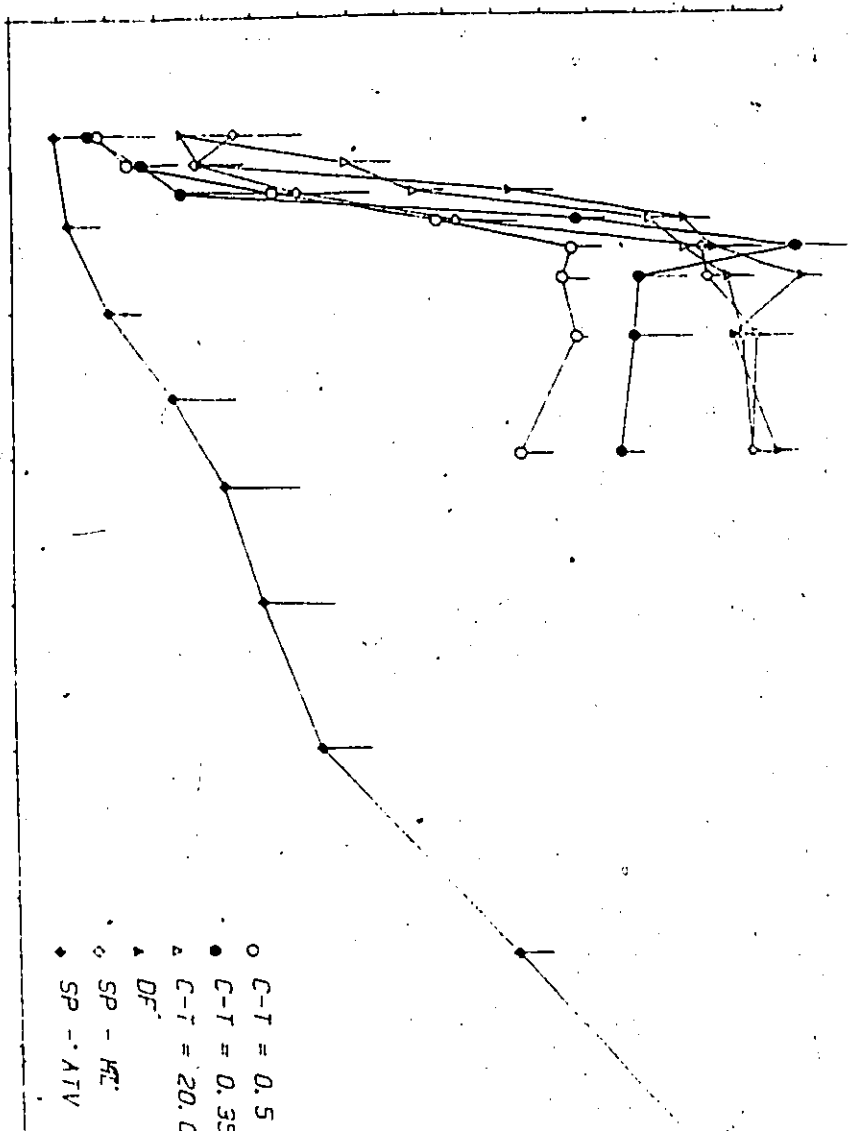
Activité exploratoire

160

Nombre de puitsions par salve

40

- C-T = 0,5 msec.
- C-T = 0,35 msec.
- △ C-T = 20,0 msec.
- ▽ DF
- ◇ SP - HT
- ◆ SP - ATV



réplication de la courbe SP-HL. Une analyse de la variance effectuée sur l'ensemble de ces résultats a démontré qu'il n'y avait aucune différence entre les trois conditions C-T et la condition SP-HL (les effets simples trouvés furent les suivants: pour SP-HL et C-T 0.5 msec = -6.52,  $P > .05$ , pour SP-HL et C-T 3.5 msec = -2.6,  $P > .05$ , pour SP-HL et C-T 20.0 msec = 1.96,  $P > .05$ ). De plus, aucune différence n'a été trouvée entre la condition SP-HL et la condition DF ( = 3.27,  $P > .05$  ).

Dans l'ensemble, cette série de résultats est intéressante pour deux raisons. Premièrement, ils montrent qu'il est possible d'obtenir un comportement d'auto-stimulation ayant un seuil plus bas que celui nécessaire pour obtenir un comportement d'exploration. Ordinairement, les résultats contraires sont obtenus (Christopher et Butter 1968; Miliaressis et LeMoal 1976). Ces résultats ne signifient pas cependant que les populations situées sous l'électrode sont différentes. En effet, la différence de seuil peut être due à une différence au niveau post-synaptique. Deuxièmement, ces résultats représentent un autre cas où il a été possible de dissocier les deux comportements sur la base du phénomène de collision. En effet, si les fibres supportant l'exploration au niveau de l'hypothalamus latéral sont les mêmes que celles supportant ce comportement au niveau de l'aire tegmentale ventrale, on devrait s'attendre à retrouver un seuil d'excitation ( i.e. fréquence ) équivalent pour les deux sites. De plus, si ces fibres supportent à la fois l'auto-stimulation et l'exploration, on devrait s'attendre à retrouver le même type de résultats pour les deux comportements avec le test de collision. Comme des résultats différents ont été retrouvés pour les deux comportements, nous pouvons assumer que deux populations de fibres différentes supportent l'auto-stimulation et l'exploration.

#### 4. Collision en exploration mais non en auto-stimulation.

La troisième série de résultats concerne le sujet 756. Dans ce cas, il a été possible d'obtenir un effet de collision en exploration mais non en auto-stimulation. En effet, une analyse de variance effectuée sur ces résultats a montré un effet principal significatif entre les intervalles C-T courts et longs pour les conditions antéro-postérieure et postéro-antérieure en exploration et en auto-stimulation (Sujet 756, en auto-stimulation, condition antéro-postérieure :  $F=32$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieure :  $F=.68$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), en exploration, condition antéro-postérieure :  $F=3.1$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ ), condition postéro-antérieure :  $F=2.9$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ )). Les résultats obtenus en exploration peuvent être divisés en trois étapes, soit un premier plateau aux intervalles C-T courts, une augmentation de l'efficacité des paires de pulsions et finalement un second plateau aux intervalles C-T plus grands. Lorsqu'on fait la différence entre la moyenne des valeurs situées dans les intervalles courts et celle des intervalles C-T plus longs, on obtient une différence d'efficacité de 34% pour la condition antéro-postérieure et de 38% pour la condition postéro-antérieure. L'intervalle critique à partir duquel les valeurs d'efficacité augmentent est de 1.2 msec. pour les deux conditions antéro-postérieure et postéro-antérieure. Si on considère que la période réfractaire absolue des neurones supportant l'exploration est de 0.55 msec (moyenne des périodes réfractaires absolues obtenues précédemment au chapitre 3 pour ce comportement), et la distance estimée entre les électrodes de 2.9 mm, on obtient une vitesse de conduction équivalente à 4.45 mètre/seconde. Il est intéressant de noter la similarité entre cette valeur et celles obtenues en auto-stimulation (voir tableau 3). On note en effet que la vitesse de conduction obtenue en exploration tombe dans la limite des valeurs obtenues pour l'auto-stimulation dans cette étude ainsi que dans les études précédentes (Shizgal et al. 1980; Bielajew et al. 1982). Cette similarité peut être attribuable à deux raisons. Premièrement, la période réfractaire absolue des neurones impliqués en exploration et en auto-stimulation ont des

Tableau III : Vitesse de conduction des fibres les plus rapides impliquées dans le phénomène de collision pour les sujets 717 (site 2), 750, 756, 804 et 805. Les périodes réfractaires sont soit tirées des résultats obtenus à l'expérience 1 ( 750 et 805 ) soit correspondent à la moyenne des périodes réfractaires absolues PRA obtenues pour ce comportement à cette même expérience ( 717 (site 2), 756 et 804 ). La longueur des fibres entre les deux structures stimulées a été estimée à partir des coordonnées d'implantation.

TABEAU III

SUJET	COMPORTEMENT	INTERVAL CRITIQUE	PERIODE REFRACTAIRE ABSOLUE	DISTANCE PHYSIQUE	VITESSE DE CONDUCTION
756	Exploration	1.2	.55	2.9 mm	4.4 M/sec.
750	Autostimulation	1.0	.45	2.9 mm	5.3 M/sec.
805	Autostimulation	1.0	.40	2.9 mm	4.8 M/sec.
717	Autostimulation	1.2	.40	2.9 mm	3.6 M/sec.
804	Autostimulation	1.0	.40	2.9 mm	4.8 M/sec.

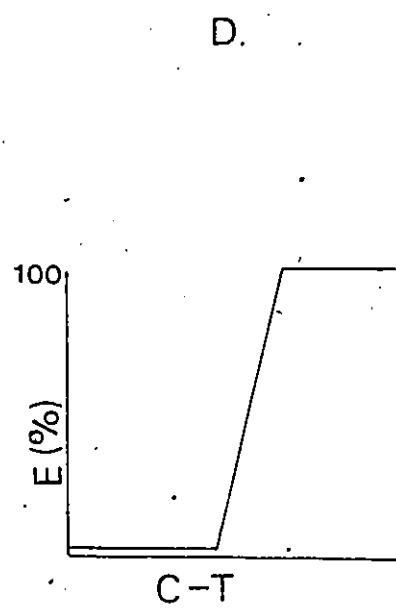
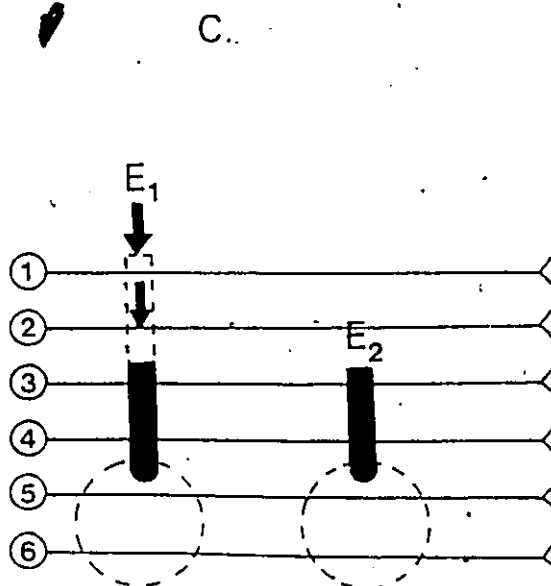
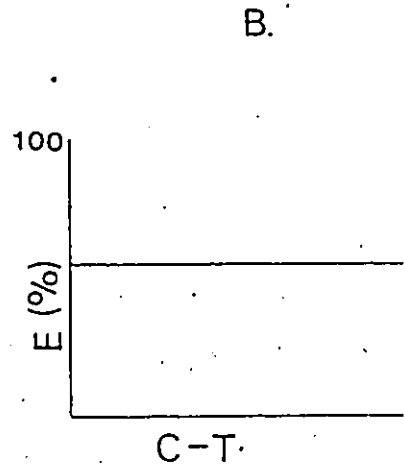
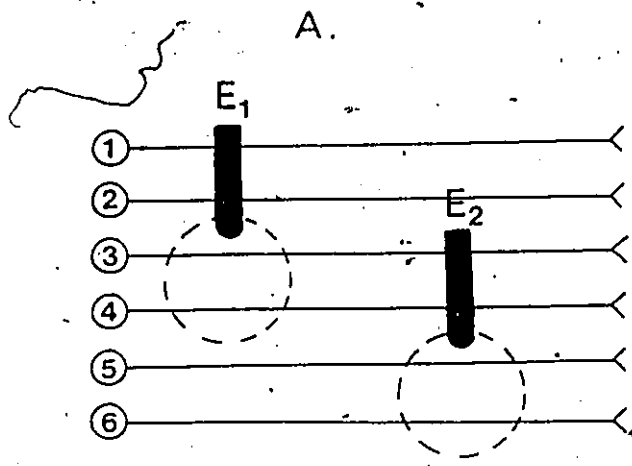
valeurs rapprochées. En conséquence, on doit s'attendre à ce que des fibres n'ayant en moyenne que 0.15 msec. d'écart au niveau de la période réfractaire absolue aient des caractéristiques morphologiques et physiologiques rapprochées. Deuxièmement, le calcul de la vitesse de conduction tel que décrit plus haut n'est qu'approximatif. En effet, Bielaïew et Shizgal (1982) ont mentionné que le calcul de la vitesse de conduction était influencé par une série de facteurs contaminants. D'une part, les calculs ont été effectués sur la base d'une distance inter-électrode estimée d'après les coordonnées d'implantation et non d'après la longueur réelle des fibres entre les deux structures stimulées. D'autre part, l'estimation des périodes réfractaires utilisées dans le calcul de la vitesse de conduction n'est qu'approximative. Finalement, le problème principal relié au calcul de la vitesse de conduction est le fait que le résultat est dépendant du critère utilisé dans le choix du premier point de remontée équivalent à la période réfractaire et à l'interval de collision. Les critères utilisés dans cette étude sont les suivants soient : le point précédent la remontée graduelle du cycle d'excitabilité et le point précédent la remontée associée à la sortie du phénomène de collision. Ce choix a été fait de façon à ce que l'estimé de la vitesse de conduction soit le plus conservateur possible (i.e. qu'il a tendance à donner des valeurs de conduction plus faibles).

Ce qui importe par rapport à ces résultats c'est le fait qu'il a été possible d'obtenir un phénomène de collision pour l'exploration à l'exclusion de l'auto-stimulation. Ces résultats sont la contrepartie de ceux obtenus chez les sujets 804, 805, 717 ( site 1 ) et 750 et démontrent clairement qu'il est possible de dissocier les deux comportements sur la base des caractéristiques anatomiques des fibres nerveuses sous-jacentes.

##### 5. Absence de collision en exploration et en auto-stimulation.

Le dernier type de résultats concerne les sujets 717 (site 1), 758 et 803. Dans ce cas, aucune collision n'a été observée pour l'un ou l'autre comportement. En effet, une analyse de la variance effectuée sur ces résultats n'a pas démontré d'effet principal significatif pour les deux conditions à la fois, en auto-stimulation et en exploration (Sujet 803, en auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=6.5$ ,  $P<.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=.78$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), en exploration, condition antéro-postérieur :  $F=2.0$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=.27$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ). Sujet 758, en auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=2.5$ ,  $P<.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=2.9$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ), en exploration, condition antéro-postérieur :  $F=4.1$ ,  $P<.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=2.4$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ ). Sujet 717 site dorsal, en auto-stimulation, condition antéro-postérieur :  $F=.64$ ,  $P>.05$  ( $dl=10$ ), condition postéro-antérieur :  $F=4.1$ ,  $P<.05$  ( $dl=10$ ), en exploration, condition antéro-postérieur :  $F=6.7$ ,  $P<.05$  ( $dl=3$ ), condition postéro-antérieur :  $F=1.9$ ,  $P>.05$  ( $dl=3$ )). Ce type de résultats est celui que l'on retrouve le plus fréquemment et correspond à la situation où les deux électrodes sont mal alignées et stimulent des fibres différentes aux deux sites. Cette situation est équivalente à celle décrite à la figure 8c. Afin d'augmenter les chances d'obtenir un effet de collision, Schizgal et al (1980) ont suggéré d'utiliser des intensités plus fortes aux différents sites de stimulation de façon à augmenter le champ d'activité et d'accroître les chances d'obtenir des fibres communes aux deux sites. L'alternative consiste à déplacer l'une ou l'autre des deux électrodes de sorte à aligner de façon maximale les champs de stimulation. La figure 45 illustre une telle procédure. Dans ce cas, deux électrodes de stimulation sont situées dans un même faisceau de fibres supportant un comportement quelconque. Dans la situation A de cet exemple, l'électrode  $E_1$  stimule les fibres marquées 3 et 4 alors que l'électrode  $E_2$  stimule les fibres marquées 5 et 6. Comme les champs de stimulation sont non-alignés, nous

Figure 45 : Alignement des électrodes de stimulation grâce au mouvement dorso-ventral d'une électrode mobile. La figure A présente une situation où les électrodes  $E_1$  et  $E_2$  sont non-alignées. La figure B nous montre les résultats que l'on obtient lors d'un test de collision avec un tel arrangement. La figure C nous montre une situation où l'électrode  $E_1$  a été descendue de sorte à être alignée avec l'électrode  $E_2$ . La figure D nous montre les résultats que l'on obtient lors d'un test de collision avec ce nouvel arrangement. Voir le texte pour plus de détails.



devrions observer une absence de collision et donc une courbe plate d'efficacité à tous les intervalles C-T (voir figure 45b). Si par contre, nous descendons l'électrode  $E_1$  de façon à ce que le champ de stimulation englobe maintenant les fibres 5 et 6 (situation B sur la figure 45), nous observerons un effet de collision complet (voir figure 45c). Une telle procédure a été utilisée avec succès par Miliarassis et Philippe (1984) grâce à l'utilisation d'électrodes de type mobile.

Dans notre étude, l'une des deux électrodes de stimulation (aire tegmentale ventrale) était de type mobile. Lorsqu'une absence de collision était observée pour les deux comportements, il était donc possible de descendre plus profondément l'électrode située dans l'aire tegmentale ventrale et tester à nouveau les animaux. Dans le cas des rats 758 et 803, la descente des électrodes a eu pour effet d'induire un mouvement moteur contaminant en plus des comportements d'auto-stimulation et d'exploration. Les animaux ont donc été sacrifiés et les tests ont été annulés pour ces sites. Cependant, dans le cas du sujet 717, un résultat différent a été obtenu.

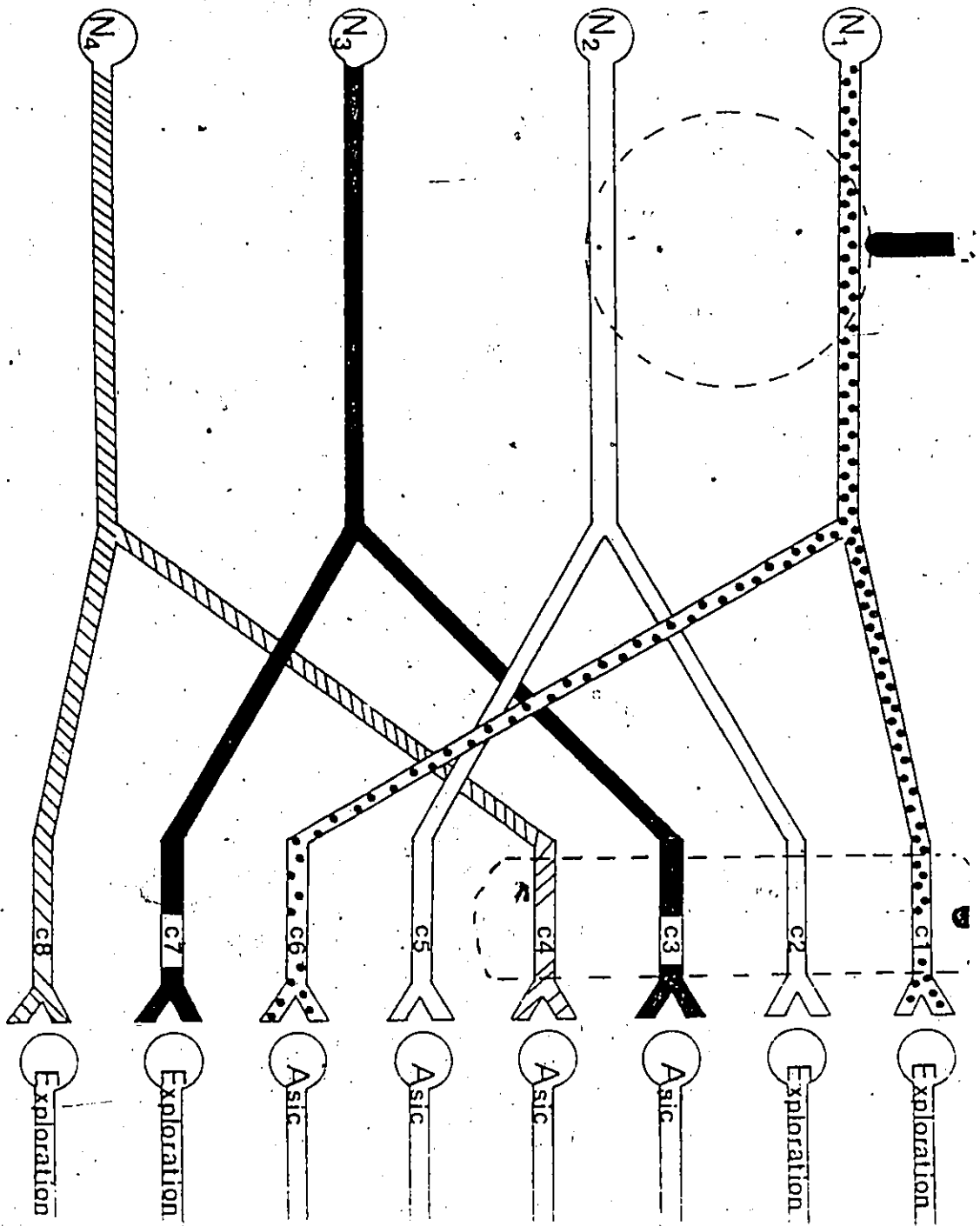
Lors des tests effectués au niveau du site 1, on a pu remarquer un faible effet de collision en auto-stimulation. Cependant, cet effet ne dépassait pas 20% et a disparu partiellement par la suite. En descendant l'électrode située dans l'aire tegmentale ventrale de 320  $\mu\text{m}$ , il a été possible de trouver un phénomène de collision clair pour le comportement d'auto-stimulation. L'utilisation des électrodes mobiles dans l'étude du phénomène de collision nous permet donc d'accroître les chances d'obtenir un effet significatif. Dans cette étude, le taux de succès fut de 50%.

## 6. Discussion générale.

Pris collectivement, les résultats obtenus grâce à la méthode de collision suggèrent qu'il existe une différence fondamentale entre les fibres supportant l'auto-stimulation et celles supportant l'exploration. Les fibres responsables du premier comportement suivent une trajectoire anatomique différente de celle suivie par les fibres supportant l'autre comportement. Malgré la forte vraisemblance de cette conclusion, il reste encore possible d'expliquer les résultats obtenus à l'aide d'une hypothèse alternative voulant que les mêmes fibres nerveuses supportent les deux comportements aux sites de stimulation. La figure 46 illustre cette hypothèse.

Dans ce cas, un faisceau composé de quatre fibres nerveuses ( $N_1$  à  $N_4$ ) supporte les deux comportements. Chacune des fibres contenues dans le faisceau peut induire à la fois l'auto-stimulation et l'exploration. De plus, chacune d'elles se divise en deux parties et les collatérales ainsi formées font synapse avec un neurone qui supporte soit l'auto-stimulation ou l'exploration mais non les deux comportements à la fois. Dans notre exemple, la situation est la suivante :

Figure 46 : Exemple d'une disposition de neurones dans un faisceau de fibres.  $N_1$  à  $N_4$  correspondent aux neurones directement stimulés par l'électrode 1 ( $E_1$ ).  $N_1$  à  $N_4$  se divisent de plus en collatérales notées  $C_1$  à  $C_8$ . Chacune des collatérales terminent sur un neurone différent supportant soit l'auto-stimulation ou l'exploration. Voir le texte pour plus d'explications.



$N_1$	se divise en	— $C_1$	qui fait synapse avec un neurone supportant l'exploration
	et en	— $C_6$	" " " " l'auto-stimulation
$N_2$	se divise en	— $C_2$	" " " " l'exploration
	et en	— $C_5$	" " " " l'auto-stimulation
$N_3$	se divise en	— $C_3$	" " " " l'auto-stimulation
	et en	— $C_7$	" " " " l'exploration
$N_4$	se divise en	— $C_4$	" " " " l'auto-stimulation
	et en	— $C_8$	" " " " l'exploration

de sorte que la stimulation de l'axone principal de n'importe quel neurone induit de façon post-synaptique un effet indépendant sur le comportement d'auto-stimulation et d'exploration. Si on pose que l'électrode  $E_1$  ne stimule que la partie axonale non-encore divisée des neurones  $N_1$  et  $N_2$ , et que l'électrode  $E_2$  ne stimule que les collatérales formées par les neurones  $N_1$  à  $N_4$ , on pourra alors observer les résultats suivants lors d'une étude de collision.

- Un phénomène de collision sera observable pour le comportement d'exploration. En effet, les pulsions générées dans les neurones  $N_1$  et  $N_2$  entreront en contact avec les pulsions générées au niveau des collatérales  $C_1$  et  $C_2$ . En conséquence, l'effet synaptique des paires de pulsions sera faible lorsque les intervalles C-T seront courts et sera plus fort lorsque les intervalles C-T seront plus longs. Dans ce cas les neurones post-synaptiques sont uniquement en charge de l'exploration. Ainsi, on ne pourra observer le phénomène de collision que pour ce comportement.

- Aucun phénomène de collision ne sera observable pour le comportement d'auto-stimulation. En effet, les pulsions générées dans les neurones  $N_1$  et  $N_2$  se rendent sans difficulté au niveau des synapses  $S_5$  et  $S_6$  puisque le champ d'efficacité de  $E_2$  n'affecte pas ces collatérales. En effet, il est possible que les impulsions nerveuses ne soient pas toujours transmises avec succès d'une collatérale à une autre.

En d'autres mots, dans cet exemple, des neurones supportant deux comportements à la fois pourraient donner des résultats différents aux tests de collision si certaines conditions particulières sont rencontrées. Par exemple, si l'électrode  $E_1$  stimule maintenant les neurones  $N_3$  et  $N_4$ , et l'électrode  $E_2$  les collatérales  $C_1$  à  $C_4$ , on pourra alors observer un phénomène de collision pour l'auto-stimulation mais non pour l'exploration.

Deux hypothèses différentes peuvent donc expliquer les résultats obtenus lors de nos tests en collision. Dans la première, il est suggéré que deux types de fibres différentes supportent les deux comportements au niveau des sites de stimulation. Dans la seconde, il est suggéré qu'un seul type de fibre comportant des collatérales supporte les deux comportements. Dans cette dernière hypothèse, il est entendu que la distinction nerveuse entre l'auto-stimulation et l'exploration se fait au niveau post-synaptique. Quoique les deux hypothèses sont possibles théoriquement, plusieurs facteurs tendent à diminuer la plausabilité de la 2<sup>e</sup> position.

Premièrement, la seconde hypothèse ne peut fonctionner que si un arrangement très spécial est respecté au niveau de la distribution des fibres nerveuses et de leurs collatérales. De plus, les électrodes de stimulation doivent avoir une position très particulière pour qu'une dissociation soit possible sur la base de la technique de collision. Finalement, les résultats obtenus lors de la première expérience (chapitre 3) vont à l'encontre de cette conclusion. En effet, comme des périodes réfractaires absolues différentes ont été trouvées pour les deux comportements, il semble peu probable qu'un seul type de fibres ayant des collatérales terminant sur des régions post-synaptiques différentes expliquent complètement les résultats obtenus lors de la collision.

## CHAPITRE 5

### Détermination des courbes

### Intensité/nombre de pulsions

#### 1. Sujets.

Sept rats mâles de la souche Sprague-Dawley (*Rattus Norvegicus*) pesant entre 275 et 300 gr. ont été utilisés pour cette expérience. Les animaux ont été soumis aux mêmes conditions de vie que celles décrites précédemment au chapitre 3. Les sujets 750, 805 et 853 ont déjà été utilisés lors des tests d'excitabilité (chapitre 3) ou des tests de collision (chapitre 4).

#### 2. Techniques opératoires.

##### a) Electrodes.

Les animaux étaient implantés avec des électrodes fixes ou des électrodes mobiles telles que décrites au chapitre 3. Un fil entièrement dégainé et enroulé autour de cinq vis fixées sur la boîte crânienne de l'animal servait d'électrode indifférente.

##### b) Implantation stéréotaxique.

La même procédure d'implantation que celle décrite au chapitre 3 fut utilisée pour cette expérience. Dans le cas présent cependant, un animal pouvait soit avoir une paire d'électrodes ou encore une seule électrode de stimulation, située au niveau de l'hypothalamus latéral ou de l'aire tegmentale :

ventrale. Les sujets 750, 805 et 590 avaient chacun une électrode implantée au niveau des deux sites. Le sujet 853 avait une électrode unique au niveau de l'aire tegmentale ventrale et les sujets 593 et 601 avaient une électrode unique au niveau de l'hypothalamus latéral.

c) Coordonnées stéréotaxiques.

Les coordonnées d'implantation pour l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale sont les mêmes que celles décrites au chapitre 3.

3. Technique de stimulation.

a) Appareillage.

Le matériel utilisé pour cette expérience est identique à celui décrit au chapitre 3.

b) Modalités de stimulation.

Les modalités de stimulation sont les mêmes que celles décrites au chapitre 3.

c) Paramètres de stimulation.

La stimulation consistait en des salves de pulsions cathodales d'une durée de 0.1. msec. La durée de chaque salve était de 400 msec. L'intensité et la fréquence des pulsions étaient variables (voir procédure). Lors des tests

d'auto-stimulation, une session comportait une série de déterminations d'une durée de une minute, chacune d'elles séparées par une période de repos de une minute. En exploration, les déterminations étaient de 30 secondes séparées par un minimum de une minute.

#### 4. Procédures expérimentales.

##### a) Détermination de la présence d'un comportement d'auto-stimulation.

Une procédure similaire à celle décrite au chapitre 3 fut utilisée pour cette expérience. Si un animal avait une électrode fixe au niveau du site d'implantation, la détermination de la présence d'un comportement d'auto-stimulation suivait les étapes suivantes : L'animal était placé dans une cage de plexiglass et laissé libre pour une période de 30 minutes. Par la suite il était stimulé à l'aide d'une salve de pulsions ayant une fréquence de 50 Hz. L'intensité était augmentée graduellement jusqu'à ce qu'un comportement d'auto-stimulation vigoureux soit observé. Les sujets démontrant des réactions motrices indésirables ou un comportement d'auto-stimulation instable étaient exclus du reste des expériences. Dans le cas des animaux ayant une électrode mobile, la même procédure était utilisée. Cependant, si le comportement était instable ou entaché de réactions motrices, l'électrode était descendue de 320  $\mu$ m et l'animal était testé de nouveau.

b) Phase d'entraînement.

Pendant cette période l'animal pouvait s'auto-stimuler à volonté pour une période de 90 minutes. L'intensité et la fréquence des pulsions étaient ajustées de façon à ce que l'animal s'auto-stimule à un niveau équivalent à environ 90% de sa performance maximale. Par la suite, la fonction liant l'intensité du courant au taux de réponse d'auto-stimulation était déterminée à une fréquence de 66 Hz. Le niveau de comportement équivalent à environ 70% de la performance maximale était alors sélectionné comme critère comportemental.

c) Détermination du comportement d'exploration.

Une procédure identique à celle décrite au chapitre 3 a été utilisée pour cette expérience.

d) Détermination des fonctions Intensité/Nombre de pulsions.

1. Auto-stimulation.

La procédure utilisée pour l'hypothalamus latéral et l'aire tegmentale ventrale était identique. Pour l'auto-stimulation, l'animal était d'abord introduit dans la cage et une période d'adaptation de 15 minutes était allouée. Par la suite, les essais débutaient selon une séquence d'une minute d'auto-stimulation suivie d'une minute de repos. Avant chaque essai, l'expérimentateur administrait quelques stimulations à l'animal afin de l'inciter

à peser sur le levier. Si l'animal ne pesait pas sur le levier après la 20<sup>e</sup> stimulation, le chronomètre était déclenché et le nombre de renforcements que l'animal s'auto-administrait pendant la minute suivante était compté. Si par contre l'animal venait à peser sur le levier avant la 20<sup>e</sup> stimulation, le chronomètre était déclenché dès le troisième appui sur le levier.

En général, une courbe Intensité /Nombre de pulsions (I/N) comportait de 8 à 11 fréquences différentes. Pour chaque nombre de pulsions, les intensités nécessaires pour obtenir un niveau de comportement juste en-dessous et au-dessus du critère comportemental étaient déterminées. L'intensité était augmentée ou diminuée par étapes de 10  $\mu$ A entre 0 et 200  $\mu$ A, par étapes de 20  $\mu$ A entre 200 et 400  $\mu$ A, par étapes de 30 ou 40  $\mu$ A entre 400 et 600  $\mu$ A et finalement par étapes de 50  $\mu$ A entre 600  $\mu$ A et plus. L'intensité exacte correspondant au critère était par la suite déterminée par interpolation. Les points faisant partie d'une fonction I/N correspondent à la moyenne des déterminations obtenues au cours de 4 ou 5 réplifications. Les nombres de pulsions suivants pouvaient faire partie d'une fonction I/N : 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25, 32, 40, 50 et 63. L'ordre de présentation de N était établi préalablement selon un modèle contrebalancé. Dans un cas (sujet 750), l'animal a été testé avec trois critères comportementaux différents correspondant à des niveaux d'auto-stimulation bas, moyen et élevé. Cette dernière procédure avait pour but de vérifier l'effet du choix du critère sur la position de la courbe (I/(1/N)) sur l'axe des intensités (voir discussion pour plus de détails):

Une session quotidienne normale durait normalement entre 1½ et 2 heures. Afin de conserver une procédure identique à celle observée pour le cycle d'excitabilité et les tests de collision, il fut décidé qu'un animal ne pouvait être testé pour plus d'une session par jour.

## 2. Exploration.

L'enregistrement de l'activité de l'animal était effectué selon la procédure décrite au chapitre 3. A chaque nombre de pulsions testé, les intensités nécessaires pour obtenir un niveau de comportement juste en-dessous et au-dessus du critère étaient déterminées. L'augmentation ou la diminution de l'intensité suivait les mêmes étapes que celles décrites précédemment pour l'auto-stimulation. Les points faisant partie de la courbe finale I/N correspondent à la moyenne des déterminations obtenues au cours de 4 ou 5 réplifications. L'ordre de présentation de N suivait un modèle contrebalancé.

En général, les mêmes valeurs N étaient testées en exploration et en auto-stimulation. Seules les valeurs faibles (8 pulsions ou moins / salve de 400 msec) pouvaient varier d'un comportement à l'autre. En effet, lorsque l'intensité nécessaire pour obtenir le critère dépassait 1.2 mA., le nombre de pulsions correspondant n'était pas évalué et ne faisait donc pas partie de la fonction I/N finale. Dans certains cas cependant, cette même fréquence pouvait faire partie de la fonction I/N de l'autre comportement puisque dans ce dernier cas il était possible d'atteindre le critère avec moins de 1.2 mA. Dans quatre cas (750, 593, 805, 601), les animaux ont été testés avec trois critères comportementaux différents correspondant à des niveaux d'exploration bas, moyen et élevé. Comme pour l'auto-stimulation, cette procédure avait pour but de vérifier l'effet du choix du critère sur la position de la courbe I/(1/N) sur l'axe des intensités.

Une session quotidienne durait normalement entre 2 et 3 heures. Comme pour l'auto-stimulation, il fut établi qu'un animal ne pouvait être testé pour plus d'une session par jour.

e) Contrôle histologique.

La même procédure que celle décrite au chapitre 3 fut utilisée pour cette expérience.

## RESULTATS ET DISCUSSION

### 1. Histologie.

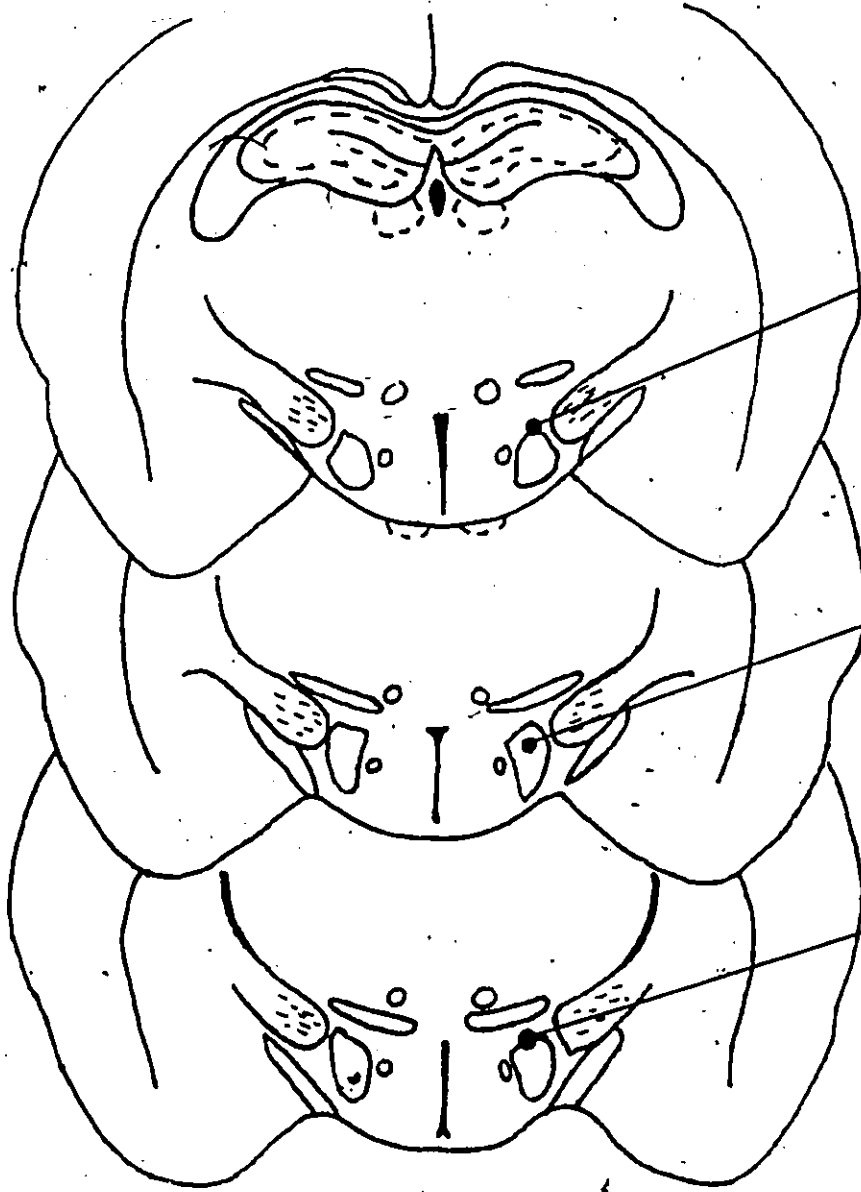
La localisation des sites cérébraux des sujets 590, 593 et 601 est représentée à la figure 47. Les électrodes mésencéphaliques (aire tegmentale ventrale) sont montrées à la gauche de la figure alors que les électrodes diencéphaliques (hypothalamus latéral) sont montrées à la droite. On peut remarquer que toutes les électrodes postérieures sont situées le long de l'aire tegmentale ventrale, de façon légèrement latérale par rapport à la ligne médiane. Toutes les électrodes antérieures sont situées dans l'hypothalamus latéral au niveau du noyau hypothalamique ventro-médian (sur le plan antéro-postérieur) et sous la Zona Incerta.

Figure 47 : Emplacement de la pointe des électrodes de stimulation des sujets 590, 593 et 601 au niveau mésencéphalique et diencéphalique. Les sections sont empruntées de l'atlas de Koenig. Le chiffre à gauche de chaque coupe désigne le numéro de planche de l'Atlas.

4230

4380

4620



601

593

590

## 2.5 Courbes Intensité/Inverse du nombre de pulsions par salve (I/(1/N)).

Les figures 48 à 54 montrent les fonctions liant l'intensité à l'inverse du nombre de pulsions pour les comportements d'auto-stimulation et d'exploration pour chacun des sujets testés au niveau de l'aire tegmentale ventrale et de l'hypothalamus latéral. Plusieurs remarques peuvent être faites par rapport à ces résultats.

### a) Auto-stimulation.

Premièrement, la majorité des fonctions ne contredisent pas l'hypothèse de Gallistel que l'intégrateur du signal renforçant fonctionne selon un modèle de compteur ( Gallistel 1978; Gallistel et al. 1981 ). En effet, les 7 sujets testés en auto-stimulation ont montré des fonctions  $I/(1/N)$  quasi-linéaires.

Deuxièmement, la linéarité observée indique qu'il y a une correspondance parfaite entre l'augmentation du rayon de stimulation et la quantité de neurones recrutés. En d'autres mots, il n'y a ni perte, ni accroissement de l'efficacité du courant à mesure que l'intensité est augmentée. Si on se rapporte à la procédure utilisée lors des tests I/N, il n'est pas surprenant que de tels résultats aient été obtenus. En effet, le critère de base utilisé pour la sélection d'un site était la présence d'un comportement d'auto-stimulation fort exempt de tout comportement moteur contaminant. Il va de soi que la position idéale d'une électrode de stimulation destinée à rencontrer ce critère soit le centre du faisceau d'auto-stimulation. C'est à cet endroit que le rayon d'efficacité de l'électrode est le plus grand pour ce comportement, et par conséquent, c'est à



Figure 48 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site mésencéphalique du sujet 590. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

1/N pulsions

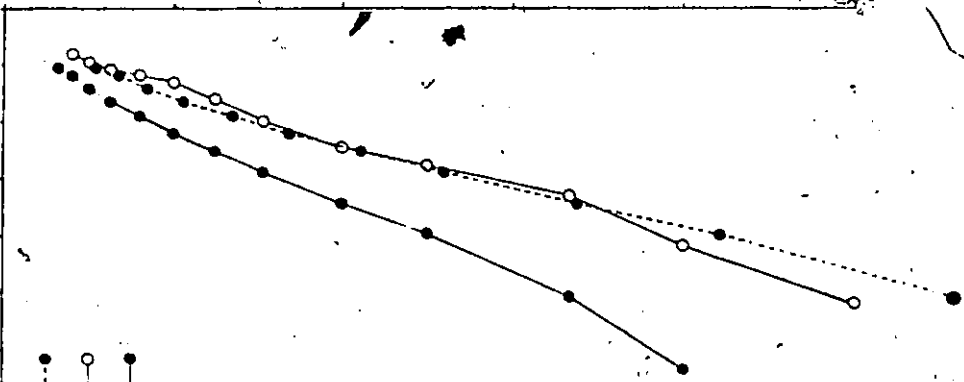
1200  
1000  
800  
600  
400  
200  
0

Sujet #590 (ATV)

Intensité (micro-amperes)

1200

- Auto-stimulation (AS)
- Exploration
- AS réparée (\*1.6g)



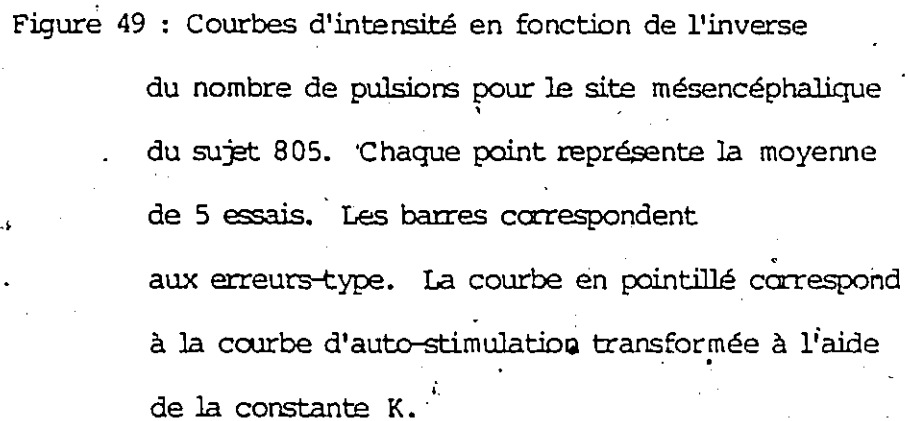
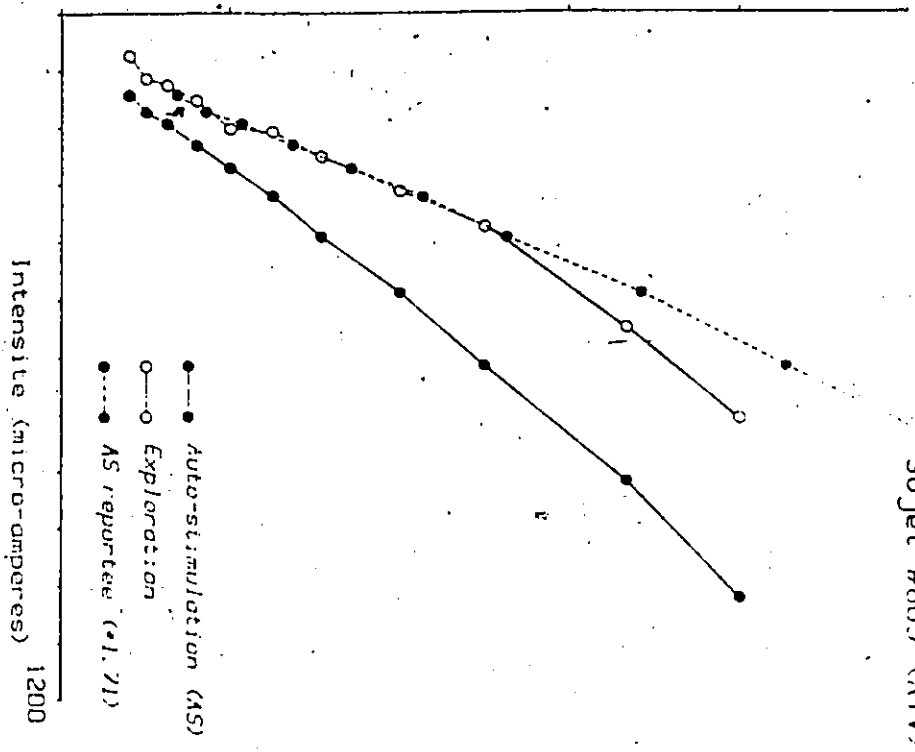


Figure 49 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site mésencéphalique du sujet 805. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

Sujet #805 (ATV)

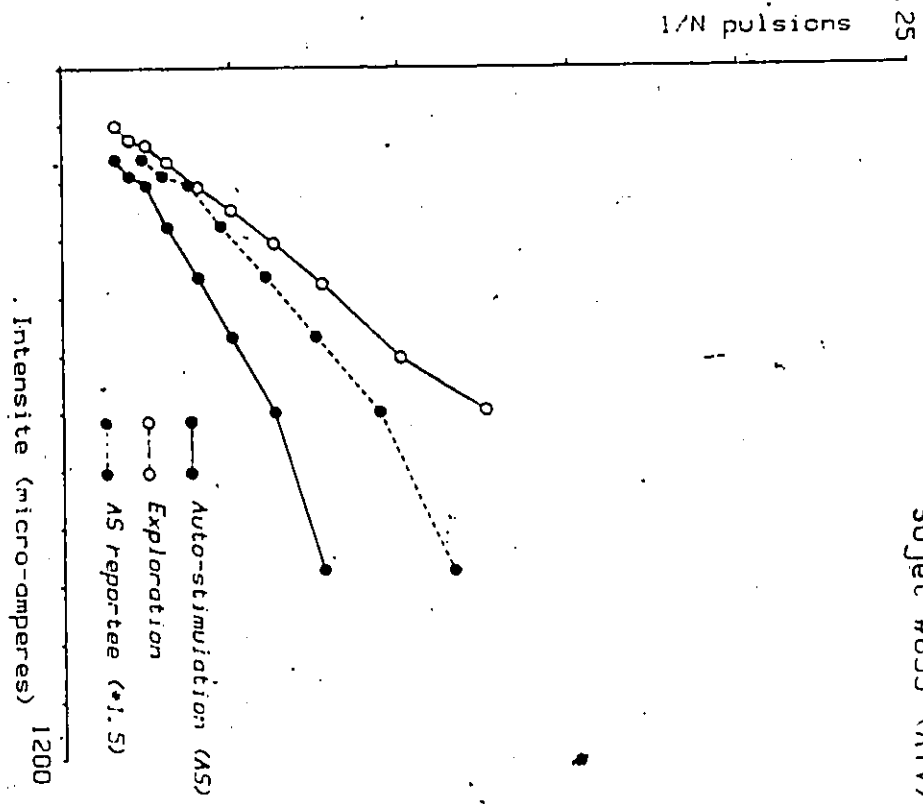


Intensity (micro-amperes) 1200

- Auto-stimulation (AS)
- Exploration
- AS repurtee (0.1. 71)

Figure 50 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site mésencéphalique du sujet 853. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

Sujet #853 (ATV)



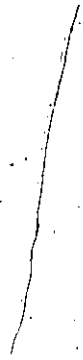
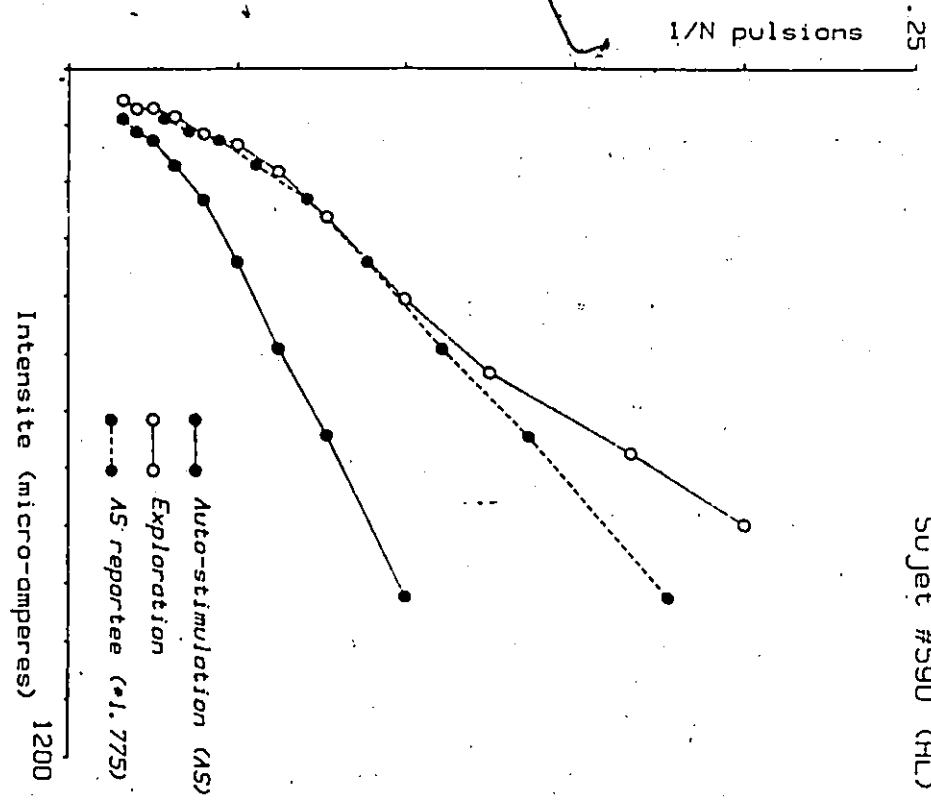


Figure 51 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 590. Chaque point représente la moyenne de 4 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

SUJET #590 (HL)



Intensity (micro-amperes) 1200

1/N pulsions 25

- Auto-stimulation (AS)
- Exploration
- - - AS repartee (\*1.775)

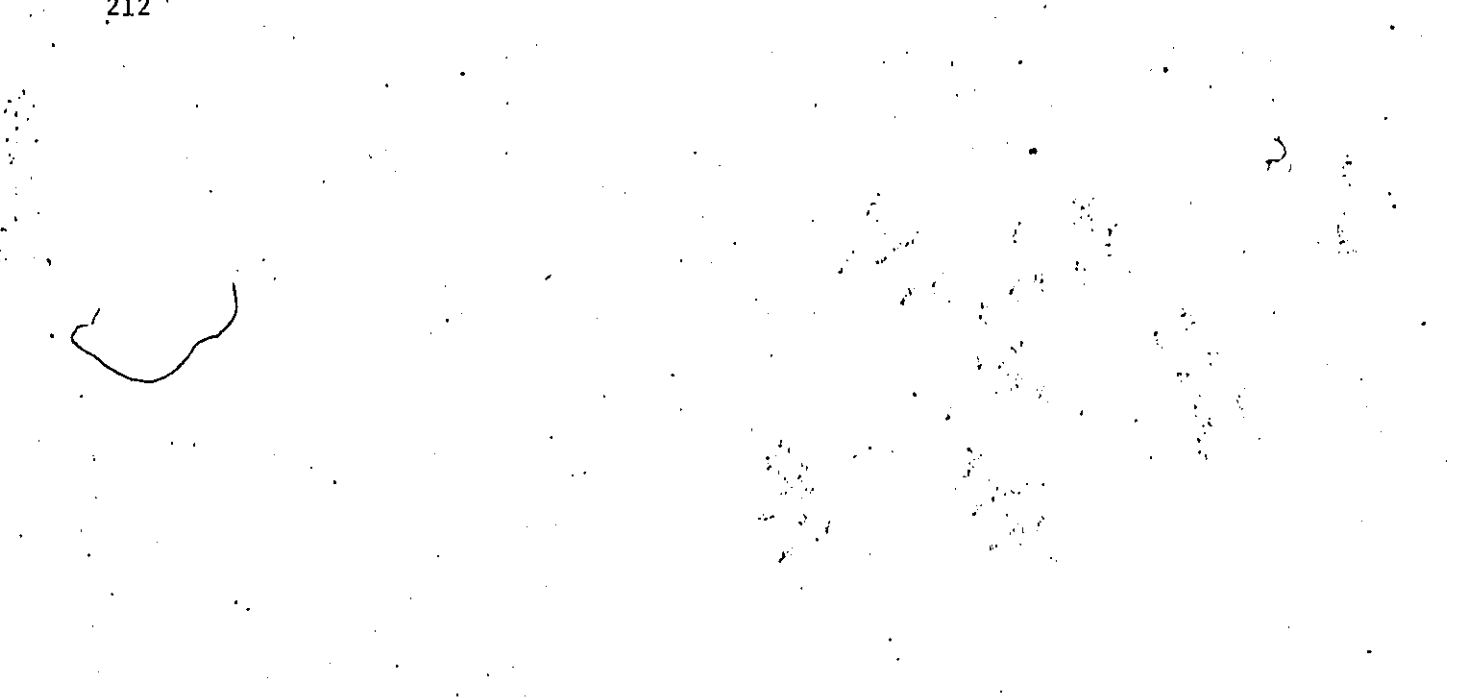


Figure 52 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 593. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

Subject #593 (HL)

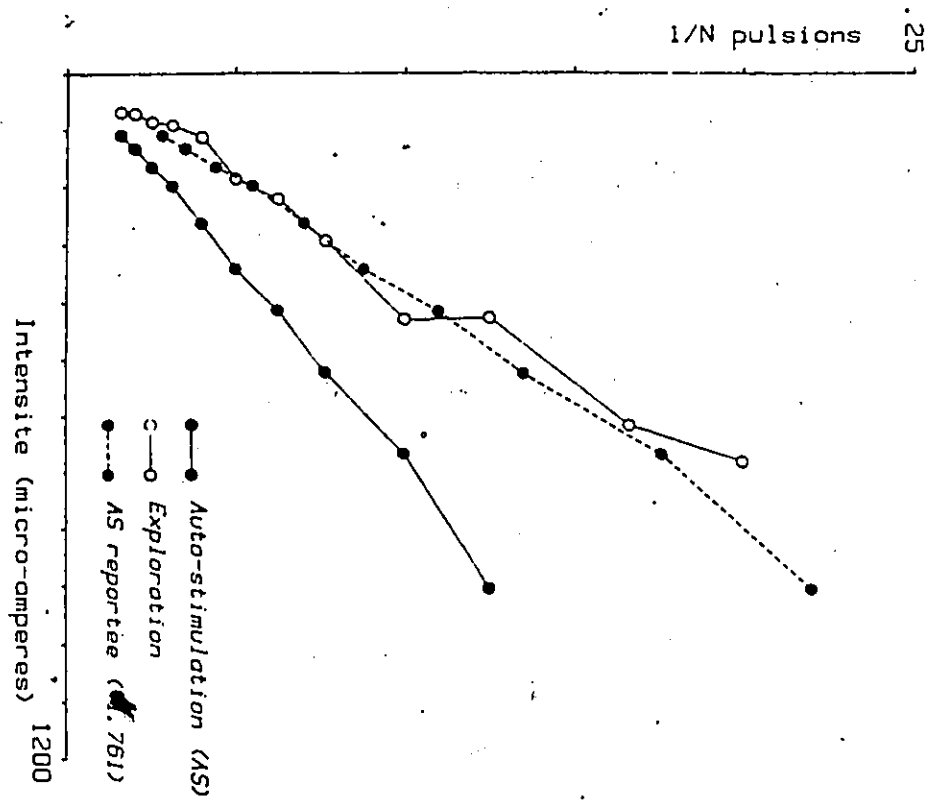


Figure 53 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 601. Chaque point représente la moyenne de 5 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

Sujet #601 (HL)

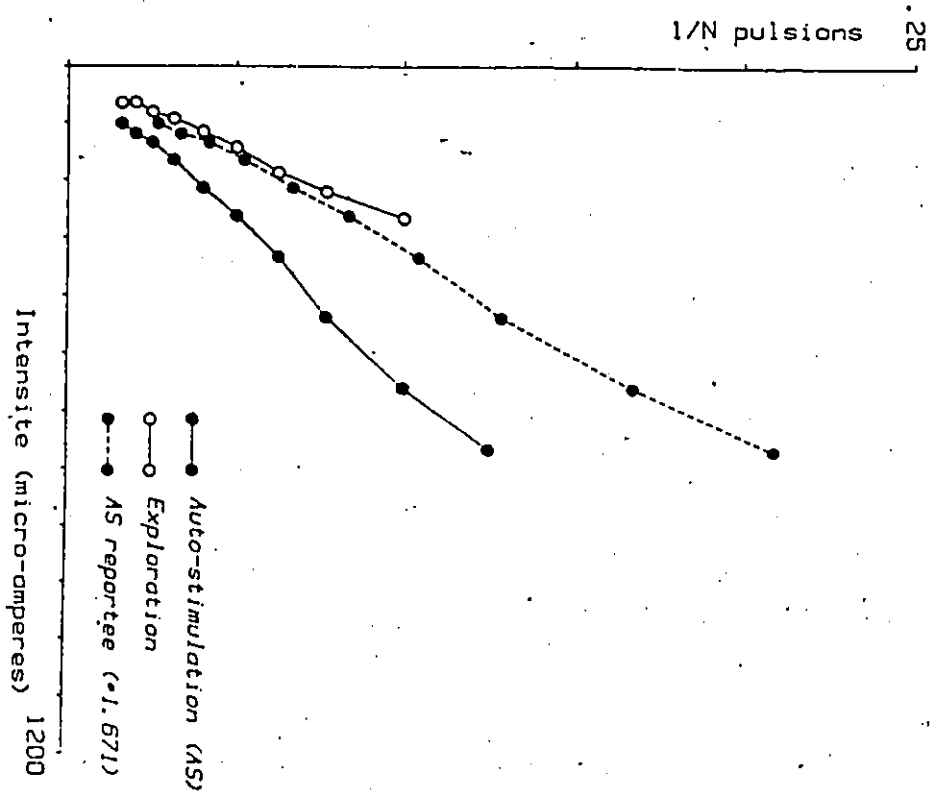
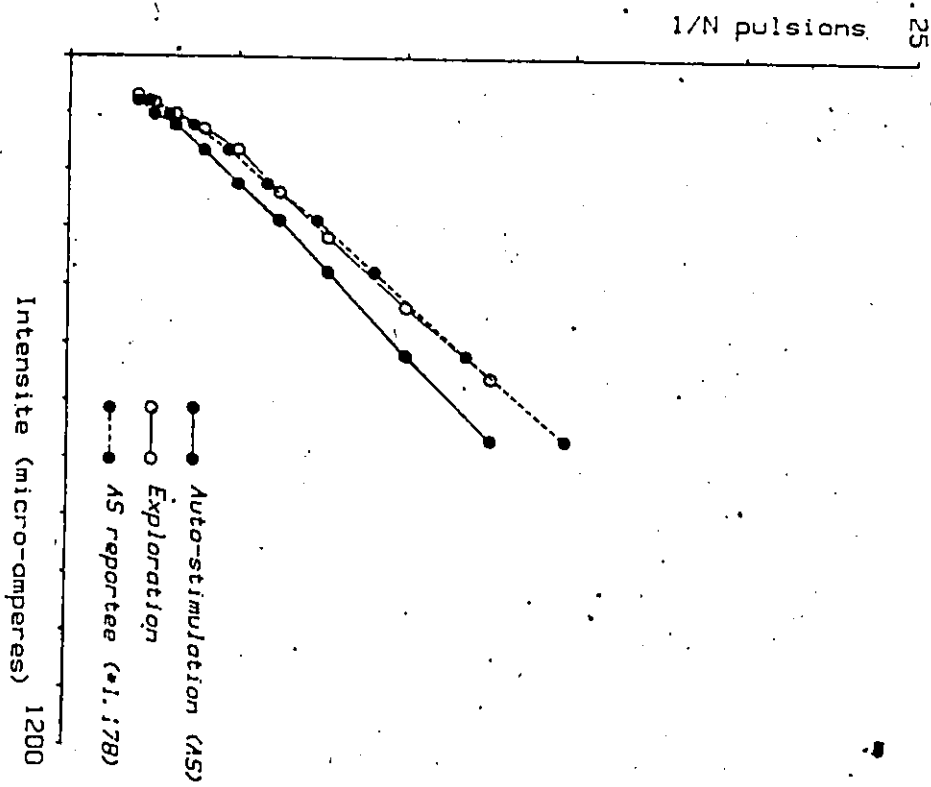


Figure 54 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le site diencéphalique du sujet 750. Chaque point représente la moyenne de 4 essais. Les barres correspondent aux erreurs-type. La courbe en pointillé correspond à la courbe d'auto-stimulation transformée à l'aide de la constante K.

Sujet #750 (HL)



cet endroit qu'il est le plus facile d'obtenir un niveau d'auto-stimulation vigoureux. De même, une électrode située au centre d'un faisceau de fibres d'auto-stimulation a moins de chances d'activer des éléments nerveux impliqués dans d'autres comportements. La linéarité obtenue chez tous les sujets testés en auto-stimulation dans cette expérience était donc prévisible à cause des contraintes imposées par la procédure utilisée.

#### b) Exploration.

Les résultats obtenus lors des tests d'exploration sont similaires à ceux décrits plus haut pour l'auto-stimulation. En effet, la forme des courbes  $I/(1/N)$  pour le comportement d'exploration est généralement linéaire, indiquant que l'électrode se trouve probablement au centre du faisceau de fibres supportant ce comportement. Ces résultats sont significatifs pour deux raisons:

Premièrement, la linéarité des courbes tend à montrer que le système d'exploration fonctionne aussi selon un modèle de compteur. Cette conclusion est importante puisqu'elle nous permet de valider les résultats obtenus en exploration lors des tests de collision ou d'excitabilité neuronale. En effet, comme pour l'auto-stimulation, les tests effectués en exploration sont basés sur la méthode de compensation des paramètres utilisant la fréquence comme variable dépendante. Comme la fonction  $I/(1/N)$  est linéaire, on peut assumer que le système supportant l'exploration n'est pas soumis à des effets de fréquence.

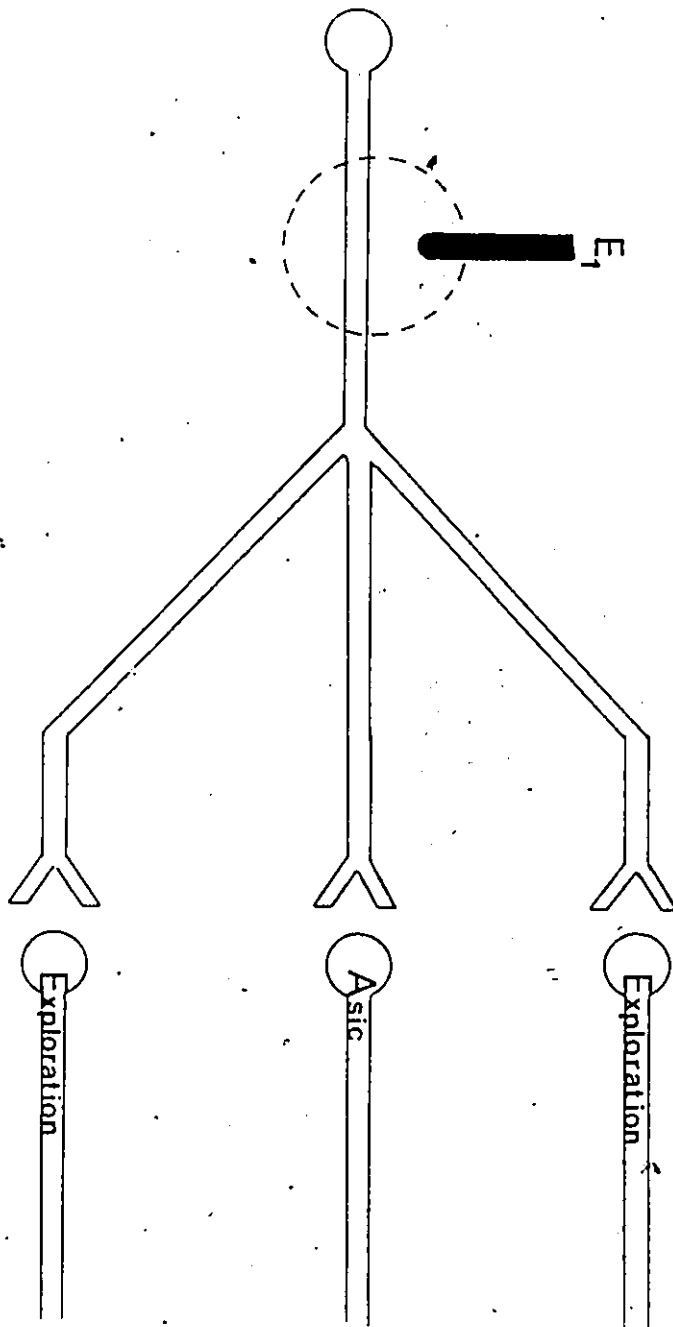
Deuxièmement, la linéarité des courbes  $I/(1/N)$  en exploration ainsi qu'en auto-stimulation suggère que l'électrode de stimulation est située à l'intérieur d'un faisceau de fibres supportant les deux comportements et que la stimulation induite, même aux intensités les plus élevées, reste à l'intérieur du faisceau. Cette observation est en accord avec les études précédentes démontrant qu'il existe une association anatomique étroite entre les systèmes de renforcement et d'exploration ( Valenstein 1964; Kawaguchi 1968; Miliarassis et LeMoal 1976; Christopher et Butter 1968; St-Laurent et Beaugrand 1972; Valenstein et al. 1970; St-Laurent et al. 1973 ). Cette similarité anatomique ne peut cependant être interprétée comme démontrant une identité entre les systèmes de renforcement et d'exploration. Il est possible en effet que les deux systèmes soient anatomiquement voisins mais physiologiquement différents. Les résultats obtenus lors des tests de collision et d'excitabilité neuronale tendent à supporter cette dernière hypothèse.

Ce qui diffère entre les résultats obtenus en auto-stimulation et en exploration, c'est le fait que chez 6 des 7 sujets testés, il y ait une différence au niveau de la position des courbes sur l'axe de l'intensité. On remarque en effet que les courbes  $I/(1/N)$  pour l'exploration sont systématiquement situées à gauche des courbes  $I/(1/N)$  pour l'auto-stimulation. Cette observation suggère que l'intensité nécessaire pour obtenir un comportement d'exploration est systématiquement plus faible que celle nécessaire pour obtenir un comportement d'auto-stimulation. Cette observation réplique les résultats déjà obtenus par Huston (1971), Christopher et Butter (1968) ainsi que par Miliarassis et LeMoal (1976).

La différence de sensibilité entre les deux comportements ne peut cependant être interprétée comme étant une preuve que les deux systèmes sont physiologiquement distincts. En effet, la différence peut être située au niveau post-synaptique. La figure 55 illustre cette possibilité. Dans cet exemple, une fibre supportant à la fois l'auto-stimulation et l'exploration entre en contact avec trois neurones différents. Deux de ces neurones supportent l'exploration alors qu'un seul neurone supporte l'auto-stimulation. Dans une telle situation, l'activation de la fibre commune provoquera un effet post-synaptique deux fois plus important dans le cas de l'exploration que dans le cas de l'auto-stimulation. Les neurones peuvent donc être identiques pour les deux comportements au niveau du site de stimulation mais être à l'origine de seuils comportementaux différents. En d'autres mots, une même salve de pulsions peut générer un comportement d'exploration vigoureux mais peut être incapable de générer un comportement d'auto-stimulation même si un seul et même système de fibres supporte les deux comportements au site de stimulation. La différence entre les seuils comportementaux peut aussi être expliquée par une différence de sensibilité entre les récepteurs de ces comportements. Il est donc évident qu'une comparaison valable doit porter sur la forme et non sur la position des courbes. En effet, seule une forme différente dans les courbes  $I/(I/N)$  peut suggérer une configuration anatomique différente pour les deux comportements. Après inspection visuelle, nous avons conclu que la forme des courbes des deux comportements est similaire. Une façon plus appropriée d'étudier la ressemblance des courbes consiste à égaliser



Figure 55 : Illustration d'une situation hypothétique où la stimulation d'un neurone à l'aide d'une électrode ( $E_1$ ) produit un effet post-synaptique deux fois plus important pour un comportement (exploration) que pour l'autre (auto-stimulation).



leur position. Cette transformation a été effectuée pour chacune des courbes d'auto-stimulation en multipliant la valeur de chaque point par une constante définie par la formule suivante :

$$K = \{(F_{250} \text{ en exploration}) / (F_{250} \text{ en ASIC})\}$$

où :  $F_{250}$  = La valeur (L/N) lorsque l'intensité est égale à 250  $\mu$ A.

K = Constante multiplicatrice.

Le choix de la position 250  $\mu$ A est arbitraire et toute autre intensité devrait donner des résultats similaires. Il est suggéré cependant d'utiliser une intensité située en dehors des limites extrêmes supérieure ou inférieure car la variabilité est ordinairement plus forte aux extrémités.

Si on compare les résultats obtenus en exploration avec les résultats obtenus en auto-stimulation après transformation, on peut noter que dans la plupart des cas, aucune différence notable n'est observée entre les deux comportements. Une analyse de variance effectuée sur ces résultats a démontré qu'une différence significative était observée entre les résultats bruts obtenus entre l'auto-stimulation et l'exploration mais qu'aucune différence significative n'était observable entre les courbes d'exploration et d'auto-stimulation reportée (voir tableau IV). Ceci indique que la distribution des fibres sous l'électrode de stimulation est pratiquement identique pour les deux comportements. On peut donc conclure que la différence observée au niveau de la position des courbes sur l'axe des intensités ne reflète qu'une différence de sensibilité (i.e. seuil) et non une différence physiologique ou anatomique.

Afin de démontrer la validité de cette conclusion, trois déterminations supplémentaires ont été effectuées pour les sujets 750, 593, 805 et 601.



Tableau IV : Résultats de l'analyse de  
variance pour les sujets 590, 805, 853  
593, 601 et 750 testés avec la procédure  
de compensation des paramètres entre la  
fréquence et l'intensité.

TABIEAU IV

Sujet	Exploration vs. Auto-stimulation brute	Exploration vs. Auto-stimulation reportée
590 (ATV)	F=65.7 ** (dl=1)	F=3.5 (dl=1)
805 (ATV)	F=959.6 ** (dl=1)	F=10.9 (dl=1)
853 (ATV)	F=20.7 (dl=1)	F= 0.8 (dl=1)
590 (HL)	F=1496 ** (dl=1)	F=12.4 (dl=1)
593 (HL)	F=50.5 ** (dl=1)	F=9.3 (dl=1)
601 (HL)	F=187 ** (dl=1)	F=0.2 (dl=1)
750 (HL)	F=0.52 (dl=1)	F=0.33 (dl=1)

\*\* P<.01

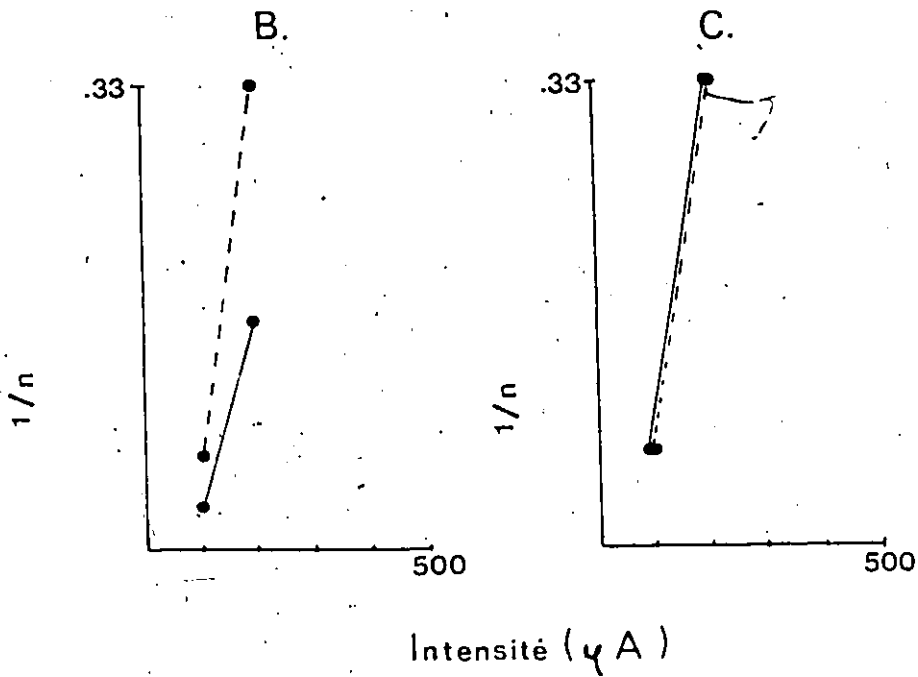
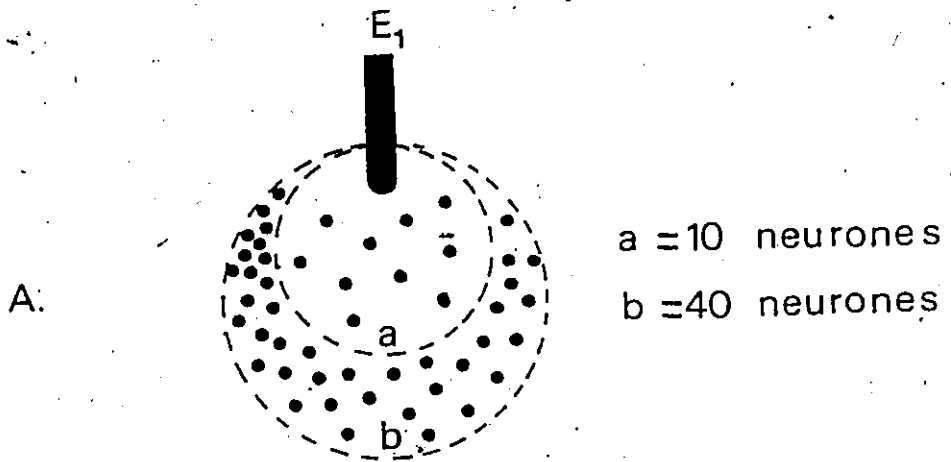
c) Détermination avec plusieurs critères.

Si la différence observée au niveau de la position des courbes sur l'axe des intensités en exploration et en auto-stimulation n'est due qu'à une différence de sensibilité, il devrait alors être possible de changer la position de la courbe en modifiant la sensibilité recherchée pour un certain comportement. Cette hypothèse est basée sur le modèle de compteur de Gallistel et peut être illustrée par l'exemple suivant:

Supposons dans un premier temps qu'on définisse le critère comportemental pour l'auto-stimulation comme étant égal à 35 appuis/minute. Selon le modèle de compteur, ce niveau de comportement sera obtenu par un niveau fixe d'activation du système de renforcement. Supposons maintenant que cette activation corresponde à 300 potentiels d'action. Toute combinaison de fréquence et d'intensité donnant une réaction globale de 300 potentiels d'action au niveau du système de renforcement devrait donc provoquer un comportement équivalent à 35 appuis/minute. Par exemple, si une stimulation de 100  $\mu$ A recrute 10 neurones supportant l'auto-stimulation, alors chaque neurone devra être stimulé 30 fois de façon à ce que le critère soit atteint. Si par contre une stimulation de 200  $\mu$ A recrute 50 neurones supportant le comportement, alors seulement 6 pulsions seront nécessaires pour atteindre le critère comportemental. La figure 56b illustre la courbe résultante (Intensité / (1/N)).



Figure 56 : Illustration d'une situation hypothétique où la stimulation d'un faisceau de fibres ( 57a ) recrute 10 neurones lorsque le courant est fixé à  $100 \mu\text{A}$  ( champ indiqué A sur la figure 57a ) et 40 neurones de plus lorsque le courant est fixé à  $200 \mu\text{A}$  ( champ indiqué B sur la figure 57a ). La figure 57b montre les courbes  $I/(1/N)$  obtenues lorsque le critère est fixé à 35 appuis/minute ( courbe continue ) ou à 20 appuis/minute ( courbe en pointillé. La figure 57c montre les mêmes courbes sauf que cette fois la courbe en pointillé a été transformée à l'aide de la constante K. Voir le texte pour plus d'explications.



Supposons maintenant qu'on définisse le critère comportemental comme étant égal à 20 appuis par minute. Dans ce cas, une excitation moins importante du système de renforcement sera nécessaire pour atteindre le critère comportemental. Supposons que cette excitation soit égale à 150 potentiels d'action. Dans ce cas, seulement 15 pulsions seront nécessaires pour atteindre le critère lorsque l'intensité est de 100  $\mu\text{A}$  et seulement 3 pulsions lorsque l'intensité sera égale à 200  $\mu\text{A}$ . La figure 56b illustre la courbe obtenue lorsque le critère est égal à 35 appuis/minute (courbe continue) et lorsque le critère est égal à 20 appuis/minute (courbe en pointillé). On peut remarquer que dans cet exemple, la courbe ayant un critère comportemental plus faible ( 20 appuis/minute ) a une position plus à droite sur l'axe des intensités que la courbe ayant un critère plus sévère (35 appuis/minute). Pourtant, il s'agit du même comportement et le nombre de fibres stimulées est identique dans les deux cas. Un changement de critère (et donc de sensibilité requise dans le système) peut donc être à l'origine d'un déplacement de la courbe  $I/(1/N)$  sur l'axe des intensités. Si on corrige la position de la courbe à l'aide d'une transformation utilisant la constante  $K$ , on pourra alors observer (voir figure 56c) que la courbe résultante chevauche parfaitement la courbe  $I/(1/N)$  obtenue avec le critère supérieur. Théoriquement donc, un même système de fibres peut donner une position différente aux courbes  $I/(1/N)$  sur l'axe des intensités si on change la sensibilité requise pour atteindre le critère comportemental.

Afin d'illustrer ce qui précède, cinq sites furent testés avec des critères différents. Le sujet 750 (hypothalamus latéral) fut testé à l'aide de trois critères en auto-stimulation et en exploration alors que les sujets 593, 805 et 601 furent testés avec trois critères pour l'exploration seulement. Les figures 57 à 61 illustrent les résultats obtenus.

Dans le cas de l'auto-stimulation (sujet 750), on remarque que tel que prédit, les courbes sont déplacées vers la droite à mesure que le critère comportemental augmente. De plus, si on transforme les courbes à l'aide de la constante  $K$ , on peut constater que les courbes résultantes sont identiques à la courbe  $I/(L/N)$  ayant le critère le plus faible. Le même phénomène est présent pour les courbes obtenues en exploration. On peut remarquer en effet que les courbes sont déplacées vers la droite en fonction du critère comportemental.

Ces résultats sont intéressants pour deux raisons. Premièrement, ils confirment l'hypothèse selon laquelle la différence obtenue entre les courbes  $I/(L/N)$  en auto-stimulation et en exploration est due à une différence de sensibilité et non à une différence au niveau de la distribution géométrique des fibres. Il a été mentionné en effet que les courbes d'auto-stimulation transformées ne montraient pas de différences notables avec les courbes obtenues en exploration. On peut donc conclure que les fibres supportant l'auto-stimulation et l'exploration au niveau des sites stimulés ont une distribution identique. Le fait que des périodes réfractaires absolues différentes aient été obtenues pour les deux comportements, et le fait qu'une dissociation à l'aide de la collision ait été possible tend à appuyer l'hypothèse selon laquelle il

Figure 57 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 750 testé avec trois critères différents en auto-stimulation. Les courbes pleines correspondent aux résultats  $I/(1/N)$  obtenus pour chacun des trois critères alors que les courbes en pointillé correspondent aux courbes transformées à l'aide de la constante K aux critères les plus élevés. Voir le texte pour plus d'explications.

Sujet #750 (HL) Auto-stimulation \* 3 criteres \*

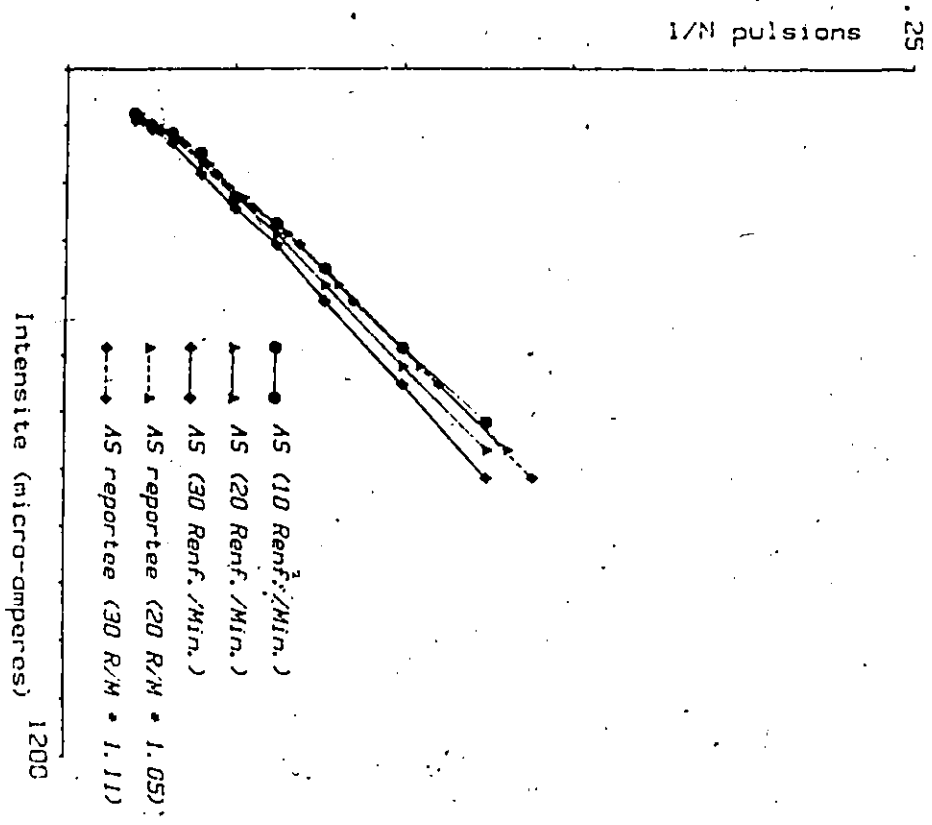
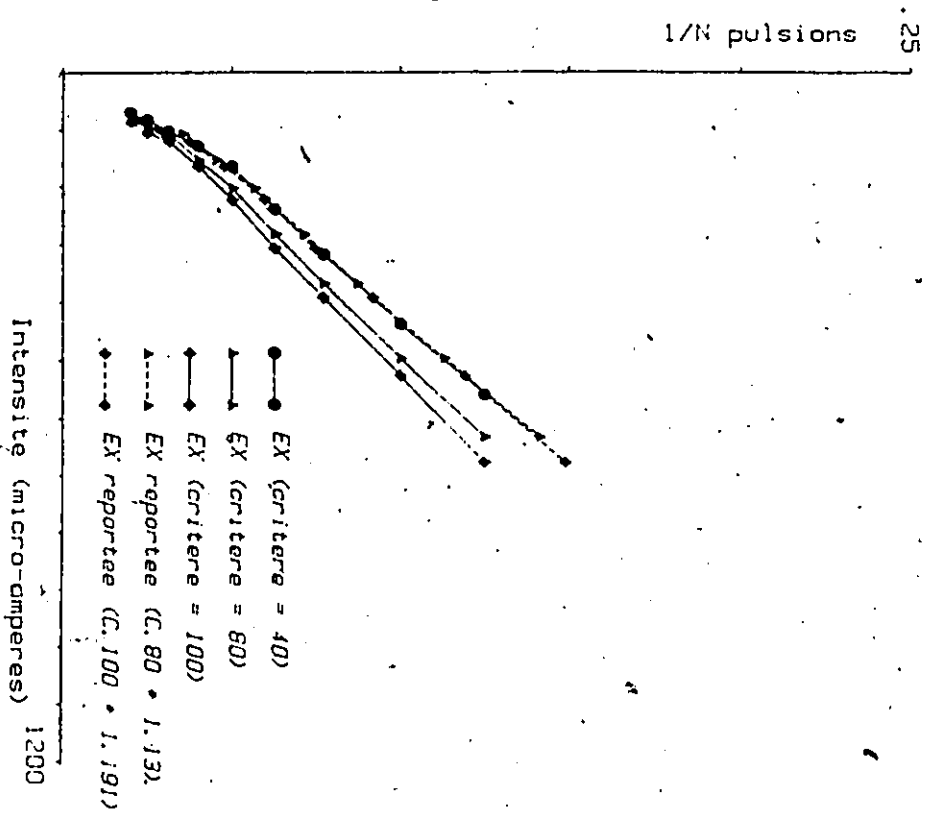


Figure 58 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 750 testé avec trois critères différents en exploration. Les courbes pleines correspondent aux résultats  $I/(1/N)$  obtenus pour chacun des trois critères alors que les courbes en pointillé correspondent aux courbes transformées à l'aide de la constante K aux critères les plus élevés. Voir le texte pour plus d'explications.

Sujet 750 (HL) Exploration \* 3 criteres \*



5

Figure 59 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 601 testé avec trois critères différents en exploration. Les courbes pleines correspondent aux résultats  $I/(1/N)$  obtenus pour chacun des trois critères alors que les courbes en pointillé correspondent aux courbes transformées à l'aide de la constante K aux critères les plus élevés. Voir le texte pour plus d'explications.

Sujet 601 (HL) \* 3 critères \*

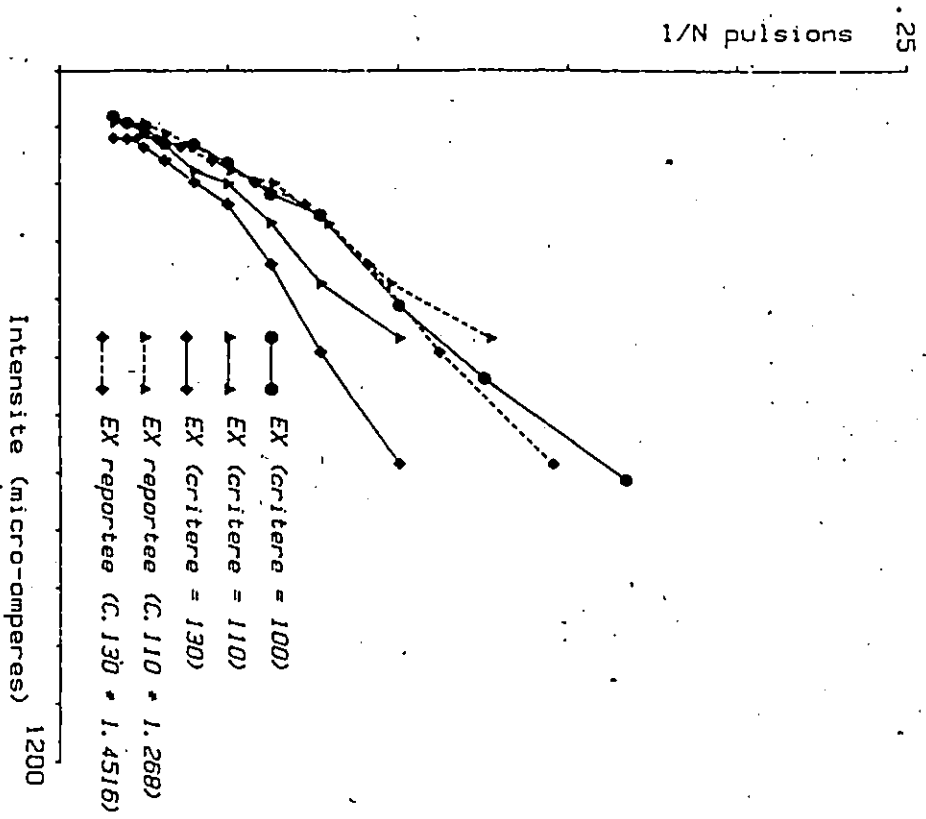


Figure 60 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 593 testé avec trois critères différents en exploration. Les courbes pleines correspondent aux résultats  $I/(1/N)$  obtenus pour chacun des trois critères alors que les courbes en pointillé correspondent aux courbes transformées à l'aide de la constante K aux critères les plus élevés. Voir le texte pour plus d'explications.

Sujet 593 (HL) \* 3 criteres \*

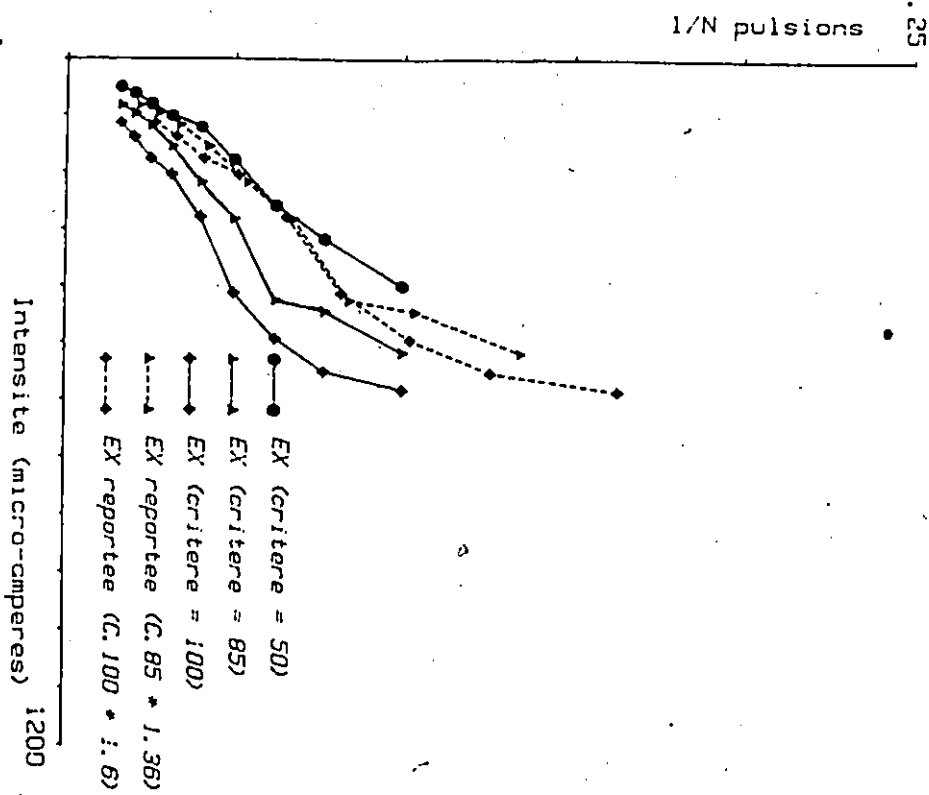
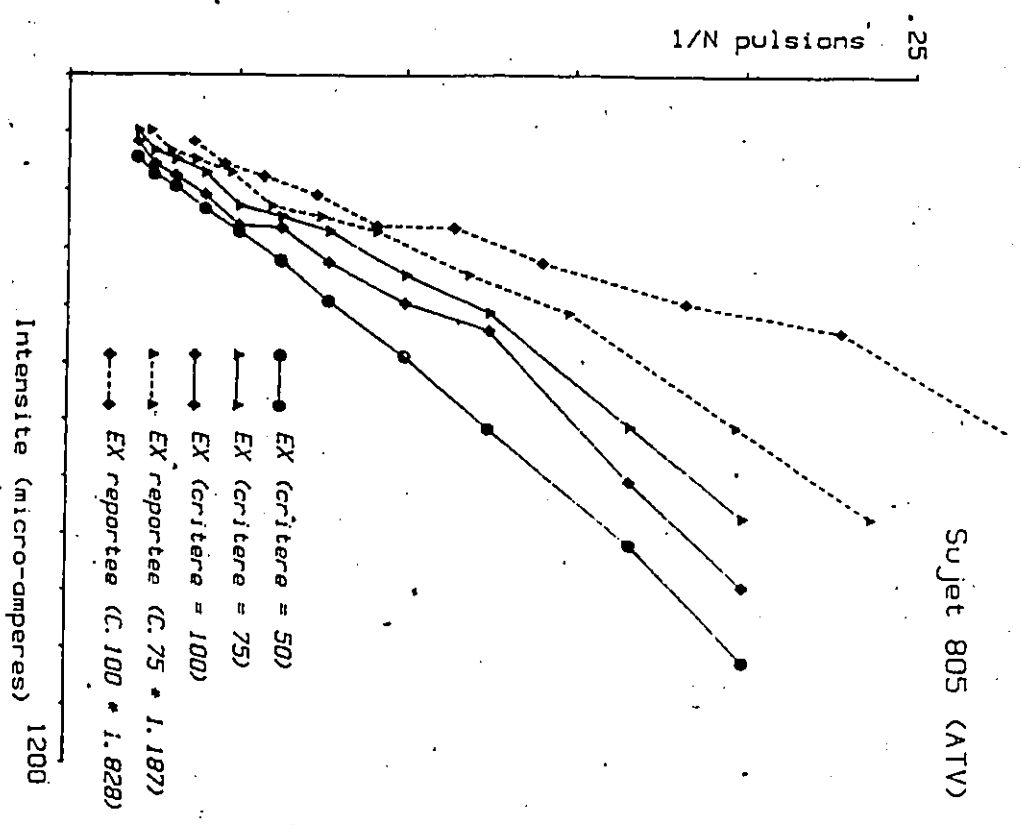


Figure 61 : Courbes d'intensité en fonction de l'inverse du nombre de pulsions pour le sujet 805 testé avec trois critères différents en exploration. Les courbes pleines correspondent aux résultats  $I/(1/N)$  obtenus pour chacun des trois critères alors que les courbes en pointillé correspondent aux courbes transformées à l'aide de la constante K aux critères les plus élevés. Voir le texte pour plus d'explications.

Sujet 805 (ATV) \* 3 criteres \*



s'agirait de deux systèmes de fibres différents ayant une distribution géométrique similaire. Les contraintes sévères employées lors de la sélection des sites en auto-stimulation et en exploration peuvent expliquer la similarité obtenue au niveau de la distribution des fibres supportant les deux comportements.

Deuxièmement, ces résultats démontrent que, tout au moins lorsque l'électrode est au centre d'un faisceau de fibres, la relation impliquant l'intensité et l'inverse du nombre de pulsions est linéaire et ce, indépendamment du choix arbitraire du critère comportemental. On peut donc conclure que le même patron de recouvrement du cycle d'excitabilité aurait été trouvé en auto-stimulation ou en exploration peu importe le critère choisi.

En conclusion, les résultats obtenus à l'aide des courbes  $I/(1/N)$  ne contredisent pas l'hypothèse selon laquelle l'intégrateur de signaux renforçants et d'exploration fonctionne selon un modèle de compteur. Si tel est le cas, ces résultats indiquent que la distribution des fibres supportant le comportement d'auto-stimulation est similaire à celle supportant l'exploration lorsque l'électrode de stimulation est située au centre du faisceau de fibre supportant ce comportement. Finalement, il a été possible de démontrer que dans le cas où une électrode est située au centre d'un faisceau de fibres, il existe une relation linéaire entre l'intensité et l'inverse du nombre de pulsions et ce, indépendamment du critère choisi.

## DISCUSSION GENERALE

Plusieurs recherches et théories ont tenté de relier les manifestations exploratoires au système de renforcement. Ainsi, dans sa théorie de l'éveil optimal, Berlyne (1960, 1967) suggérait que le niveau d'éveil pouvait provoquer un état renforçant qui augmentait proportionnellement jusqu'à une valeur asymptotique. De même, Harlow (1953) et Montgomery (1952, 1953a, 1953b) suggéraient que l'exploration était un besoin et que l'activité exploratoire était renforçante en elle-même. Un des problèmes associés à ces théories est le fait qu'aucune organisation physiologique n'était proposée afin d'expliquer ou de caractériser le fonctionnement des neurones supportant le renforcement et l'exploration. Dans cette thèse, nous avons tenté une dissociation physiologique et anatomique entre le renforcement et l'exploration induits par stimulation des mêmes sites nerveux.

Dans un premier temps, le cycle d'excitabilité des fibres supportant les comportements d'auto-stimulation et d'exploration ont été évalués à l'aide de la méthode de la compensation des paramètres proposée par Yeomans (1975). L'utilisation de cette méthode nous a permis de suggérer qu'au moins une partie des fibres supportant l'auto-stimulation avait une période réfractaire absolue plus courte, que les fibres supportant l'exploration. Au test d'auto-stimulation mésencéphalique, la moyenne des courbes d'excitabilité montre une remontée à 0.4 msec comparée à 0.5 msec en exploration. Au niveau de l'hypothalamus latéral, la remontée se situe entre 0.4 et 0.45 msec pour l'auto-stimulation alors qu'elle peut aller jusqu'à 0.6 msec en exploration. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'il existe au moins un type de fibres

nerveuses supportant l'auto-stimulation qui n'est pas impliqué dans le comportement d'exploration. Par rapport à notre question originale, ces résultats sont donc significatifs en ce qu'ils suggèrent une dissociation fonctionnelle entre ces deux comportements. La stimulation intra-cérébrale de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale aurait pour conséquence d'activer au moins deux groupes de fibres différentes ayant une fonction comportementale distincte. Un premier groupe de fibres plus rapides serait en charge de supporter un comportement ayant une composante renforçante alors qu'un second groupe de fibres plus lentes serait en charge de supporter une activité exploratoire.

Il semble que l'estimation du cycle d'excitabilité à l'aide de pulsions inégales permette de caractériser avec plus de précision le type de neurones supportant ces comportements. En effet, l'étude de l'approximation de la dérivée première du cycle d'excitabilité (voir figure 32) a indiqué chez 7 des 8 sujets mésencéphaliques testés en auto-stimulation l'existence d'une double composante, suggérant ainsi la présence probable de deux populations de fibres distinctes. La première population aurait une période réfractaire absolue précoce de 0.35 msec alors que la deuxième population aurait une période réfractaire absolue de 0.55 msec. Au niveau de l'hypothalamus latéral, les valeurs obtenues pour ces deux populations seraient de l'ordre de 0.4 et 0.6 msec. De plus, tant pour l'hypothalamus latéral que pour l'aire tegmentale ventrale, on observe une absence de chevauchement entre les courbes de dérivées premières suggérant ainsi que deux populations de fibres sont distinctes. Ces résultats sont en accord avec l'étude faite par Rompré (1983) au niveau de la région mésencéphalique. En effet, cet auteur a indiqué que dans le mésencéphale on pouvait observer deux sous-populations de fibres en charge de l'auto-stimulation. Ces fibres auraient des périodes réfractaires absolues de

l'ordre de 0.32 msec et de 0.5 msec, respectivement. Il est intéressant de noter que les études faites par enregistrement intra-cérébral ont aussi démontré que dans le mésencéphale médian on pouvait observer des neurones ayant des périodes réfractaires absolues se situant entre 0.38 msec et 0.6 msec ( Deniau, Thierry et Feger 1980 ).

Par contre, dans le cas de l'exploration, une seule population de fibres a pu être identifiée. De plus, cette population semble nettement différente de la population de fibres les plus rapides en auto-stimulation puisqu'aucun chevauchement n'est observé entre les valeurs dérivées obtenues en exploration et celles correspondant à la première composante de l'auto-stimulation. Par contre, les valeurs dérivées pour les deux comportements montrent que la valeur de la période réfractaire absolue des neurones les plus rapides en exploration est proche de celle observée dans les neurones plus lents en auto-stimulation. Ces résultats suggèrent deux possibilités :

1. L'auto-stimulation et l'exploration pourraient posséder en commun une population de fibres dont la période réfractaire absolue la plus courte est d'environ 0.55 à 0.6 msec. L'auto-stimulation aurait de plus une population de fibres qui lui serait propre et qui aurait une période réfractaire absolue de 0.35 msec.
2. L'auto-stimulation serait supportée par deux populations de fibres distinctes de celles en charge de l'exploration. Dans ce cas cependant, la population de fibres la plus lente en auto-stimulation aurait des caractéristiques physiologiques similaires à celle supportant

l'exploration.

Finale-ment l'estimation du cycle d'excitabilité en auto-stimulation et en exploration a permis de supporter l'hypothèse selon laquelle la condition  $C > T$  donne des résultats plus significatifs que la condition  $C = T$ . En effet, l'utilisation de la condition  $C > T$  nous a permis de réduire le niveau de sommation latente à des valeurs proches ou égales à 0 en plus de mettre en évidence la période super-normale des neurones impliqués en auto-stimulation et en exploration. Ce n'est que grâce à cette technique qu'il a été possible de suggérer une dissociation entre les deux comportements sur la base de leur période réfractaire absolue et qu'il a été possible de suggérer la présence de deux sous-populations de fibres en charge de l'auto-stimulation. L'utilisation de la condition  $C = T$  et l'évaluation d'un nombre restreint de conditions C-T entre 0.2 et 0.6 msec. n'avait pas permis précédemment de découvrir l'existence de la sous-population de fibres la plus rapide en auto-stimulation. Les valeurs obtenues étaient en effet de 0.4 à 0.6 msec ( Shizgal et al. 1980; Biela-jew et al. 1982; Biela-jew et Shizgal 1982; Rompré et Miliare-sis 1980 ). On peut noter que les valeurs de période réfractaire obtenues en auto-stimulation et en exploration excluent la possibilité que l'un ou l'autre comportement soit supporté par des fibres cathécolaminergiques. En effet, les fibres dopaminergiques et noradrénergiques possèdent des périodes réfractaires absolues significativement plus longues ayant une durée dépassant 1.8 msec ( Faiers et Mogenson 1976; Feltz et Albe-Fessard 1972; German, Dalsass et Kiser 1980; Guyenet et Aghajanian 1978; Takigawa et Mogenson 1977; Wang 1981; Yim et Mogenson 1980 ).

Dans un deuxième temps, les tracés neuro-anatomiques des fibres supportant l'auto-stimulation et l'exploration ont été évalués à l'aide de la méthode comportementale de collision telle que décrite par Shizgal et al.

(1980). A l'aide de cette technique, quatre types de résultats ont pu être obtenus. Dans le premier cas, 4 animaux stimulés au niveau de l'aire tegmentale ventrale et de l'hypothalamus latéral ont montré un effet de collision pour le comportement d'auto-stimulation. Ces résultats sont en accord avec ceux de Shizgal et al. (1980), Bielajew et Shizgal (1980), Bielajew et Shizgal (1982), Bielajew (1983). Ils appuient la notion qu'une partie des fibres supportant l'auto-stimulation au niveau de l'aire tegmentale ventrale soient aussi présentes au niveau de l'hypothalamus latéral. L'intervalle critique à partir duquel on observe un recouvrement variait entre 0.8 et 2.0 msec, ce qui concorde avec les valeurs obtenues lors des études précédentes ( Shizgal et al. 1980; Bielajew et Shizgal 1980; Bielajew et Shizgal 1982; Bielajew 1983 ).

Par contre, lorsque le test de collision a été appliqué chez ces sujets pour le comportement d'exploration, aucun phénomène de collision n'a été observé. On peut donc penser qu'une partie au moins des fibres supportant l'auto-stimulation au niveau de l'hypothalamus latéral et de l'aire tegmentale ventrale possède un tracé neuro-anatomique différent de celui emprunté par les fibres supportant le comportement d'exploration. La possibilité que ce phénomène puisse être causé par une différence au niveau post-synaptique ne peut être écartée quoiqu'elle demeure hautement hypothétique dû au fait qu'elle repose sur des arrangements anatomiques très spécifiques. Dans l'ensemble, les résultats du test de collision corroborent ceux obtenus dans l'étude du cycle d'excitabilité où une dissociation avait aussi été suggérée.

Dans un deuxième cas, il a été possible d'obtenir chez un sujet un effet de collision pour le comportement d'exploration mais non pour celui d'auto-stimulation. Ces résultats représentent la situation inverse de celle décrite précédemment et suggèrent fortement qu'il est possible de dissocier les deux comportements sur la base des caractéristiques anatomiques des fibres

nerveuses sous-jacentes. Il est intéressant de noter que l'intervalle de collision obtenu lors de la collision en exploration est de 1.2 msec et donc tombe à l'intérieur des limites observées en auto-stimulation. Cette similarité peut être attribuable à deux raisons. D'une part, les caractéristiques physiologiques des neurones en charge de l'exploration sont proches de celles en charge de l'auto-stimulation (périodes réfractaires absolues rapprochées), et d'autre part au fait que la mesure de la vitesse de conduction n'est que très approximative.

Troisièmement, il a été possible d'obtenir un comportement d'auto-stimulation au niveau de l'aire tegmentale ventrale ayant un seuil d'activation plus bas que celui nécessaire pour obtenir un comportement d'exploration chez le sujet 804. Ce résultat est différent de ceux qu'on obtient ordinairement. En effet, les études précédentes tendaient à démontrer que le seuil d'activation pour le comportement d'exploration était plus bas que celui associé au comportement d'auto-stimulation (Christopher et Butter 1968; Miliareisis et LeMoal 1976; Rompré 1980). Cette différence n'implique cependant pas nécessairement que deux systèmes de fibres sont en charge des deux comportements. En effet, une différence au niveau de la sensibilité post-synaptique peut être à l'origine de ces résultats.

Quatrièmement, il a été possible de trouver des combinaisons de sites où aucun phénomène de collision n'a pu être observé, autant en auto-stimulation qu'en exploration. Par contre, ce qui est intéressant, c'est le fait que pour un des animaux testés il ait été possible de passer d'une situation de non-collision à une situation de collision en descendant l'électrode de stimulation de 320  $\mu$ m. Cette procédure réplique les résultats obtenus par Miliareisis et Phillippe (1983) pour le comportement giratoire.

Dans l'ensemble donc, les résultats obtenus avec la procédure de collision.

nous ont permis de faire une double-dissociation entre le patron de collision pour ces deux comportements suggérant ainsi que le tracé neuro-anatomique des fibres supportant l'auto-stimulation et l'exploration est différent.

Finalement, dans un troisième temps, des courbes  $I/(1/N)$  ont été effectuées pour les comportements d'auto-stimulation et d'exploration. Les résultats de cette étude ne nous ont pas permis cependant de dissocier les deux comportements sur une base anatomique. Par contre; ils ont permis d'appuyer le modèle de compteur tel que proposé par Gallistel et al. (1980). De plus, la différence observée au niveau de la localisation des courbes d'auto-stimulation et d'exploration sur l'axe des intensités a pu être expliquée par une différence au niveau du seuil d'excitabilité et non par une différence anatomique. En effet, il a été possible (de démontrer que la position de la courbe  $I/(1/N)$  est dépendante du critère comportemental utilisé.

En général donc, les comparaisons effectuées entre l'auto-stimulation et l'exploration nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

1. L'auto-stimulation aussi bien mésencéphalique que diencéphalique semble supportée par au moins deux populations de fibres. La première population la plus excitable posséderait une période réfractaire absolue d'environ 0.35 msec. et serait unique à ce comportement. La deuxième population aurait une période réfractaire absolue de l'ordre de 0.5 msec., semblable à celle trouvée pour les fibres les plus rapides supportant le comportement d'exploration.
2. Une partie au moins des fibres supportant l'auto-stimulation aurait un tracé neuro-anatomique différent des fibres

supportant l'exploration.

3. Au moins au niveau des sites testés, les champs neuronaux impliqués en auto-stimulation et en exploration semblent avoir des contours similaires.

1. Archer, J. (1975). Rodent sex differences in emotional and related behavior Behavioral Biology, 14. 451-479.
2. Berlyne, D.E. (1950). Novelty and curiosity as determinants of exploratory behavior. British Journal of Psychology, 41, 68-80.
3. Berlyne, D.E. (1955). The arousal and satiation of perceptual curiosity in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 48, 238-246.
4. Berlyne, D.E. (1960). Conflict, arousal and curiosity. McGraw Hill, New-York.
5. Berlyne, D.E. (1966). Curiosity and exploration. Science, 153.. 25-33
6. Berlyne, D.E. (1967). Arousal and reinforcement. Nebraska symposium on motivation.
7. Berlyne, D.E., & Koenig, I.D.V. (1966). Novelty, arousal and the reinforcement of diversive exploration in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 62 222-226
8. Berlyne, D.E., Salapatek, P.H., Gelman, R.S., & Zener S.L. Is light increment really rewarding to the rat ? Journal of Comparative and Physiological Psychology, 58. 148-155.
9. Bexton, W.A., Heron, W., & Scott, T.H. (1954). Effects of decreased variation in the sensory environment. Canadian Journal of Psychology, 8. 70-76.

10. Bielajew, C. (1983). Psychophysical inference of the direction of normal conduction in the substrate for medial forebrain bundle self-stimulation. Thèse de doctorat. Université Concordia, Montréal.
11. Bielajew, C., & Fouriez, G. Mediodorsal thalamic self-stimulation : excitability characteristics. in preparation.
12. Bielajew, C., & Shizgal, P. (1980). Dissociation of the substrates for medial forebrain bundle self-stimulation and stimulation-escape using a two-electrode stimulation technique. Physiology and Behavior, 25. 701-711.
13. Bielajew, C., & Shizgal, P. (1982). Behaviorally derived measures of conduction velocity for rewarding medial forebrain bundle stimulation. Brain Research, 237, 107-119.
14. Bielajew, C., Jordan, C., Ferme-Enright, J., & Shizgal P. (1981). Refractory periods and anatomical linkage in the substrates for lateral hypothalamic and periaqueductal gray self-stimulation. Physiology and Behavior, 27. 95-104.
15. Bielajew, C., Lapointe, M., Kiss, L. (1982). Absolute and relative refractory periods of the substrates for lateral hypothalamic and ventral midbrain self-stimulation. Physiology and Behavior, 28. 125-132.
16. Bielajew, C., Walker, S., Fouriez, G. (1983). Refractoriness of reward-relevant neurons in the nucleus accumbens and adjacent structures. Society for neuroscience abstracts., 9, 976.
17. Bishop, M.P., Elder, S.T., & Heat, R.G. (1963). Intracranial self-stimulation in man. Science, 140. 394-396.

18. Bishop, M.P., Elder, S.T., & Heat, R.G. (1964). Attempted control of operant behavior in man with intracranial stimulation. in The role of pleasure. R.G. Heat (eds). New-York : Hoeber.
19. Blair, E.A., & Erlander, J.A. (1933). A comparison of the character of axons through their individual electrical responses. American Journal of Physiology. 106. 524-564.
20. Blanchard, R.J., Kelly, M.J., & Blanchard, P.C. (1974). Defensive reactions and exploratory behavior in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 87. 1129-1133.
21. Blanchard, R.J., Skelton, V.F., & Blanchard, P.C. (1970). Historical effects of stimulus exposure : readiness to eat and object exploration. Learning and Motivation, 1. 432-434.
22. Bolles, R.C. (1967). Theory of motivation. Harper & Row, New-York.
23. Boyd, E.S., & Gardner, L.C. Positive and negative reinforcement from intracranial stimulation of a teleost. Science, 136, 648-649.
24. Broekkamp, C.L., Phillips, A.G., & Cools, A.R. (1979) Facilitation of self-stimulation behavior following intra-cerebral micro-injections of opioids into the ventral tegmental area. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 11. 289-295.
25. Broekkamp, C.L., Van der Boggard, Heijnen, H.J., Rops, R.H., Cools, A.R., & Van Rossum, J.M. (1976). Separation of inhibiting and stimulating effects of morphine on self-stimulation behavior by intracranial microinjections. European Journal of Pharmacology, 36, 443-446.

26. Butler, R.A. (1957). The effect of deprivation of visual incentives on visual exploration motivation in monkeys. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 50. 177-179.
27. Butler, R.A., & Alexander H.M. (1955). Daily patterns of exploratory behavior in the monkey. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 48. 247-249.
28. Christopher, S.M., & Butter, C.M. (1968). Consummatory behaviors and locomotor exploration evoked from Self-stimulation sites in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 66. 335-339.
29. Clayton, F.L. (1958) Light reinforcement as a function of water deprivation. Psychological Reports, 4. 63-66.
30. Deniau, J.M., Chevalier, G., & Feger, J. (1978). Electrophysiological study of the nigro-tectal pathway in the rat. Neuroscience Letters, 10. 215-220.
31. Deutsh, 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.
32. Deutsh, J.A., & Albertson, T.E. (1974). Refractory period and adaptation in prolonged brain reward. Behavioral Biology, 11. 275-279.
33. Durivage, A., & Miliaressis, T.E. (1983). Dissociation of MFB self-stimulation and exploration fibers using the collision technique Society for Neuroscience abstracts 9. 977.
34. Eisenberg, R. (1972). Explanations of rewards that do not reduce tissue needs. Psychological Bulletin, 77. 319-339.

35. Fehrer, E. (1956). The effects of hunger and familiarity of locale on exploration. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 49. 549-552.
36. File, S.E. (1973). Potentiation of the effects of chlorpromazine on exploration in the rat by a prior experience of the drug. Psycho-Pharmacologia, 29, 357-363.
37. File, S.E., Day, S. (1972). Effects of time of day and food deprivation on exploratory activity in the rat. Animal behavior, 20. 758-762.
38. Forgays, D.G., & Levin, H. (1961). Learning as a function of change of sensory stimulation : distributed vs. massed trials. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 54. 59-62.
39. Franess, N.R., & Fletcher, C.R. (1983). Spatial pattern in army ant foraging and migration : *Eciton burchelli* on Barro Colorado island, Panama. Behavioral ecology and Sociobiology, 12(4), 261-270.
40. Gallistel, C.R. (1978). Self-stimulation in the rat : Quantitative characteristics of the reward pathway. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 92. 977-998.
41. Gallistel, C.R., Shizgal, P., Yeomans, J.S. (1981). A portrait of the substrate for Self-Stimulation. Psychological review, 88(3). 228-273.
42. German, D.C., & Holloway, F.A. (1972). Behaviorally determined neurophysiological properties of MFB self-stimulation fibers. Physiology and Behavior, 9. 823-829.
43. Girdner, J.B.(1953).An experimental analysis of the behavioral effects of a perceptual consequence unrelated to organic drive states. American psychologist, 8. 354-355.

44. Glanzer, M. (1953). Stimulus satiation : an explanation of spontaneous alternation and related phenomena. Psychological review, 60. 257-268.
45. Glickman, S.E., & Sroges, R.W. (1966). Curiosity in zoo animals. Behaviour, 26. 151-188.
46. Harlow, H.F. (1953). Motivation as a factor in the acquisition of new responses. in : Current theory and research in Motivation. Lincoln University, Nebraska press, 24-49.
47. Hawkins, R.D., & Chang, J. (1974). Behavioral measurement of the neural refractory periods for stimulus-bound eating and self-stimulation in the rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 86. 942-948.
48. Hawkins, R.D., Roll, P.L., Puerto, A., & Yeomans, J.S. (in preparation). The post-stimulation excitability cycle in self-stimulation : a functional measurement analysis.
49. Hebb, D.O. (1946). On the nature of fear. Psychological review, 53. 259-276.
50. Hefferline, R.F. (1950). An experimental study of avoidance. Genetical psychological monography, 42. 231-334.
51. Helmholtz, H. (1854). Über die geschwindigkeit einiger vorgänge. in : Muskeln und nerven Bericht über die zur bekanntmachung geeigneten verhandlungen der konig preuss. Akademic der Wissenschaften zu Berlin, 328-332.
52. Hoebel, B.G. (1969). Feeding and self-stimulation. Annals of New-York academy of science, 157. 758-778.

53. Holland, H.C., & Gripta, B.D. (1967). An examination of some central and autonomic nervous system stimulant and depressant drugs on one form of exploratory activity in rats. Life Science, 6. 63-70.
54. Hu, J.W. (1973). Refractory period of hypothalamic thirst pathway in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 85. 463-468.
55. Hughes, R.N., & Swanberg, K.M. (1970). Effects of food deprivation on exploration in deprivationally naive rats. Australian Journal of Psychology, 22. 79-84.
56. Hursch, J.B. (1939). Conduction velocity and diameter of nerve fibers. American Journal of Physiology, 127. 131-139.
57. Hurwitz, H.B.M. (1956). Conditioned responses in rats reinforced by light. British Journal of Animal Behavior, 4. 31-33.
58. Huston, J.P. (1971). Relationship between motivating and rewarding stimulation of the lateral hypothalamus. Physiology and Behavior, 6. 711-716.
59. Kanki, J.P., Martin, T.L., & Sinnamon, H.M. (1983). Activity of neurons in the antero-medial cortex during rewarding brain stimulation, saccharin consumption and orienting behavior. Behavioural brain research, 8. 69-84.
60. Kawaguchi, T. (1968). The relationship between intracranial self-stimulation and evoked motivational behavior in the rat. Annals of animal psychology, 18(2). 89-104.

61. King, P.L., & Appelbaum, J.R. (1974). Effects of trials on "emotionality" behavior of the rat and mouse. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 85. 186-194.
62. Kiss, I. The electrophysiological characteristics of the substrate for brain stimulation reward in the MFB. Unpublished Master's thesis. Concordia University.
63. Kocsis, J.P., Swadlow, H.A., Waxman, S.G., & Brill, M.H. (1979). Variation in conduction velocity during the relative refractory and supernormal periods : a mechanism for impulse entrainment in central axons. Experimental Neurology, 65. 230-236.
64. Kocsis, J.P., & Vanderwolf, C.P. (1979). A supernormal period in central axons following single cell stimulation. Experimental Brain Research, 36. 381-386.
65. König, J.F.R., & Klippel, R.A. (1967). The rat brain : a stereotaxic atlas. Williams & Williams, Baltimore.
66. Kubzanski, P. (1961) in The manipulation of human behavior. by A.D. Biderman and H. Zimmer eds. Wiley, New-York.
67. Leaton, R.N., Symmes, D., & Barry III, H. (1963). Familiarization with the test apparatus as a factor in the reinforcing effect of change in illumination. Journal of Psychology, 55. 145-151.
68. Leyland, M., Robbins, T., & Iverson, S.D. (1976). Locomotor activity and exploration : the use of traditional manipulators to dissociate these two behaviors in the rat. Animal learning behavior, 4. 261-265.
69. Lucas, K. (1912). Quantitative researches on the summation of inadequate stimuli in muscle and nerve, with observation on the time-factor in electric excitation. Journal of physiology, 39. 461-475.

70. Lucas, K. (1913). The effect of alcohol on the excitation, conduction and recovery processes in nerve. Journal of physiology, 46. 470-505.
71. Macmillan, C., & Schizgal, P. (1983). Self-stimulation of the lateral hypothalamus and substantia nigra : excitability characteristics of the directly stimulated substrates. Canadian Psychological association meetings, Winnipeg.
72. Margules, D.L., & Olds, J. (1962). Identical feeding and rewarding systems in the lateral hypothalamus of rats. Science, 135. 374-375.
73. Mendelson, J. (1967). Lateral hypothalamic stimulation in satiated rats. The rewarding effects of self-induced drinking. Science, 157. 1077-9.
74. Miliaressis, E. (1981). Refractoriness of neurons subserving circling following stimulation of the medial raphe region in the rat. Physiology and Behavior, 26. 709-713.
75. Miliaressis, E. (1981). A miniature moveable electrode for brain stimulation in small animals. Brain Research Bulletin, 7. 715-718.
76. Miliaressis, E., & LeMoal, M. (1976). Stimulation of the Medial Forebrain Bundle : behavioral dissociation of its rewarding and activating effects. Neuroscience Letters, 2. 295-300.
77. Miliaressis, E., & Philippe, L. (1983). A dual stimulating electrode and its application to the behavioral version of the collision test. Brain Research Bulletin, 10, 573-577.
78. Miliaressis E., & Rompré, P.P. (1980). Self-stimulation and circling : differentiation of the neural substrata by behavioral measurement with the use of a double pulse technique. Physiology and Behavior, 25. 939-943.

79. Miliaressis, E., Philippe, L., Durivage, A., & Rompré, P.P. (1983). Behavioral measurement of neural refractoriness : estimates of early recovery using pulses of unequal intensity. Society for Neuroscience abstracts, 9. 976.
80. Miliaressis, E., Rompré, P.P., & Durivage, A. (1982). Pulse intensity versus pulse frequency manipulations in brain stimulation studies. Society for Neuroscience abstracts, 18, 624.
81. Montgomery, K.C. (1952). Exploratory behavior and its relation to spontaneous alternation in a series of maze exposures. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 45. 50-57.
82. Montgomery, K.C. (1953). Exploratory behavior as a function of stimulus situations. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 46. 129-133.
83. Montgomery, K.C. (1953b). The effect of activity deprivation upon exploratory behavior. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 46. 134-137.
84. Montgomery, K.C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behavior. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 48. 254-260.
85. Mundl, W.J. (1980). A constant current stimulator. Physiology and Behavior, 24. 991-993.
86. Myers, A.K., & Miller, N.E. (1954). Failure to find a learned drive base hunger; evidence for learning motivated by exploration. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 47. 428-436.
87. Olds, J., & Travis, R.P. (1960). Effects of chlorpromazine meprobamate pentobarbital and morphine in self-stimulation. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 128. 397-404.

88. Phillips, A.G., Valle, F.P. (1973). Differences in reward value of hypothalamic brain stimulation in "exploratory" and "non-exploratory" rats. Canadian Journal of Psychology, 27. 428-440.
89. Premack, D. & Collier, G. (1962). Analysis of nonreinforcement variables affecting response probability. Psychological Monographs, 5(524).
90. Prokopi, R.J., & Roltberg, B.D. (1984). Foraging behavior of tree fruit flies. American Scientist, 72(1). 41-49.
91. Rabedeau, R., & Kelly, M.J. (1959). Response decrement in visual exploratory behavior. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 50. 364-367.
92. Randrup, A., & Munkvad, I. (1967). Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. Psychopharmacologia, 11. 300.
93. Richards, W.J., & Leslie, G.R. (1962). Food and water deprivation as influences on exploration. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 55. 834-837.
94. Robbins, T., & Iversen, S.D. (1973). A dissociation of the effects of d-amphetamine on locomotor activity and exploration in rats. Psychopharmacologia, 28. 155-164.
95. Robinson, J.S. (1961). The reinforcing effects of response-contingent light increment and decrement in hooded rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 54. 470-473.
96. Rolls, E.T. (1971). Absolute refractory period of neurons involved in Medial Forebrain Bundle self-stimulation. Physiology and Behavior, 7. 311-315.

97. Rolls, E.T. (1971). Refractory period of neurons directly excited in stimulus-bound eating and drinking in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 82. 15-22.
98. Rolls, E.T. & Kelley, P. (1973). Neural basis of stimulus-bound eating and drinking in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 82. 15-22.
99. Rompré, P.P. (1983). Localisation et caractérisation fonctionnelle des éléments nerveux mésencéphaliques et protubérentiels responsables du comportement d'auto-stimulation intra-cérébrale chez le rat. Thèse de doctorat. Université d'Ottawa. Ottawa.
100. Rompré, P.P., & Miliareisis, E. (1980). A comparison of the excitability cycles of the hypothalamic fibers involved in self-stimulation and exploration. Physiology and Behavior, 24. 995-998
101. Russel, A., & Glow, P.H. (1974). Some effects of short-term immediate prior exposure to light change on responding for light change. Animal Learning Behavior, 2. 262-266.
102. Schenck, S., & Shizgal, P. (1982). The substrates of lateral hypothalamic and medial prefrontal cortex self-stimulation have different refractory periods and show poor spatial summation. Physiology and Behavior, 28. 133-138.
103. Scheel-Krüger, J., & Randrup, A. (1967). Stereotyped hyperactive behavior produced by dopamine in the absence of noradrenaline. Life Science, 6. 1389.
104. Sheldon, A.B. (1966). The "Linus-Blanket" effect : animals' preference for a familiar stimulus as a function of the unfamiliarity of the environment. Paper read to the Eastern Psychological association, New-York

105. Sheldon, A.B. (1967). Preference for familiar or novel stimulation as a function of the novelty of the environment. Unpublished doctoral dissertation. George Washington University, Washington.
106. Shizgal, P., Bielajew, C., Corbett, D., Skelton, R.W., & Yeomans, J. (1980). Behavioral methods for inferring anatomical linkage between rewarding brain stimulation sites. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 94. 227-237.
107. Shizgal, P., Kiss, L., & Bielajew, C. Electrophysiological and psychophysiological studies of the substrate for brain stimulation reward. in : The neural basis of feeding and reward. by B. Hoebel & D. Novin (eds). Haer institute, Brunswick, Maine.
108. Shettleworth, S.J. (1975). Reinforcement and the organization of behavior in golden hamster : Hunger, environment and food reinforcement. Journal of experimental psychology animal behavior processes, 104. 56-87.
109. Silva, L., Vogel, J., & Corbett, D. (1982). Frontal cortex self-stimulation : evidence for independent substrates within areas 32 and 24. Society for Neuroscience abstracts, 8. 625.
110. Silverman, A.P. (1966). The social behavior of laboratory rats and the action of chlorpromazine and other changes. Behaviour, 27. 1-38.
111. Simpson, G.G. (1958). The study of evolution methods and present status of theory.- in: Behavior and Evolution. by A. Roe & G.G. Simpson (eds). Yale University press, New Haven.
112. Simpson, G.G. (1960). The meaning of evolution. Yale University press. New Haven.

113. Skelton, R.W., & Shizgal, P. (1980). Parametric analysis of ON- and OFF-responding for hypothalamic stimulation. Physiology and Behavior, 25. 699-706.
114. Smith, N.S., & Coons, E.E. (1970). Temporal summation in hypothalamic reward neurons as measured by self-stimulation behavior. Science, 169, 782-785.
115. Stang, P.J. (1975). When familiarity breeds contempt, absence makes the heart grow fonder: effects of exposure and delay on taste pleasantness ratings. Bulletin of Psychon. Soc., 6. 273-275.
116. Stein, L. (1964). Self-stimulation of the brain and the central stimulant action of amphetamine. Federation proceedings, 23. 836-850.
117. St-Laurent, J., Beaugrand, J. (1972). Brain stimulation reinforcement and behavior. Revue Canadienne de Biologie, 31. 193-213.
118. St-Laurent, J., Leclerc, R., & Mitchell, M. Autostimulation des noyaux du raphé et exploration diffuse. Journal de Physiologie, 66. 87-92.
119. Swadlow, H.A., & Waxman, S.G. (1976). Variations in conduction velocity excitability following single and multiple impulses of visual callosal axons in the rabbit. Experimental Neurology, 53. 128-150
120. Szabo, L., & Lenard, L. (1974). Drive decay theory of self-stimulation: Refractory periods and axon diameters in hypothalamic reward loci. Physiology and Behavior, 12. 329-343.
121. Tapp, J.T. (1969). Activity, reactivity, and the behavior-directing properties of stimuli. in: Reinforcement and behavior. by J.T. Tapp (eds). Academic press. New-York.

122. Tapp, J.T., Mathewson, D.M., & Simpson, L.L. (1960). Effects of hunger and thirst on reinforcing properties of light onset and light offset. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 53. 242-244.
123. Thompson, W.R., & Higgins, W.H. (1958). Emotion and organized behavior : experimental data bearing on the Leeper-Young controversy. Canadian Journal of Psychology, 12. 61-65.
124. Ungerleider, L.G., & Coons, E.E. (1970). A behavioral measure of homosynaptic and heterosynaptic temporal summation in the self-stimulation system of rats. Science, 169. 785-787.
125. Valenstein, E.S. (1964). Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation. Psychological review, 71. 415-437.
126. Valenstein, E.S., Cox, C.V., & Kakolewski, J.W. (1970). Re-examination of the role of the hypothalamus in motivation. Psychological review, 77. 16-31.
127. Waxman, S.G., & Swadlow, H.A. (1976a). Morphology and physiology of visual callosal axons : Evidence for a supernormal period in central myelinated axons. Brain Research, 113. 179-187.
128. Waxman, S.G., & Swadlow, H.A. (1976b). Ultrastructure of visual callosal axons in the rabbit. Experimental Neurology, 53. 115-128.
129. Welker, W.L. An analysis of exploratory and play behavior in animals. in : Functions of varied experience. by S.R. Maddi (eds). Dorsey press. Homewood, Illinois.
130. Welker, W.L. (1959). Escape, exploratory and food-seeking responses of rats in a novel situation. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 52. 106-111.

131. Welker, W.J. (1956). Some determinants of play and exploration in chimpanzees. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 49. 84-89.
132. Welker, W.J. (1957). "Free" versus "forced" exploration of a novel situation by rats. Psychological Reports, 3. 95-108.
133. Wundt, W. (1874). Gundzüge der physiologischen Psychologie. Leipzig, Engelmann.
134. Wünschmann, A. (1963). Quantitative Untersuchungen zum Neugierverhalten von Wirbeltieren. Z. Tierpsychol., 20. 80-109.
135. Yeomans, J.S. (1975). Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods. Physiology and Behavior, 15. 593-602.
136. Yeomans, J.S. (1979). The absolute refractory period of self-stimulation neurons. Physiology and Behavior, 22. 911-919.
137. Yeomans, J.S., Matthews, G.G., Hawkins, R.D., Bellman, K., & Doppelt, H. (1979). Characterization of self-stimulation neurons by their local potential summation properties. Physiology and Behavior, 22. 922-929.
138. Zimbardo, P.G., & Miller, N.E. (1958). Facilitation of exploration by hunger in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 51. 43-46.