COMMANDE CENTRALE D'EFFERENCES VEGETATIVES: ROLE DES VOIES PYRAMIDALES

55376

1993



A. H. Sequeira-Martinho



Illustration de la couverture:

,

Cellule pyramidale ou psychique.

S. Ramon y Cajal (1894). Les nouvelles idées sur la structure du système nerveux chez l'homme et chez les vertébrés. C. Reinwald & Cie., Paris.



553+6 1993 4 N° d'ordre 799

つつろ そく 1993

THESE D'ETAT

présentée à

L'Université des Sciences et des Technologies de Lille

pour obtenir le grade de :

DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES Spécialité : Neurosciences du Comportement

par

A. H. SEQUEIRA-MARTINHO

M

COMMANDE CENTRALE D'EFFERENCES VEGETATIVES : ROLE DES VOIES PYRAMIDALES

Soutenue le 2 Décembre 1993

devant la



COMMISSION D'EXAMEN:

A.L.	BIANCHI	Université d'AIX-MARSEILLE III
J .	BRENER	Université d'Etat de NEW YORK (USA)
Ј.М .	COQUERY	Université de LILLE I
P .	POULAIN	Unité INSERM 156
J.P .	ROUSSEAU	Université de PARIS VI
J.C .	ROY	Université de LILLE I

LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES DU COMPORTEMENT, USTL DEPARTEMENT DE PSYCHOLOGIE, FUPL

A "L'Ecureuil du Mont Royal"

"L'homme animé par l'esprit scientifique désire sans doute savoir, mais c'est aussitôt pour mieux interroger".

Gaston BACHELARD La formation de l'esprit scientifique

M. le Professeur J. C. Roy à qui je dois le sujet de cette recherche. Il m'a soutenu au cours de mes travaux et a grandement contribué à leur évolution. J'ai un immense plaisir à lui exprimer ici ma sincère et profonde gratitude.

M. le Professeur J. Brener qui a bien voulu me faire l'honneur d'examiner ce travail. Qu'il veuille croire en mon admiration pour la portée théorique de ses travaux.

M. le Professeur J. M. Coquery qui a beaucoup contribué à ma formation universitaire et m'a fait bénéficier de ses réflexions et conseils à maints égards. Il a accepté de présider ce Jury, je l'en remercie.

M. le Professeur J. P. Rousseau qui a toujours témoigné un réel intérêt pour mes activités de recherche. Je le remercie vivement d'avoir bien voulu participer à l'examen de ce travail.

M. le Professeur A. L. Bianchi qui a accepté avec spontanéité de porter un regard critique et attentif sur l'ensemble des travaux ici présentés. Je lui exprime ma sincère reconnaissance.

M. le Directeur de Recherche P. Poulain qui a chaleureusement encouragé et facilité les recherches de type neuroanatomique. Je le remercie pour sa disponibilité.

Je voudrais exprimer également ma reconnaissance au Professeur James L. Henry qui m'a accueilli dans son laboratoire, lors de mon séjour post-doctoral à l'Université McGill, et m'a fait découvrir les recherches passionnantes sur les neurones préganglionnaires. Pour le soutien constant à l'égard de mes activités de recherche, je remercie particulièrement Mr. le Secrétaire Général de la Faculté libre des Lettres et Sciences Humaines Claude Lukasiewicz.

Je remercie mes collègues chercheurs avec qui j'ai partagé de nombreux moments pour réaliser l'une ou l'autre partie de ce travail: Saadia Ba-M'Hamed, Steven Backman, Bruno Desquesne, Janick Naveteur, Joëlle Brochard et Mohamed Benachouba. Je remercie en outre Bernard Delerm pour les nombreuses discussions et réflexions sur ce travail ainsi que Monique Bécue pour la qualité et l'efficacité de sa contribution technique. André Bous et René Coisne pour leur disponibilité amicale dans la résolution de divers problèmes techniques. Je remercie également pour leur aide dans la phase finale de ce travail: Michel, Jacques, Florence, Samuel, Christine et Serge. Je ne saurais oublier ici le Professeur Luc Granger qui m'a accueilli à quatre reprises, à l'Université de Montréal. Pour son amitié et sa confiance - un grand merci. Les recherches ici présentées ont bénéficié de l'aide financière des organismes suivants: INIC (Lisbonne), OTAN (Paris, Bruxelles), Stairs Foundation (Montréal), Hôpital Royal Victoria (Montréal), Université Catholique de Lille, Laboratoire de Neurosciences du Comportement.

I LE CONTEXTE THEORIQUE: INTERACTIONS SOMATO-VEGETATIVES

1. Approche psychophysiologique		10
1.1	Perception et ajustements végétatifs	10
1.2	Motricité et ajustements végétatifs	11
	Activités somatiques et variations cardiovasculaires	
	Activités somatiques et activité électrodermale	
	Activités somatiques et activations neuroendocrines	
1.3	Le conditionnement instrumental de réponses végétatives	15
2. Appr	roche neurophysiologique	18
2.1	L'hypothèse d'une commande centrale unique	18
2.2	Centres nerveux à l'origine d'efférences somatiques et végétatives	21
3. Нурс	thèses sur le rôle du faisceau pyramidal	24
4. Définition des objectifs		27

II TECHNIQUES EXPERIMENTALES GENERALES

1. Pro	éparation chirurgicale	28
2. Mo	2. Modes opératoires	
2.1	Interventions corticales	29
2.2	Interventions bulbaires	29
2.3	Interventions spinales	31
3. Dispositif d'enregistrement et réponses électrophysiologiques		31
3.1	Acquisition et traitement informatiques	32
3.2	Activité électrodermale	35
3.3	Fréquence cardiaque et pression artérielle	37
3.4	Température cutanée	38
4. Te	chniques de stimulation	38
4.1	Cortex cérébral	38
4.2	Formation réticulée et hypothalamus	39
4.3	Faisceaux pyramidaux	39

5. Techniques histologiques	39
6. Méthodes statistiques	40

III COMMANDE CORTICOSPINALE DE L'ACTIVITE ELECTRODERMALE

1. Do	nnées générales sur le contrôle de l'activité électrodermale	41
1.1	Introduction	41
	Evolution de l'intérêt pour l'activité électrodermale	
	Recherche des mécanismes nerveux de l'AED	
1.2	Mécanismes spinaux et ganglionnaires	46
1.3	Contrôle Réticulaire	48
	Effets excitateurs	
	Effets inhibiteurs	
	Intégration spinale des influences réticulaires	
1.4	Contrôle hypothalamo-limbique	54
	Hypothalamus	
	Système limbique	·
1.5	Contrôle cortical	59
1.6	Quelles régions corticales explorer ?	64
1.7	Quelles voies efférentes ?	65
2. Ré	sultats sur la commande corticospinale de l'AED	66
2.1	Contrôles de la préparation pyramidale	66
	Contrôles fonctionnels	
	Contrôles anatomiques	
2.2	AED d'origine corticale	72
	Méthode	
	Déclenchement cortical et évolution des RPD avant la section du bulbe	
	Déclenchement de RPD après la section du bulbe	
	Discussion	
2.3	AED d'origine pyramidale	82
	Méthode	
	Déclenchement de RPD par stimulation du TCM et du faisceau pyramidal	
	* Avant section	
	* Après section	
3. Di	scussion de la commande corticospinale de l'AED	87

IV LA LATERALISATION DE L'ACTIVITE ELECTRODERMALE

1. Intr	oduction: latéralisation de réponses végétatives ?	90
1.1	Réponses cardiovasculaires	91
1.2	Réponses neuroendocrines	93
1.3	Réponses électrodermales	93
2. Lat	éralisation de l'AED: recherche des mécanismes neurophysiologiques	96
2.1	Méthodes	96
2.2	RPD d'origine corticale	98
2.3	Discussion	100
2.4	RPD chez une préparation pyramidale	102
2.5	RPD d'origine pyramidale chez une préparation pyramidale	
	suivie d'une hémisection de la moelle cervicale	103
2.6	Discussion	107
3. Fac	teurs périphériques et latéralisation de l'AED	108
4. Asp	ects méthodologiques de la latéralisation de l'AED: étude chez l'homme	109
4.1	La constance temporelle ou la part du facteur "sujet" dans la latéralisation de l'AED	109
4.2	Méthodes	110
4.3	Résultats	111
4.4	Discussion et conclusion	113

V COMMANDE PYRAMIDALE D'INDICES CARDIOVASCULAIRES

1. In	1. Introduction au contrôle nerveux du système cardiovasculaire	
1.1	Données générales	115
1.2	Rôle du cortex sensorimoteur	117
1.3	Voies efférentes	118
1.4	Définition des objectifs	119
2. Co	ommande cardiovasculaire d'origine pyramidale :	
ré	sultats électrophysiologiques et neuroanatomiques	120
2.1	Stimulation des faisceaux pyramidaux chez une préparation intacte	120
2.2	Stimulation et section des faisceaux pyramidaux	124
2.3	Stimulation des faisceaux pyramidaux après une section bulbaire basse	126
2.4	Stimulation des faisceaux pyramidaux après une section bulbaire haute	127

2.5	Réponses cardiovasculaires d'origine pyramidale après blocage	
	des voies nerveuses du contrôle cardiaque	130
	* Section des voies vagales	
	* Blocage des voies sympathiques	
2.6	Projections du cortex sensorimoteur vers les centres cardiovasculaires du bulbe :	
	étude neuroanatomique	134
	* Méthodes	
	* Résultats	
3. Dis	scussion et conclusions	139
3.1	Le rôle de la voie pyramidale	139
3.2	La contribution des composantes vagales et sympathiques	143
3.3	Les connexions cortico-bulbaires	144

VI ANALYSE UNITAIRE D'EFFERENCES VEGETATIVES :

8

STIMULATIONS ET ENREGISTREMENTS DE NEURONES SYMPATHIQUES

1. Intro	oduction	146
2. Orga	2. Organisation des efférences végétatives spinales	
2.1	Les neurones préganglionnaires sympathiques	148
	* Organisation anatomique	
	* Propriétés physiologiques	
	* Caractéristiques neurochimiques	
2.2	Influences supraspinales	151
	* Bulbe et Pont	
	* Diencéphale	
2.3	Objectifs expérimentaux	153
3. Etud	le expérimentale de deux populations de neurones préganglionnaires sympathiques	154
3.1	Méthodes	154
	* Préparation chirurgicale	
	* Stimulation des axones préganglionnaires	
	* Enregistrements et iontophorèse	
	* Localisation anatomique et histologie	
3.2	Résultats	159
	Propriétés Physiologiques	
	* Identification des neurones préganglionnaires	
	* Localisation des sites d'enregistrement	

	* Vitesse de conduction des fibres préganglionnaires	
	* Activité unitaire spontanée	
	* Types de décharges unitaires spontanées	
	Propriétés neurochimiques	
	* Effets de la sérotonine	
	* Effets du méthysergide	
	* Effets de la substance P	
	* Effets de la thyréolibérine	
3.3	Discussion	176
	Propriétés physiologiques	
	* Identification des neurones préganglionnaires	
	* Vitesse de conduction des fibres préganglionnaires	
	* Activité unitaire spontanée des neurones préganglionnaires	
	* Types de décharges unitaires spontanées	
	Propriétés neurochimiques	
	* Effets de la sérotonine et du méthysergide	
	* Effets de la substance P et de la thyréolibérine	
4. Cor	nclusions	183

9

VII CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

1. Ra	ppel des résultats et des principales conclusions	186
1.1	Commande électrodermale	186
1.2	Commande cardiovasculaire	187
1.3	Commande spinale de la médullosurrénale	188
2. Dis	scussion du rôle des voies pyramidales comme axe de transmission	
de	commandes somato-végétatives	189
2.1	Commandes somato-dermales	189
2.2	Commandes somato-cardiaques	190
3. Perspectives théoriques		193
3.1	Préparation à l'action	194
3.2	Expressions somatiques et végétatives des émotions	196
RES	UME	199
PUBLICATIONS		200
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		204

1

LE CONTEXTE THEORIQUE : INTERACTIONS SOMATO-VEGETATIVES

Ce chapitre est consacré au contexte théorique qui a orienté notre expérimentation. Nous y abordons notamment les ajustements végétatifs associés à la réaction d'orientation, aux situations de préparation à l'action et aux réponses conditionnées. Des arguments, empruntés à la neuroanatomie et à la neurophysiologie, nous amènent à considérer l'hypothèse d'une commande nerveuse unique qui assurerait la coordination des programmes moteurs à destination de cibles somatiques et végétatives. Nous envisageons le faisceau pyramidal comme l'un des axes nerveux pouvant participer à la transmission d'une telle commande.

1. APPROCHE PSYCHOPHYSIOLOGIQUE

1.1 Perception et ajustements végétatifs

L'organisme réagit à des stimulus nouveaux en produisant des réponses somatiques et végétatives qui constituent la réaction d'orientation (Sokolov, 1963). Celle-ci se caractérise par l'orientation des récepteurs sensoriels, une modification du tonus musculaire, des variations cardiovasculaires et des réponses électrodermales. Dans ce contexte les réponses végétatives sont parfois considérées comme des indicateurs des processus de perception lors de comportements attentifs. Pour Lacey et Lacey (1970) la baisse de la fréquence cardiaque (FC), enregistrée au cours de ces comportements, entraînerait une diminution des afférences cardiovasculaires au niveau cortical ce qui faciliterait le recueil et le traitement d'autres informations sensorielles. Cette facilitation aurait pour conséquence une meilleure performance du sujet lors de tâches sensori-motrices. En faveur de cette hypothèse, divers travaux semblent démontrer que, lors d'épreuves sensori-motrices, plus les décélérations cardiaques sont amples, meilleur est le niveau des performances (Obrist et al., 1969; Carriero et Fite, 1977). Toutefois, contrairement aux prédictions de la théorie de Lacey, le blocage pharmacologique des décélérations cardiaques, effectué lors de tâches de temps de réaction, n'entraîne pas de baisse de performances (Obrist et al., 1970b). Les décélérations cardiaques ont été considérées par la suite comme un simple témoin de la prise d'informations et non comme un indicateur prédictif des performances motrices (Elliot, 1972; Toon et al., 1984).

Des ajustements végétatifs semblent donc accompagner les comportements de prise d'informations; ces ajustements facilitent certainement l'intervention de l'organisme sur l'environnement. Il existe en effet un ensemble de données qui montre un continuum entre perception et action (voir Requin et al., 1991).

1.2 Motricité et ajustements végétatifs

Le mouvement traduit l'action de l'organisme sur l'environnement. Il est en outre précédé ou accompagné de manifestations végétatives. Les travaux de Cannon (voir 1929, 1939) ont permis de mettre à jour un pattern de réponse comprenant des composantes somatiques et végétatives survenant lors de l'exercice et des situations d'urgence. C'est dans ce cadre que de nombreux auteurs se sont intéressé à l'étude des indices cardiovasculaires, de l'activité électrodermale (AED) et parfois des sécrétions de la médullosurrénale.

Activités somatiques et variations cardiovasculaires

Les rapports entre mouvement et variations cardiaques ont fait l'objet de plusieurs études anciennes (Johansson, 1895; Zuntz et Geppert, 1886). A partir des années soixante, ces rapports ont été analysés lors de tâches de travail musculaire volontaire (Rushmer et al., 1959; Petro et al., 1970). L'interaction entre activités végétatives ou somatiques a également été étudiée avec des protocoles de temps de réaction, de conditionnement classique ou de conditionnement opérant (Obrist et al., 1970a). Dans le domaine de la psychophysiologie, plusieurs auteurs ont retrouvé et précisé les relations entre fréquence cardiaque et activité motrice: toute modification de l'activité somatique s'accompagne d'une modification concomitante de la fréquence cardiaque dans divers paradigmes expérimentaux (Malmo, 1963; Obrist et al., 1970b; Brener et al., 1977; Obrist, 1981; Brener, 1986). Des accélérations cardiaques sont aussi observées dans des situations de préparation à l'action; ces accélérations surviennent après le signal d'exécution de la réponse somatique (Coquery et Lacey, 1966; Brunia et Damen, 1985; Jennings et al., 1990). Ceci correspond à un pattern de réactivité cardiaque typique: la fréquence cardiaque

atteint une décélération maximale au moment où le signal est attendu, puis réaccélère rapidement lors de l'exécution de la réponse motrice.

Les variations de la pression artérielle (PA) ont également fait l'objet de quelques études (voir Obrist et al., 1982). Obrist et al. (1965) ont décrit de faibles hausses de PA d'anticipation (3-4 mm Hg) lors d'un conditionnement classique aversif chez l'homme. Quelques années plus tard, le même groupe a obtenu des hausses similaires lors de tâches de temps de réaction (Obrist et al., 1974).

Chez l'animal, l'observation systématique de modifications concomitantes somatiques et végétatives remonte aux travaux de Cannon et de Hess (1949, 1954). Cet auteur a pu montrer que la stimulation électrique de *l'aire de défense* de l'hypothalamus déclenche, chez le chat, des comportements d'attaque ou de fuite, accompagnés de hausses de FC et de PA, d'une redistribution de la masse sanguine des régions gastrointestinales et cutanées vers les muscles squelettiques et de variations respiratoires importantes. L'ensemble de ces manifestations définit un comportement complexe connu sous le nom de *réaction de défense*. Ces résultats ont été confirmés par la suite chez plusieurs espèces dont le rat, le chat et le singe (Abrahams et al., 1960; Hilton et al., 1983; Hilton et Redfern, 1983; Yardley et Hilton, 1986). Adams et al. (1968) observent, chez le chat en situation de préparation à l'attaque, le pattern de décélération et d'accélération cardiaques décrit chez l'homme.

Les travaux de Roberts et Young (1971) montrent que les variations cardiaques suivent très précisément les hausses ou les baisses de l'activité somatique générale¹, lors d'un conditionnement classique aversif chez le rat. Utilisant le même type de conditionnement, Sutterer et Obrist (1972) montrent, chez le chien, des hausses et des baisses simultanées de la fréquence cardiaque et de l'activité somatique générale, mesurées par l'enregistrement de l'électromyogramme (EMG). Au cours d'un conditionnement aversif chez le chat, la même équipe (Howard et al., 1974) observe une évolution parallèle entre diminution de l'activité somatique et décélération cardiaque. En outre, dans des situations de conditionnement opérant d'évitement, Brener a démontré, chez le rat, l'existence d'une corrélation élevée entre le métabolisme général, mesuré par la consommation d'O2, et l'élévation de la fréquence cardiaque (Brener et al., 1977, 1980). Comme la consommation d'O2 est proportionnelle à l'activité musculaire striée, Brener conclut que le conditionnement cardiaque résulte de l'activité musculaire, c'est-à-dire du couplage des activités somatiques (Brener, 1987).

¹ Attitudes posturales et mouvements des membres et du tronc.

En ce qui concerne la pression artérielle, Adams et al. (1968) n'observent pas de variations significatives lors d'une situation d'attaque, chez le chat. Cependant ils notent une vasoconstriction iliaque et mésentérique importante avant et pendant l'attaque. Ces résultats sont à rapprocher de ceux obtenus par la stimulation du bulbe, chez le chien et chez le chat, à savoir une contraction des vaisseaux des régions cutanées et splanchniques et une dilatation des vaisseaux musculaires (Lindgren et Uvnas, 1953); plus récemment, il a été montré que divers groupes de neurones bulbaires sont associés au contrôle de la pression artérielle au cours de la réaction de défense (Hilton et Redfern, 1986).

La théorie du *couplage* somato-cardiaque est basée sur l'examen des covariations entre fréquence cardiaque et manifestations somatomotrices (Obrist et al., 1970b; Brener, 1974; Mitchell et al., 1981). Les auteurs considèrent les évènements cardiaques comme des indicateurs du degré d'activation somatique, de l'état de la musculature squelettique. Les modifications cardiaques s'expliqueraient par le rôle métabolique du système cardiovasculaire dans le support énergétique, nécessaire à l'activité musculaire.

Activités somatiques et activité électrodermale

Selon Darrow (1937), l'activité électrodermale résulterait de commandes à l'origine de l'activité musculaire ou encore d'informations nerveuses proprioceptives provenant de l'activité musculaire elle-même. Freeman (1948) considérait même les réponses électrodermales comme "probably the best index of total neuromuscular activity" (p. 13). Il est connu que des réponses électrodermales (RED) accompagnent des mouvements volontaires tels les respirations profondes ou les mouvements de tension des bras ou des jambes (Wenger et Irwin, 1936; Pinneo, 1961; Stern et Anschel, 1968). Ces réponses peuvent être dues à l'activité musculaire (Culp et Edelberg, 1966). Les situations de conditionnement classique et instrumental ont permis de discuter le rôle du système somatomoteur dans les modifications de l'AED (voir Katkin et Murray, 1968). Les relations entre réponses électrodermales et réponses somatiques ont également été analysées au cours de situations de préparation à exécuter une réponse motrice (Germana et Chernault, 1968), de conditionnement classique (Holdstock et Schwartzbaum, 1965; Kimmel et Davidov, 1967) et de conditionnement opérant (Van Twyver et Kimmel, 1966). Contrairement aux résultats obtenus avec la fréquence cardiaque, Roberts et Young (1971) n'ont pas réussi à démontrer, chez le rat, une covariation complète entre

mouvements somatiques et RED lors d'un conditionnement classique de type aversif. Dans les situations de préparation motrice, une hausse dans le niveau de base de l'AED a été observée avant le début de la réponse motrice (Germana et Chernault, 1968; Germana, 1969). Ces résultats montrent que l'AED pourrait être analysée comme un indice de la préparation à l'action.

Dès 1936, Darrow proposait de considérer l'AED comme un indicateur de l'efficience à manipuler. Dans le même sens, Edelberg (1961) suggère que l'hydratation liée à la production de RED augmente la sensibilité tactile et Wilcott (1969) met l'accent sur le fait que l'hydratation accroît la protection de la peau lors d'actes moteurs. Il y a donc lieu de s'interroger sur l'organisation des interactions entre les systèmes somatique et électrodermal.

Activités somatiques et activations neuroendocrines

L'activation végétative et neuroendocrine contribue à optimiser la préparation de l'organisme au cours de comportements d'attaque et de fuite (Cannon, 1929). D'ailleurs, dans la ligne théorique de Duffy (1951) et Lindsley (1951), les comportements émotionnels présentant des activations importantes peuvent être considérés comme des états de préparation à l'action (Heilman et Watson, 1989). La mobilisation somatique intense est accompagnée d'une activation sympathique générale qui déclenche une vasoconstriction cutanée et viscérale, une vasodilatation musculaire et une activation neuroendocrine. Celle-ci se manifeste notamment par la libération de catécholamines et de glucocorticoïdes, respectivement à partir de la médullosurrénale et du cortex surrénalien (e.g., Smith et DeVito, 1984; Buck , 1986).

Les travaux d'Ekman et al. (1983), montrant la spécificité des réactivités végétatives lors de certains états émotifs, incitent à rechercher les mécanismes supraspinaux et spinaux pouvant activer préférentiellement certains axes efférents du système nerveux végétatif. Puisque les glandes surrénales reçoivent une innervation spinale directe il serait intéressant d'analyser la contribution de ces glandes dans des situations de couplage somato-végétatif, par exemple dans un paradigme de préparation à l'action.

Nous venons de présenter brièvement trois types d'interactions somatovégétatives. Il demeure cependant à évaluer: en premier lieu, dans quelle mesure l'activité somatique entraîne la mobilisation de variables végétatives; en second lieu, la part des commandes nerveuses centrales et des régulations périphériques dans une telle mobilisation. Pour répondre à ces questions, de nombreux auteurs, ont essayé d'obtenir des modifications végétatives en supprimant, par curarisation, les réponses somatiques. Le curare, par le blocage des jonctions neuromusculaires, empêche les mouvements et permet donc d'éliminer les afférences qu'ils déclenchent. De ce fait, les modifications végétatives qui persistent sous curare traduisent la part du contrôle nerveux d'origine centrale.

1.3 Le conditionnement instrumental de réponses végétatives

Nous suivrons ici deux axes de recherche qui concourent à explorer la relation, couplage ou dissociation, entre commandes d'expressions somatiques et végétatives. Nous chercherons également à préciser le lieu de cette relation: au sein du système nerveux central ou dans les régions périphériques.

Menées chez l'homme, les recherches sur le contrôle instrumental d'activités végétatives mettent en jeu les interactions entre le système somatique, volontaire (contrôle qui est systématiquement influencé par des instructions; Brener, 1981), et le système végétatif, échappant habituellement au contrôle de la volonté. Ces études sont complétées chez l'animal par un autre axe de recherche qui expolore les mécanismes de l'apprentissage tendant à modifier des réponses végétatives.

Dans les années soixante, la conception courante sur les deux types d'apprentissage, classique et opérant, admettait l'idée selon laquelle seules les réponses somatiques pouvaient être modifiées par des procédures de conditionnement opérant. Kimble (1961) explicitait ainsi les idées répandues: "for autonomically mediated behavior, the evidence points unequivocally to the conclusion that such responses can be modified by classical, but not instrumental, training methods" (cité par Miller, 1969; p. 434). L'ensemble des travaux excluait donc toute possibilité de modification instrumentale des réponses dépendant du système nerveux végétatif. Cette conception, déjà nettement affirmée par Skinner (1938), s'appuyait sur l'échec de plusieurs tentatives de conditionnement instrumental de ces réponses: salivation (Miller et Konorski, 1937), activité électrodermale (Mowrer, 1938), vasoconstriction (Skinner, 1938). Katkin et Murray (1968) ont considéré la position de Smith (1954) selon laquelle les réponses végétatives, renvoyant peu ou pas d'afférences pouvant atteindre le niveau conscient, ne sauraient être manipulées par des procédures instrumentales. Cependant, ce postulat devait être contesté par Miller (1969), considérant que les fonctions végétatives devaient obéir à la loi de l'effet et par suite pouvoir être conditionnées selon un protocole opérant. En effet, à partir des travaux de Kimmel, démontrant la possibilité de modifier l'activité

électrodermale par conditionnement instrumental (Kimmel et Hill, 1960; Fowler et Kimmel, 1962), un nombre important de recherches devaient confirmer la possibilité pour les sujets humains ou les primates non humains de modifier l'activité d'effecteurs végétatifs variés, notamment cardiovasculaires (Engel et Hansen, 1966; Hothersall et Brener, 1969; voir Bouchard, 1976 et Brochard, 1981).

Cet ensemble de recherches devait déboucher sur l'emploi de techniques d'apprentissage par biorétroaction. Cette technique, développée à partir de la théorie de Smith et Chapman (1954), permet au sujet humain de modifier volontairement certains indices physiologiques et en particulier les réponses végétatives. Les techniques de biorétroaction ont surtout été employées dans le but de réduire les hypertensions et les arythmies cardiaques. L'interprétation théorique de ces résultats, en termes de conditionnement opérant, se heurte cependant à des critiques importantes et s'est focalisée sur les mécanismes de médiation des réponses végétatives: après conditionnement, les modifications végétatives obtenues seraient dues à des facteurs de nature non végétative (Katkin et Murray, 1968). En effet, les sujets humains font parfois appel à des stratégies de type cognitif ou émotionnel (Brener et Hothersall, 1966; May, 1977; Jones et Johnson, 1980). Les variations végétatives obtenues ne seraient alors que des réponses conditionnées pavloviennes à des stimulus idéationnels.

Les sujets peuvent également accroître leur activité musculaire striée, qui entraîne des réponses végétatives inconditionnelles, déclenchées par des réafférences d'origine musculaire. On parle alors de médiation motrice ou musculaire. De ce fait, les modifications végétatives ne présentent pas de spécificité et sont la conséquence des modifications somatiques. De nombreux auteurs ont alors tenté de contrôler le niveau d'activité musculaire, au cours de procédures de modifications de l'activité végétative. Ils obtiennent des augmentations de la fréquence des réponses électrodermales sans variation musculaire ou respiratoire décelable (Rice, 1966); Van Twyver et Kimmel, 1966; Schwartz et Johnson, 1969). En revanche, Edelman (1970) n'obtient de modifications électrodermales qu'en présence de contractions musculaires. Dans le domaine cardiovasculaire, malgré l'existence de relations bien connues entre le débit cardiaque et l'activité musculaire, les résultats sont également contradictoires. Brener (1974), Obrist et al. (1975) et Manuck (1976) observent que des changements de l'activité musculaire sont corrélés avec des modifications de la fréquence cardiaque, comme nous l'avons déjà souligné. Par contre, Cohen (1973) et Bouchard (1976) ne décèlent aucune variation du tonus musculaire chez des sujets humains parvenant à modifier leur fréquence cardiaque. Par conséquent, ces expériences ne permettent pas de trancher totalement en faveur d'un couplage ou

d'une dissociation possible entre les activités végétatives et somatiques. Il reste en effet possible qu'une activité musculaire soit produite par les sujets sans être décelée par l'expérimentateur.

Une telle éventualité a conduit à utiliser, chez l'animal, des préparations immobilisées par curarisation afin d'exclure toute médiation somatique périphérique. Les études sur les modifications instrumentales de variables végétatives se sont développées véritablement avec les travaux de Black (1967), Trowill (1967) et Miller et Carmona (1967). Lors de ces recherches, menées chez des rats curarisés, les auteurs prétendaient conditionner diverses activités végétatives telles des réponses glandulaires (salivation, activité électrodermale), viscérales (intestinales, rénales) et cardio-vasculaires (fréquence cardiaque, pression artérielle et réponses vasomotrices périphériques) (DiCara et Miller, 1968; Miller et Banuazizi, 1968; Banuazizi, 1972). Les résultats positifs publiés par l'équipe de Miller (vingt six publications sur le sujet entre 1966 et 1974; voir Dworkin et Miller, 1986) connurent un large retentissement, mais devaient se révéler difficiles, voire impossibles à reproduire (Miller et Dworkin, 1974). Plus récemment, ces auteurs (Dworkin et Miller, 1986) ont interprété les modifications végétatives, observées lors du conditionnement, comme étant plutôt des ajustements associés à des régulations homéostasiques et concluent "...visceral learning remains an open question" (p. 312).

En ce qui concerne l'AED, son conditionnement opérant chez l'animal a fait l'objet de deux études dans les années soixante dix: chez le singe non curarisé (Kimmel et al., 1979) et chez le rat curarisé (Roberts et al., 1974). Plus récemment, nous-même avons essayé d'établir ce type de conditionnement chez le chat curarisé (Brochard et al., 1991). Ces trois expérimentations n'ont pas permis de démontrer un apprentissage instrumental de l'AED chez les animaux curarisés. En revanche, Kimmel et al. (1979), chez le singe, ont pu mettre en évidence des modifications instrumentales de l'AED similaires à celles déjà observées chez l'homme. Ces résultats vont dans le sens de la remarque de Birk et al. (1966) selon laquelle une influence musculaire sur les variations de l'AED, échappant aux méthodes d'enregistrement, demeure probable.

Divers auteurs ont adopté plutôt des explications en termes d'interactions pouvant exister, au sein du système nerveux central. Ainsi, les modifications instrumentales cardio-vasculaires obtenues chez le rat (Brener et Goesling, 1970) et le chien (Black, 1967) curarisés, et chez des primates (voir Engel, 1986) libres de leurs mouvements, sont considérées comme des changements contrôlés par une commande nerveuse centrale unique, ayant en charge l'exécution simultanée de réponses somatiques et cardio-vasculaires. Dans ce contexte et comme nous l'avons déjà mentionné, Brener et al. (1977, 1980) concluent à un couplage somatocardiaque total.

En résumé, les résultats obtenus sur les préparations curarisées permettent de penser que, lors d'un conditionnement opérant chez un sujet normal, les variations d'indices cardiovasculaires et de l'AED résultent d'une médiation somatique grâce aux modifications musculaires. Une telle médiation périphérique, variable selon les indices, n'exclut pas la possibilité d'un couplage entre programmes somatiques et végétatifs, dès le niveau central. En effet, de nombreuses manifestations végétatives anticipent l'exécution du mouvement. Ceci ne peut être expliqué par une médiation périphérique mais uniquement par une commande centrale qui coordonne les efférences somatiques et végétatives. Dans ce contexte, la plupart des auteurs s'interrogent sur l'organisation nerveuse centrale du couplage entre commandes somatiques et végétatives (Obrist et al., 1974; Cohen et Obrist, 1975; Brener, 1987; Eldridge et al., 1985; Engel, 1986; Ordway et al., 1989). Brener, en 1981, constatait l'état insuffisant des connaissances: "Although the peripheral routes through which somato-muscular activity may influence visceral performance are fairly well described, the central mechanisms have yet to be specified" (p. 170).

2 APPROCHE NEUROPHYSIOLOGIQUE

2.1 L'hypothèse d'une commande centrale unique

L'idée d'un mécanisme nerveux central unique contrôlant en parallèle des efférences somatiques et végétatives remonte au XIXème siècle. Une commande, probablement corticale, serait transmise aux centres moteurs somatiques, cardiaques et respiratoires (Zuntz et Geppert, 1886). Un peu plus tard, Krogh et Lindhard (1913) ont décrit la commande centrale unique comme une "*irradiation of descending motor impulses onto cardiovascular control centers*", à partir du cortex cérébral. Cependant quelques données sont venues remettre en cause ces propositions car, chez des animaux décortiqués, des modifications cardiorespiratoires surviennent au cours de la locomotion (Schaltenbrand et Grindt, 1925; Hinsey et al., 1930; Dimarco et al., 1983). Les modèles d'organisation de la commande centrale de l'activité végétative ont évolué, à partir de modèles relativement simples des liaisons somato-végétatives, vers des modèles prenant en compte un nombre croissant de données sur le système nerveux végétatif (voir les modèles proposés dans le domaine

cardiovasculaire par Brener et al., en 1974, et repris par Mitchell et al., en 1981). Le modèle qui apparaît alors comme le plus probable est celui d'un couplage central des programmes nerveux assurant, en parallèle, le contrôle des activités végétatives et motrices, modulable par des réafférences périphériques aidant à ajuster les sorties finales (Figure 1.1C; voir Requin et al., 1991). Lors de l'exercice, les centres somatiques et cardiovasculaires recevraient les programmes corticaux d'une commande commune (Rowell, 1980; Ordway et al., 1989).



Figure 1.1 Modèles de couplage somato-végétatif selon un type de contrôle en parallèle des activités somatiques et végétatives. Les modèles A et B ont été proposés par Brener et al. (1974) et repris, en C, par Mitchell et al. (1981).

Abréviations: CCC: centre somatomoteur cortical; CFB: réafférences vers le centre somatomoteur cortical; CVC: centres cardio-vasculaires; CVE: effecteurs cardio-vasculaires; CVFB: voies de réafférences cardio-vasculaires; IS: stimulus déclencheurs; M: voies somatomotrices; SME: effecteurs somatomoteurs; SMFB: réafférences d'origine somatomotrice.

Sans nier le rôle des facteurs périphériques dans le couplage somatovégétatif, divers arguments plaident en faveur de l'existence d'une commande unique, d'origine centrale. Par exemple, la manipulation de l'accroissement du retour veineux, facteur périphérique impliqué dans les ajustements cardio-vasculaires lors de l'exercice, ne suffit pas à répliquer les réponses déclenchées par la stimulation de l'hypothalamus (Rushmer et al., 1962). Un autre argument est fourni par une étude menée chez le chat libre de ses mouvements lors d'un conditionnement aversif de

19

type classique (Howard et al., 1974). L'activité somatique était alors mesurée de manière directe en enregistrant l'activité électrique du faisceau pyramidal. Les résultats permettent d'observer des décélérations cardiaques accompagnées de diminutions concomitantes de l'activité pyramidale et de l'EMG chez tous les animaux. Il apparaît une covariation entre la fréquence cardiaque et l'activité électrique multiunitaire du faisceau pyramidal, indice très sensible de l'activité somatique. Ces résultats sont en faveur d'une synergie centrale entre programmes efférents somatiques et cardiaques. Par ailleurs, Hobbs (1982) a pu obtenir des hausses de pression artérielle chez des babouins entraînés à maintenir constantes des contractions musculaires isométriques lors d'un blocage neuromusculaire partiel. Ces expériences sont en faveur d'une origine centrale des modifications cardiovasculaires, indépendantes des contractions musculaires.

Chez l'homme, Asmussen et al. (1965) chez des sujets partiellement curarisés, observent des hausses de ventilation, de la FC et de la PA en dépit d'un travail musculaire constant, lors d'un exercice sur une bicyclette ergonomique. D'autres études montrent des hausses de la FC et de la PA lorsque le sujet tente l'exécution d'une contraction musculaire isométrique alors qu'il en est empêché par une paralysie musculaire, due à une curarisation (Freyschuss, 1970) ou à une maladie telle la poliomyélite (voir Obrist, 1981). Dans une autre recherche Goodwin et al. (1972) font apparaître une hausse similaire de la FC alors que les afférences musculaires sont minimisées à l'aide d'une technique de vibration périphérique. Petro et al. (1970) ont montré que, lors d'une contraction musculaire volontaire, une hausse de la FC suit le début du mouvement d'environ 0,5 s. Tenant compte des connaissances disponibles sur la latence des accélérations cardiaques suite à des stimulations de nerfs excitateurs (3 à 6 s; Toda et Shimamoto, 1968) et sur la latence entre une stimulation vagale et la bradychardie conséquente (environ 0,3 s; Penaz, 1962) il est probable que les résultats de Petro et al. (1970) soient dûs à des effets transmis par le vague plutôt qu'à des afférences proprioceptives résultant du mouvement effectué. Dans le même sens, Obrist (voir 1981), après le début de l'exercice, a pu montrer des accélérations immédiates de la FC (à l'intérieur d'un battement); la faible latence des variations cardiaques exclut donc toute participation proprioceptive liée au déclenchement de l'acte moteur. Enfin, Eldridge et al. (1985) dans une étude chez le chat, testent le couplage entre efférences motrices et ajustements cardiorespiratoires. Ces auteurs montrent que les hausses de pression artérielle et de fréquence respiratoire, chez le chat soumis à une activité de "locomotion fictive", ne diffèrent pas de celles observées chez des animaux effectuant une activité locomotrice normale. Au cours de la "locomotion fictive", provoquée par la stimulation des nerfs

moteurs des membres, les modifications de l'activité métabolique et musculaire demeurent stables. Par conséquent, les hausses cardiorespiratoires ne peuvent résulter que d'une commande d'origine centrale.

De l'analyse que nous venons de présenter ressort l'intérêt d'identifier les structures nerveuses pouvant être à l'origine ou participant à l'expression d'une telle commande. En effet, les arguments d'ordre neurophysiologique, quoique souvent évoqués par des auteurs comportementalistes (Brener, 1981; Obrist et al., 1982; Engel, 1986; Sherwood et al., 1988), demeurent peu nombreux et souvent indirects.

2.2 Centres nerveux à l'origine d'efférences somatiques et végétatives

Dans l'ensemble de ses travaux, Cannon avait beaucoup insisté sur l'idée d'une activation sympathique préparant l'organisme à des manifestations somatiques et notamment sur l'activation sympathosurrénalienne lors des situations d'urgence (voir le commentaire de Recordati, 1984). Les recherches de Hess (1949, 1954) vont fournir des résultats systématisés ayant trait aux expressions somato-végétatives. Cependant, comme le souligne Germana (1969), les conditions de déclenchement des indices végétatifs peuvent varier grandement. Par exemple, Wilcott (1969), en stimulant le cortex sensorimoteur chez le chat, a pu déclencher, pour des seuils croissants, d'abord des réponses électrodermales, puis des variations de la fréquence cardiaque et enfin des mouvements. Dans le même sens, Eldridge et al. (1985), dans l'étude déjà citée, observent que lors de la stimulation de l'hypothalamus postérieur: "respiratory and circulatory changes often slightly preceded, or ocurred at a lower stimulus current than the development of actual or fictive locomotion " (p. 331). Par ailleurs, Matsui (1965) et Gellhorn (1967) donnent des exemples où l'activation sympathique (hausse de PA) n'est pas accompagnée de la contribution des médullosurrénales. Ces résultats attirent donc l'attention sur les différences entre les seuils d'activation pouvant exister pour les divers axes d'expression végétative.

Le couplage somato-végétatif se manifeste dès le niveau spinal, par exemple dans les réflexes somatoviscéraux. En outre, il est certain que des groupes de neurones somatiques et végétatifs reçoivent des influences supraspinales communes (Dembowsky et al., 1985a; Shinoda et al., 1986; voir Holstege, 1992). Enfin, l'organisation du réseau d'interneurones et de neurones propriospinaux favorise la diffusion des programmes nerveux vers les neurones moteurs somatiques et végétatifs (voir Cechetto et Saper, 1990; Jänig, 1991; Holstege, 1992). En ce qui concerne les régions supraspinales, les données sur les interactions somatovégétatives sont plus nombreuses. Le rôle excitateur et inhibiteur de la formation

21

réticulée dans les sphères somatique et végétative est bien connu depuis les années cinquante (Magoun et Rhines, 1946; Moruzzi et Magoun, 1949; Dell, 1952). La stimulation de la substance grise périaqueducale, chez le chat, semble déclencher des modifications vasculaires et somatomotrices limitées aux membres postérieurs (Carrive et al., 1989).

Dans le diencéphale, l'hypothalamus est classiquement reconnu avoir une position centrale dans le contrôle de réponses végétatives et somatiques, associées à l'expression des comportements émotionnels (Bard, 1929; Hilton, 1965). Un tel rôle pourrait résulter des connexions privilégiées de l'hypothalamus avec le néocortex, les régions limbiques et la formation réticulée. A la suite des travaux de Hess (1954), l'implication de l'hypothalamus semble même spécialisée; en effet, l'hypothalamus postérieur serait plutôt concerné par l'activation, dite ergotropique, alors que l'hypothalamus antérieur aurait surtout un rôle dans les manifestations, dites trophotropiques. L'action du système ergotropique se traduit par une activation somatique (notamment hausse du tonus musculaire) et sympathique; le système trophotropique a des effets inverses. Gellhorn (1967) suggère l'appellation de syndrome ergotropique pour traduire l'activation de l'axe sympatho-surrénalien associant diverses réponses végétatives (hausses de FC, de la pression sanguine, de catécholamines sanguines, de la sudation et dilatation de la pupille) à un accroissement du tonus musculaire. Les réponses obtenues par stimulation de la région postérieure ressemblent aux réactions physiologiques propres à l'exercice musculaire et à la locomotion (Wilson et al., 1961). Outre l'implication de l'hypothalamus dans la réaction de défense, divers travaux montrent le rôle de cette structure dans la commande des fonctions somato-végétatives, lors de l'exercice (Smith et al., 1960; Eldridge et al., 1981).

Le rôle du système limbique dans les comportements émotionnels lui assigne une place importante dans le déclenchement de réponses somatiques et végétatives. La stimulation ou la lésion de l'une de ses composantes, l'amygdale, se traduit par un ensemble typique de réponses végétatives associées à des comportements de peur ou d'attaque chez différentes espèces (voir Kaada, 1951; Applegate et al., 1983). Powell et al. (1985) suggèrent que le circuit septo-hippocampique serait un réseau intégrateur de commandes végétatives et somatomotrices, caractéristiques des comportements émotionnels. Ce circuit mettrait en relation les programmes moteurs extrapyramidaux du mouvement et les ajustements végétatifs correspondants transmis, eux, par d'autres structures du système limbique.

En ce qui concerne le cortex cérébral, dès 1869, Jackson lui attribuait une influence équivalente sur les systèmes nerveux somatique et végétatif; mais deux

régions ont davantage intéressé les auteurs: les aires limbiques et les aires motrices. Kaada (1960) rapporte des effets inhibiteurs sur les réponses cardiaques et somatiques, déclenchés par la stimulation des aires limbiques. De même, en 1961, Lofving a pu montrer un contrôle inhibiteur des régions rostrales du gyrus cingulaire sur des ajustements cardiovasculaires. Cette inhibition, obtenue sur des animaux éveillés, concernait aussi l'activité somatomotrice et la respiration. Par ailleurs, dès le début du siècle, les aires corticales somatiques ont pu être considérées comme pouvant avoir aussi un rôle dans le domaine végétatif (Krogh et Lindhard, 1913). Les travaux de Rushmer et collaborateurs (Rushmer et Smith, 1959), leur ont permis de soutenir que les ajustements cardiovasculaires au cours de l'exercice prendraient origine, entre autres, dans le cortex moteur. Dans ce sens, Lindgren et al. (1956) suggèrent l'existence, chez le chien, d'une voie corticospinale, responsable de vasodilatations musculaires. Ces résultats confirment ceux d' Eliasson et al. (1952) chez le chien, et ceux de Clarke et al. (1968) chez le singe. Cependant, Hilton et al. (1979) pensent que les vasodilatations obtenues après la stimulation du cortex moteur, chez le chat anesthésié, sont dues à des contractions musculaires périphériques. Apparemment contradictoires, nous discuterons ces résultats au chapitre cinq.

En résumé, les travaux analysés nous conduisent à penser que les commandes de réponses végétatives peuvent prendre leur origine dès le niveau cortical, probablement dans les aires de contrôle de la motricité somatique. Le déclenchement de réponses végétatives à partir de ces aires constituerait donc une nouvelle approche du couplage somato-végétatif. De plus, cette recherche correspond bien à une demande dans ce domaine, comme le soulignent Cechetto et Saper (1990): "Définitive evidence for the central autonomic command hypothesis, including demonstration of the pathways for this response, would clarify considerably our understanding of the relationship of motor and autonomic control at cortical level." (p. 220).

Nous avons vu aussi que le débat concerne, chez l'homme, le contrôle volontaire des réponses végétatives et, chez l'animal, les modifications instrumentales de ces réponses. Ceci nous amène à considérer l'origine du système de commande de la motricité volontaire, c'est-à-dire le cortex sensorimoteur primaire, et sa principale voie efférente, le faisceau pyramidal. En effet, tenant compte des nombreuses connexions de ce faisceau avec les structures nerveuses le long de son trajet, on peut concevoir qu'il puisse transmettre, en parallèle, des ordres corticaux vers des centres somatiques et végétatifs.

3 HYPOTHESES SUR LE ROLE DU FAISCEAU PYRAMIDAL

Le faisceau pyramidal est défini comme l'ensemble des fibres nerveuses d'origine corticale qui constituent les pyramides bulbaires (Wiesendanger, 1984). Il est composé de deux types de fibres: corticospinales et parapyramidales. Les fibres corticospinales atteignent la moelle épinière et émettent des collatérales axoniques le long de leur trajet, entre la capsule interne et le bulbe (figure 1.2). Les fibres parapyramidales, après avoir atteint les pyramides bulbaires, projettent vers le bulbe. Etant donné l'intérêt de l'origine du faisceau pyramidal pour la suite de notre travail, nous détaillons ici la participation des aires du cortex sensorimoteur.

La plupart des fibres corticospinales proviennent du centre cortical de la motricité (aire 4) et de l'aire motrice supplémentaire 6, ainsi que des aires voisines 2-1, 3a-b et 5. Les aires 4-3-2-1, qui forment le cortex sensorimoteur primaire, sont à l'origine d'environ 50 % des fibres chez le rat (Miller, 1987), de 73 à 97 % des fibres pyramidales chez le chat (Armand et Kuypers, 1980; Biedenbach et Devito, 1980), d'environ 73% chez le singe (Toyoshima et Sakai (1982) et entre 60 et 90 % chez l'homme (voir Armand, 1984 et Davidoff, 1990). La seule aire 4 est à l'origine d'environ 50 % des fibres chez le raton laveur (Sakai, 1990), d'environ 30 % chez le singe (Murray et Coulter, 1981) et, selon une étude de Jane et al. (1967), de 60 % chez l'homme. Dans une recherche menée chez 22 espèces de mammifères, dont le rat, le chat et le singe, Nudo et Masterton (1990) trouvent qu'en moyenne 87 % des fibres pyramidales prennent origine dans le cortex sensorimoteur primaire; chez le chat, la presque totalité des fibres prend origine dans la région antérieure du sillon crucié, ce qui correspond à la majeure partie de l'aire 4.

Outre les projections parapyramidales, le faisceau corticospinal émet des collatérales (Figure 1.2) vers les structures à l'origine de voies descendantes, aux niveaux mésencéphalique, pontique et bulbaire (Ramon y Cajal, 1909; Kuypers, 1958; Catsman-Berrevoets et Kuypers, 1981; Keizer et Kuypers, 1984; Keizer et al., 1987; Keizer et Kuypers, 1989;; Li et al., 1990). Outre ces projections qui atteignent pour la plupart la formation réticulée, d'autres collatérales projettent notamment vers le noyau rouge (Endo et al., 1973) et le noyau réticulaire latéral (Zangger et Wiesendanger, 1973). Des données électrophysiologiques ont confirmé l'existence de ces projections vers la formation réticulée au niveau mésencéphalique (Endo et al., 1973; Puizillout, 1974) et bulbaire (Magni et Willis, 1964; Pilyavsky, 1975; Alstermark et al., 1983a). Par conséquent, lors des stimulations corticales, le faisceau corticospinal peut participer, par ses collatérales, à l'activation des noyaux réticulaires, centres connus d'activations végétatives et de contrôle moteur. Au

niveau de la formation réticulée bulbaire médiane, les collatérales des neurones corticospinaux pourraient même avoir des connexions monosynaptiques avec les neurones réticulospinaux (Peterson et al., 1978).

Il est également concevable que le faisceau corticospinal puisse influencer directement au niveau spinal les neurones végétatifs. La commande végétative d'origine corticale serait alors directement transmise aux neurones préganglionnaires spinaux des systèmes cardiovasculaire. électrodermal et sympathomédullosurrénalien. Nous avançons cette proposition en prenant appui sur le fait que la majeure partie des neurones préganglionnaires est localisée dans la zone de projection spinale du faisceau pyramidal (couches V-VIII) (Nyberg-Hansen et Brodal, 1963; Armand et Kuypers, 1980; Armand, 1982; Shinoda et al., 1986). Nous savons également que les faisceaux réticulospinaux et hypothalamospinaux se terminent dans la même région (couches VI, VII, VIII de Rexed) (Nyberg-Hansen, 1965; Saper et al., 1976; Kuypers, 1981; Kuypers, 1987). D'autres données anatomiques nous incitent à penser que le faisceau corticospinal pourrait influencer les neurones préganglionnaires par l'intermédiaire des neurones propriospinaux courts localisés dans les couches V-VIII (Sterling et Kuypers, 1968; Kostyuk et Vasilenko, 1978). Les neurones propriospinaux sont particulièrement influencés par les nombreuses collatérales émises par chaque axone corticospinal aux divers niveaux de la moelle épinière (Shinoda et al., 1986). Ces neurones, associés aux interneurones, pourraient exercer sur les neurones préganglionnaires un rôle identique à celui qu'ils jouent pour les motoneurones, c'est-à-dire celui d'unités de relais transmettant les effets excitateurs ou inhibiteurs des voies descendantes (Armand, 1981; Alstermark et al., 1981).

Sur le plan fonctionnel, il a été montré que la stimulation du faisceau pyramidal peut déclencher des RED (Langworthy et Richter, 1930; Landau, 1953) ainsi que d'autres réponses végétatives: variations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, pupillo-dilatation et contraction de la vessie (Landau, 1953; Zwirn et Corriol, 1962). La stimulation de la région externe du faisceau corticospinal chez le chat et le chien a permis à Lindgren et al. (1959) de provoquer des hausses significatives de catécholamines circulantes; la même année, Euler et Folkow (1958) déclenchent des variations (hausses et baisses) importantes dans la sécrétion d'adrénaline circulante, par stimulation du cortex péricrucié. Toutefois les diverses réponses décrites font également partie du tableau classique des phénomènes associés aux activations réticulaires et hypothalamiques. Les réponses végétatives d'origine corticale et pyramidale chez l'animal intact peuvent donc résulter en fait de la mise en jeu de l'hypothalamus et des structures réticulaires, par des fibres cortico-

réticulaires directes ou par des collatérales des axones corticospinaux. Les données anatomiques et fonctionnelles décrites plus haut nous incitent également à concevoir l'existence d'une commande végétative d'origine corticale qui atteindrait directement le niveau spinal par l'intermédiaire du faisceau corticospinal. Les collatérales de ce faisceau pourraient aussi influencer, sans connexions intermédiaires, les régions réticulaires de déclenchement de l'AED et les noyaux cardiovasculaires du bulbe.



Figure 1.2: Distribution des collatérales d'axones corticospinaux (traits épais) vers: les centres à l'origine de voies descendantes (NR, FR), les relais des voies ascendantes (C, G, V, VB), des structures avec des projections cérébelleuses et des centres spinaux (ME). Les traits fins indiquent les principales boucles internes de la régulation motrice.

Abréviations: C: noyau cunéiforme; Cr: collatérales récurrentes; Cv: cervelet; FR: formation réticulée mésencéphalique, pontique et bulbaire; G: noyau gracile; B: ganglions de la base; MI: cortex moteur primaire; ME: moelle épinière; NP: noyaux du pont; NR: noyau rouge; O: Olive bulbaire; RL: noyau réticulaire latéral; SI: cortex somatosensoriel primaire; SII: cortex somatosensoriel secondaire; V: complexe du trijumeau; VB: complexe ventrobasal du thalamus; VL: noyau ventrolatéral du thalamus. (D'après Armand, 1984) En résumé, les travaux passés en revue permettent d'envisager le faisceau pyramidal comme une voie pouvant activer parallèlement et sans relais les centres végétatifs bulbaires et spinaux.

4 **DEFINITION DES OBJECTIFS**

L'objectif principal de cette thèse est de démontrer la participation du système pyramidal, considéré classiquement comme uniquement somamoteur, à la commande de trois variables végétatives: l'activité électrodermale, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Nous avons été amenés à supprimer, sur des animaux en préparation aiguë, toutes les voies descendantes extrapyramidales (notamment hypothalamiques et réticulaires). Dans ce but, nous avons mis au point une technique de section transbulbaire où seules les fibres pyramidales sont épargnées. Cette préparation sera définie comme *préparation pyramidale*.

Si notre hypothèse est fondée, sur une telle préparation, la stimulation du cortex sensorimoteur primaire et du faisceau pyramidal devrait encore déclencher des réponses végétatives, notamment des RED. Cette préparation nous permettra en outre d'examiner l'éventualité d'une latéralisation de la commande corticale de l'activité électrodermale et le rôle des facteurs pouvant l'influencer au niveau périphérique. A l'aide de la même préparation, nous tenterons également de démontrer l'existence d'une commande cardiovasculaire d'origine pyramidale. Puis, dans une analyse de type neuroanatomique, basée sur des marquages de transport rétrograde, nous explorerons les connexions entre le cortex sensorimoteur et les noyaux cardiovasculaires du bulbe. Une recherche complémentaire d'ordre méthodologique, menée chez l'homme, permettra d'approfondir l'analyse de la validité des enregistrements bilatéraux de l'AED.

Notre second objectif est d'analyser les efférences sympathiques vers les médullosurrénales à l'aide de techniques d'enregistrement et de stimulation unitaires. La raison d'une telle recherche est double: elle s'inscrit d'une part dans une problématique ayant trait à l'implication de la médullosurrénale dans l'expression de comportements présentant des activations importantes, par exemple certains états émotifs; d'autre part, les médullosurrénales, cas unique dans l'organisation du système nerveux végétatif, reçoivent une innervation sympathique directe, ce qui procure l'avantage de permettre l'identification des neurones préganglionnaires spinaux par la stimulation directe de l'effecteur. Cette recherche s'inscrit dans la perspective d'études unitaires de la commande pyramidale d'efférences végétatives.
TECHNIQUES EXPERIMENTALES GENERALES

Ces techniques concernent les expériences effectuées chez le chat, présentées dans les chapitres III, IV et V. Des techniques particulières, employées lors d'études complémentaires menées chez l'homme ou chez le rat, seront brièvement décrites dans les chapitres respectifs. Les techniques concernant les enregistrements unitaires seront décrites au chapitre VI.

1. **PREPARATION CHIRURGICALE**

L'expérimentation a porté sur le chat en préparation aiguë. Le poids des animaux varie de 1,8 à 3,7 kg. Les interventions chirurgicales sont effectuées sous anesthésie gazeuse, par inhalation d'un mélange d'air et de fluothane (bromo-2 chloro-2-trifluoro l-l-l- éthane) dont on fait varier la concentration de 0.5 à 3 %. L'anesthésie au fluothane présente l'avantage d'être rapidement réversible. Afin d'exclure tout déclenchement de RED d'origine périphérique résultant des contractions musculaires (Bloch et al., 1965), les animaux sont immobilisés par du Flaxédil (tri-iodoéthylate de gallamine) administré par voie intraveineuse, à l'aide d'un cathéter placé dans la veine saphène. Un apport constant de curare est assuré, à un taux de 12 mg/kg/heure (Brochard, 1981), par l'intermédiaire d'un perfuseur (Braun) dont le débit est réglé à 0,1 ml/min. Les animaux sont maintenus en respiration artificielle (pompe respiratoire Braun) après insertion d'une canule dans la trachée. Les paramètres de ventilation sont ajustés par référence aux données d'Abeles et al. (1964) en fonction du poids de l'animal; pour une fréquence de 19 c/min, le volume respiratoire varie entre 35 et 50 ml. Le pourcentage de CO2 dans l'air expiré a été mesuré, chez certains animaux, par l'intermédiaire d'un analyseur de CO₂ (Beckman LB1 ou Normocap, Datex); les paramètres de la pompe respiratoire étaient alors ajustés pour maintenir un taux de CO2 voisin de 4 %. La température centrale de l'animal est maintenue aux alentours de 37°C par un coussin chauffant

placé en dessous de l'animal. Après la chirurgie, l'anesthésie gazeuse est réduite à 0,5 % afin d'éviter les effets hypotensifs dus au fluothane. Les régions cutanées et musculaires, exposées lors de l'intervention chirurgicale, sont en outre périodiquement infiltrées avec un anesthésique d'action locale (Xylocaïne, 5 %). La visualisation en continu de la fréquence cardiaque et de la température rectale, au cours de l'expérience, permet de s'assurer du bon état physiologique de l'animal. Nous vérifions également que le diamètre pupillaire présente un état de myosis moyen en l'absence de toute stimulation.

2. MODES OPERATOIRES

2.1 Interventions corticales

La tête de l'animal est fixée dans un appareil stéréotaxique de type Horsley-Clarke (Précision Cinématographique). Une incision cutanée est pratiquée le long de la crête sagittale. Des ouvertures de dimension variable sont fraisées au niveau des régions frontales et pariétales du crâne. Les régions corticales ainsi dégagées sont recouvertes d'un bain d'huile de paraffine maintenue à 38°C, afin d'éviter toute dessiccation ou refroidissement du cortex cérébral. Dans certains cas, une solution d'agar (1%) solidifiée isole le bain de paraffine des os du crâne et empêche l'infiltration de l'huile dans les muscles du cou et de la tête. Une lampe, alimentée en courant continu et disposée au-dessus de la préparation, assure le maintien de la température du bain d'huile.

2.2 Interventions bulbaires

Le but de ces interventions est d'isoler les fibres corticospinales au niveau des pyramides bulbaires; c'est en effet à cet endroit du névraxe qu'elles apparaissent le mieux individualisées par rapport à d'autres systèmes fonctionnels (Patton et Amassian, 1960). Selon les besoins de l'expérimentation, deux approches ont été pratiquées: l'une ventrale, l'autre dorsale. L'approche ventrale, que nous avons peu utilisée, permet d'accéder directement aux faisceaux pyramidaux, soit pour les stimuler, soit pour les sectionner. Pour ce faire, les muscles du cou sont écartés, la trachée et les carotides légèrement déviées et l'os sphénoïde mis à nu. Après avoir fraisé une ouverture sur ce dernier, la dure mère est sectionnée en évitant de toucher l'artère basilaire et ses collatérales. Les pyramides ainsi directement exposées sont alors recouvertes d'huile de paraffine.

L'approche dorsale des pyramides permet la stimulation des fibres pyramidales et la réalisation de la *préparation pyramidale*. Nous rappelons que dans cette préparation seules les fibres empruntant les pyramides bulbaires assurent la liaison entre le cerveau et la moelle épinière (Figure 2.1; voir également Figure 3.3A pour une présentation schématique).



Figure 2.1: Schéma de la région ventrale bulbo-pontique du chat. Les traits épais horizontaux correspondent à la position de la section bulbaire haute (SBH) ou basse (SBB) n'épargnant que les faisceaux pyramidaux.

L'échelle indique 3 mm à droite et à gauche du plan médian. Abréviations: TRAP: corps trapézoïde; PYR: faisceau pyramidal. (Modifié d'après McAllen, 1986).

Pour réaliser cette préparation, une section bulbaire frontale épargnant les pyramides est pratiquée stéréotaxiquement, à l'aide d'une spatule évidée (3,7 mm de largeur et 1,2 mm de hauteur) descendue perpendiculairement au plan horizontal de l'appareil de Horsley-Clarke jusqu'à l'os sphénoïde. La spatule est centrée sur le sillon médian supérieur du bulbe. En vue de faciliter l'approche dorsale des pyramides, la crête occipitale et dans certains cas le cervelet, sont enlevés. Cette technique est inspirée de celle utilisée par Laursen et Wiesendanger (1966). Selon les protocoles expérimentaux nous pratiquons, soit une section bulbaire basse (SBB, coordonnées stéréotaxiques: postérieur 12) correspondant d'après l'atlas de Berman (1968) à la limite rostrale du noyau de l'hypoglosse, soit une section bulbaire haute (SBH, effectuée à P6) passant près du noyau du corps trapézoïde¹.

Pour atteindre le niveau P6, la spatule a dû être inclinée selon un angle de 30° par rapport au plan stéréotaxique frontal afin d'éviter l'obstacle que constitue la tente ossifiée du cervelet. Les régions latérales du bulbe sont ensuite totalement sectionnées à l'aide d'une aiguille courbe. La section est souvent suivie d'une aspiration du tissu bulbaire jusqu'au niveau caudal du noyau cunéiforme, à l'exception des faisceaux pyramidaux. Lors de l'aspiration, les tissus bulbaires sont séparés des faisceaux pyramidaux sous-jacents par une lame coulissante, descendue le long de la spatule selon un angle de descente réglable. La lame est préalablement orientée de manière à atteindre la limite supérieure des faisceaux pyramidaux. Les tissus bulbaires ainsi séparés sont aspirés alternativement d'un côté et de l'autre.

2.3 Interventions spinales

Après avoir repéré les crêtes des vertèbres cervicales, la peau est incisée, les plans musculaires écartés et la moelle dégagée après laminectomie au niveau cervical (C1 à C3). Un coton imbibé de paraffine chaude (38°C) y est appliqué et les plans musculaires temporairement refermés. Lors de l'expérimentation, la dure-mère est incisée et une hémisection (gauche ou droite) ou une cordotomie est effectuée à l'aide d'une aiguille (voir un exemple de contrôle histologique Figure 4.5).

3 DISPOSITIF D'ENREGISTREMENT ET REPONSES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

La chaîne d'amplification comprenait, outre les coupleurs de transduction, des amplificateurs à grand gain (Beckman, 461D et 411 ou Grass, P5 series et Gould SP400A). Selon les expériences, les divers indices électrophysiologiques ainsi que le signal de stimulation ont été enregistrés, soit sur polygraphe (Beckman, R611 ou Gould ES 1000), soit, après numérisation, sur un ordinateur (IBM-AT). Certains enregistrements combinent les deux techniques. Au cours de l'expérimentation, la

¹ Dans le cas de la SBH, l'espace évidé de la spatule a été adpaté aux nouvelles dimensions des pyramides : 4 mm de largeur et 0,7 mm de hauteur.

visualisation analogique des indices sur l'oscilloscope (Tektronix, D13) était complétée par un affichage numérique sur un module spécifique (ABous-90).

3.1 Acquisition et traitement informatiques

L'utilisation des techniques informatiques concerne les expériences les plus récentes et intéresse l'acquisition et le traitement des divers signaux électrophysiologiques. Dans un premier temps, nous avons exploité un programme commercial DASA (Gould); par la suite, en collaboration avec B. Desquesne (Desquesne et al., 1990) nous avons conçu et réalisé un logiciel - **Pascaline** - plus évolué, pouvant répondre à nos contraintes expérimentales. Pascaline fait le lien entre la phase de conversion analogique/numérique des signaux (DASA, Gould) et la phase où l'on récupère les données du dépouillement du signal dans un tableur (Lotus 123 ou Excel) en vue des premières analyses descriptives des résultats. Le dispositif informatique gère l'application des stimulations électriques et le recueil des réponses physiologiques suivant un protocole d'acquisition illustré dans la figure 2.2A.

Chaque essai d'acquisition a une durée de 20 à 30 secondes. L'essai témoin ne comporte pas de stimulation mais a la même durée que les essais expérimentaux. Ces derniers comprennent l'enregistrement, pendant 5 secondes, du niveau de base de l'indice physiologique puis de ses variations, pendant 15 à 25 secondes après l'application d'une brève stimulation électrique (300 à 500 ms). Afin d'assurer une bonne acquisition de signaux aussi rapides que l'électrocardiogramme (ECG), la vitesse d'échantillonnage du signal est fixée à 3 kHz. Les données ainsi numérisées sont enregistrées dans des fichiers au format DASA avant d'être recupérés par Pascaline et de subir des traitements numériques dans le tableur Lotus 123 (Figure 2.2B). Entre les différents essais on peut, selon les exigences du protocole, changer de point de stimulation ou injecter des substances.



Figure 2.2: Représentation schématique du protocole d'acquisition (A) et d'analyse numérique des réponses électrophysiologiques (B) sur un ordinateur IBM-PC.

Cette procédure a été utilisée dans le cadre d'enregistrements de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'activité électrodermale.

En ce qui concerne l'analyse du signal, Pascaline permet un dépouillement précis et rapide des acquisitions suivant les paramètres définis pour chacun des indices (voir l'exemple des paramètres d'analyse de l'ECG, basée sur l'identification des phases critiques de l'évolution du signal, Figure 2.3A). Les valeurs de la PA et de l'AED sont relevées simultanément à celles de la FC. La prise de valeurs est effectuée suivant une période fixe de 200 ms. De ce fait, au cours de la période de 5 s qui précède la stimulation, nous obtenons 25 valeurs. Enfin, le défilement du signal à l'écran permet un contrôle visuel de l'analyse et une adaptation éventuelle des paramètres assurant ainsi le bon déroulement du dépouillement (Figure 2.3B).



Figure 2.3: Représentation schématique des paramètres permettant une analyse précise des diverses ondes de l'électrocardiogramme (A). En B, nous présentons les deux fenêtres qui apparaissent à l'écran lors de l'analyse des signaux: celle du haut permet la visualisation du signal numérisé en continu; celle du bas intègre les mesures obtenues dans l'analyse décrite et montre l'évolution des variations des réponses physiologiques au cours d'un essai (20 à 30 secondes). A gauche de la fenêtre du haut apparaissent les valeurs de fréquence cardiaque, de pression artérielle et de l'activité électrodermale. Le *Menu* aide à ajuster les paramètres d'analyse de l'ECG.

Les informations recueillies sont ensuite envoyées dans un fichier au format ASCII pour analyse dans Lotus 123. Dans ce logiciel, des macro-instructions permettent de faire des calculs et des graphiques sur les fichiers de résultats produits par Pascaline (Figure 2.4). Le traitement le plus fréquent des fichiers obtenus par Pascaline consiste à calculer, avant stimulation, la moyenne des variations du niveau de base du signal étudié. Après stimulation, cette moyenne est soustraite à tous les points du tracé afin d'obtenir les écarts illustrant la réponse (Figure 2.4). Pour chaque indice, nous exploitons principalement les mesures d'amplitude et de fréquence. Par ailleurs, l'ECG a fait l'objet d'une analyse plus fine pouvant avoir des applications d'ordre clinique, mais cet aspect sort du cadre du présent travail².

3.2 Activité électrodermale (AED)

L'AED est enregistrée sous la forme de réponses électrodermales (RED). Selon la technique employée, on les nommera Réponses en Potentiel Dermal (RPD) ou Réponses en Conductance Dermale (RCD) suivant la nomenclature de Blondin et al. (1990). Les RPD sont recueillies sur les coussinets plantaires des quatre membres; l'amplification est effectuée, soit avec une constante de temps longue (3,5 s), soit de manière continue (coupleur Beckman, type 9806A et préamplificateurs Beckman 461D et 411). Certains enregistrements en conductance sont réalisés à l'aide d'un appareil qui permet l'affichage numérique du niveau de base et des réponses en conductance (Contact Precision, type SC4). L'électrode active est constituée d'une pastille d'argent chloruré (Beckman Ag-AgCl, diamètre de 9,15 mm, surface active de 0,7 cm2) fixée au centre d'une capsule remplie de pâte conductrice (0,05 M NaCl, suivant les recommandations du comité de la Society for Psychophysiological Research: Fowles et al., 1981); l'électrode est fixée sur le coussinet préalablement nettoyé avec de l'alcool ou du NaCl. L'électrode de référence est une aiguille hypodermique insérée à proximité du coussinet plantaire ou un anneau d'argent chloruré fixé sur une région inactive, préalablement rasée, proche du même coussinet (voir Figure 2.5). Les enregistrements de l'AED débutent environ 30 min après la pose des électrodes afin de permettre la stabilisation des échanges entre la peau, la pâte conductrice et les électrodes.

 $^{^2}$ En collaboration avec B. Desquesne, nous avons développé un automate en vue de mesurer avec précision les intervales ST et QT. Ces deux mesures peuvent révéler certains dysfonctionnements cardiaques (Huang et al., 1989; Okin et Kligfield, 1989).



A28: [15] 3.5996399883		121	
Global, Insère, Détruit, Colom	ne, RAZ, Titres, Fenetre,	Statut, Page	
A B C D	E F G H	U DISING STATES CARD, CARD, 1999	
2 Lotus 123 Presentation	OF OUTDHDELC DOZO		
3	or norononic pitti		
4 R06B-89.088			
6	Prestinulation Near	and the state and	
7	HR BP	the second second second	
(a) (hum) (ma the)	494.9927 109.3019	101	
18 0 0 497.2872 111.74	1 2.294595 2.438859	HEAVER STREET, HEAVEN	
0.19 0 497.2872 111.7485	2 294595 2 446968	100 C	
0 497.2872 108.8177	2.294595 -0.48415		
6491 0524 100 4704	2.294596 -1.58332	A THE STREET, SHE WAS INTO T	
15 0.99 0 491 8524 109 1041	-3.14023 -0.11726	175 C	
1.19 0 497.2872 109.6726	2,294597 0,370751		
0 497.2872 108.8177	2.294597 -0.48415	an allocation and	
	-1.48043 2.446960		
	-1.79269 1.347791		
21 2.19 0 491 8524 109 4284	-7 16072 0 126401	· · · · ·	
22 2.39 0 490.5122 109.1841	-4.48043 -0.11776		
8 497 2872 109 7948	2.294597 0.492881		
2,99 8 491 8524 100 4304	0.924660 0.492881		
	-3.14623 0.126491	a classe	
0 498.6648 105.8866	3.672125 -3.41527		
0 495.9173 106.8637	0.924660 -2,43823		
1 1 1 1 1 1 1 1 1 1			



Figure 2.4 : Exemple de feuille de calcul (A) et de graphique (B) du logiciel Lotus 123 montrant des variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne après la stimulation électrique d'une structure nerveuse chez le rat.



Figure 2.5: Emplacements des électrodes sur une patte postérieure du chat, en vue de l'enregistrement de l'activité électrodermale sous la forme de réponses en potentiel dermal (RPD). Ea: électrode active; Er: électrode de référence. (Modifié d'après Freixa i Baqué et al., 1981)

3.3 Fréquence cardiaque (FC) et pression artérielle (PA)

L'ECG est habituellement enregistré à partir d'une dérivation bipolaire de type D2 (membre antérieur droit, membre postérieur gauche), grâce à des aiguilles hypodermiques insérées sous la peau. Lors des dernières expériences, l'ECG est aussi dérivé à partir de l'enregistrement de la pression artérielle (module conçu et réalisé par A. Bous et construit dans le laboratoire). La FC, affichée au cours de l'expérimentation, est calculée par un dispositif de détection de pics qui permet de répérer les ondes R de chaque battement. Dans les expériences impliquant les variables cardiovasculaires, l'ECG est acquis et stocké par le logiciel *Pascaline*.

La pression artérielle a d'abord été enregistrée au niveau de l'artère fémorale par l'intermédiaire d'un capteur à jauges de contrainte (Statham, P23 Db). Plus récemment, la PA et la PA moyenne ont été également acquises par un module spécifique (ABous-90) et traitées ensuite par le programme *Pascaline*. Ce module permet en outre un affichage sous forme numérique des variations phasiques des indices cardiovasculaires, facilitant ainsi un contrôle visuel en continu.

Tous les enregistrements débutent au moins une heure après la phase opératoire.

3.4 Température cutanée (TC)

Des mesures de TC ont été effectuées dans le cadre d'expériences sur le rôle de la température de la peau des coussinets plantaires sur l'amplitude et la latence des RED. La température cutanée est évaluée en plaçant une thermosonde (Stikon Corporation) entre l'électrode active et la peau du coussinet. La température est visualisée sur un thermomètre à affichage numérique avec une précision de 0,1 °C.

4. TECHNIQUES DE STIMULATION

Les stimulations, délivrées à partir d'un neurostimulateur à courant constant (JAM, 79; construit au laboratoire par A. Bous et J. M. Deslandes), sont des trains d'impulsions rectangulaires, réglables en durée, fréquence et intensité. Les stimulations s'inscrivent sur le tracé de l'une des plumes du polygraphe et occupent l'une des voies du système d'acquisition informatique.

4.1 Cortex cérébral

Les stimulations du cortex cérébral sont effectuées, soit en surface au moyen de boules en argent (300 µm de diamètre, séparées entre elles d'environ 500 µm), soit en profondeur avec des électrodes concentriques en acier inoxydable, présentant un diamètre de 100 µm à la pointe (Rhodes Medical). La stimulation intracorticale est délivrée par un courant circulant entre les seules régions dénudées de la pointe et de l'anneau de l'électrode, séparées d'environ 250 µm; la pointe de l'électrode est descendue perpendiculairement à la surface du cortex, à une profondeur de 1-1,5 mm, après incision de la dure-mère. Cette profondeur permet un placement de la pointe de l'électrode avoisinant la couche des cellules pyramidales (couche V). Des stimulations cathodiques (durée de chaque impulsion: 0,2 ms; fréquence des impulsions: 60 à 200 /s; durée totale de la stimulation: 150 à 300 ms) sont alors appliquées selon la dérivation bipolaire décrite, avec le courant sortant à la pointe de l'électrode. Dans certains cas, la stimulation est délivrée en dérivation monopolaire entre la pointe de l'électrode et une référence, constituée par une plaque d'argent placée au contact des masses musculaires latérales de la tête. Cette technique a été adaptée d'études sur la motricité (Niéouillon et Rispal-Padel, 1976).

4.2 Formation réticulée et hypothalamus

Une électrode bipolaire concentrique est implantée dans le Tegmentum Central, droit ou gauche, de la formation réticulée mésencéphalique (TCM) aux coordonnées stéréotaxiques suivantes: A=1, H=-2, L=3 (selon l'atlas de Berman, 1968). Les stimulations réticulaires sont délivrées avec les paramètres suivants: 0,2 ms; 300/s; 300 ms. Une électrode similaire est utilisée pour délivrer des stimulations hypothalamiques (0,5 ms; 100/s; 300 à 500 ms) dans le noyau paraventriculaire (A=12,5; H=-1; L=1,2; selon l'atlas de Berman, 1968).

4.3 Faisceaux pyramidaux

Les stimulations pyramidales (0,1 à 1 ms; 50 à 200/s; 300 à 500 ms) sont généralement effectuées stéréotaxiquement par abord post-tentoriel transbulbaire. L'électrode bipolaire concentrique, inclinée à 60° par rapport au plan horizontal afin d'éviter la tente ossifiée du cervelet, est descendue à 1 mm à droite ou à gauche du plan sagittal médian, 3 mm en avant du plan de la section bulbaire et 0,5 mm audessus de l'os sphénoïde. La latéralité de l'électrode peut être réajustée sur la ligne médiane passant par l'obex. Sur les préparations où la région bulbaire postérieure à la section est aspirée ou lors d'un accès par approche ventrale, les stimulations du faisceau pyramidal sont appliquées sous contrôle visuel, à l'aide d'une loupe binoculaire.

5. TECHNIQUES HISTOLOGIQUES

A la fin de l'expérience, l'encéphale est perfusé par voie carotidienne au formol salé à 10 %. Il est ensuite prélevé et fixé dans la même solution pendant au moins une semaine. Les régions mésencéphalique et corticale sont débitées en coupes, respectivement frontales et sagittales ($80 \mu m$) pratiquées à la congélation. La partie caudale du tronc cérébral est incluse dans la paraffine et débitée en coupes sagittales ou frontales ($15 \mu m$), selon les préparations. Une coupe sur 10 est colorée au crésyl-violet et au bleu de luxol; l'utilisation concomitante de ces colorants aide à différencier les fibres pyramidales des structures réticulaires environnantes. L'extension de la lésion bulbaire est reconstituée par projection, sur un écran, des coupes sagittales. Les reconstitutions sont alors dessinées sur des coupes frontales.

Sur certains animaux, on provoque un dépôt de fer à la pointe de l'électrode stimulatrice en faisant passer un courant constant anodique (50 μ A pendant 20 s). Le fer ainsi déposé est ensuite coloré selon la technique de Calaresu et Pearce (1965). L'encéphale est perfusé avec du NaCl à 0,9 % suivi d'une solution contenant 1 g de ferrocyanure de potassium pour 100 ml de formol à 10 %. Il est ensuite fixé pendant 7 jours dans une solution constituée de 8 parts de ferrocyanure de potassium à lg/100 ml de formol à 10 % et 2 parts d'acide acétique à 2 % dans de l'alcool éthylique à 95 %. La présence d'une tâche bleue dans le site de stimulation permet de localiser avec précision l'emplacement de la pointe de l'électrode.

6. METHODES STATISTIQUES

Suivant les expériences, les analyses statistiques portent sur l'amplitude des RPD (mV), des RCD (μ mho), les variations de fréquence cardiaque (b/min) et l'amplitude des variations de la pression artérielle (mm Hg). Les études descriptives regroupent les données individuelles en moyennes, médianes, proportions ou pourcentages, complétées au besoin par des analyses inférentielles. Suivant les expériences, cette analyse est effectuée au moyen du test F de Snédécor appliqué à l'analyse de la variance, du test t de Student, du Chi-deux (χ 2) et des coefficients de corrélation r de Pearson ou ρ de Spearman.

Le F de Snédécor nous permet d'estimer les effets principaux des facteurs expérimentaux. II permet également de préciser l'origine d'une interaction entre facteurs par l'étude des effets simples: l'effet d'un facteur est examiné pour chacun des degrés de l'autre facteur. L'analyse des effets principaux est complétée par des comparaisons partielles au moyen du t de Student pour groupes de mesures appareillées. Les proportions sont comparées à l'aide du χ^2 corrigé selon la formule de Yates. Le coefficient de Spearman a été utilisé pour estimer la covariation de variables ordonnées. Certaines analyses de variance ont été effectuées grâce au programme informatique VAR336 (Rouanet et Lépine, 1977).

Dans les études portant sur la latéralisation de l'AED (chapitre IV), deux coefficients ont été utilisés: celui de Fürher (1971), donne le rapport et le sens de la différence entre les amplitudes des RED enregistrées sur les coussinets, droit et gauche; un coefficient de stabilité **ri** (Abdi, 1987), utilisé chez l'homme, permet d'analyser la stabilité temporelle des différences bilatérales de l'amplitude des RED. Dans tous les cas, nous accepterons comme significative une différence observée si la valeur du test correspond à une probabilité $p \le 0.05$.

COMMANDE CORTICOSPINALE DE L'ACTIVITE ELECTRODERMALE

Dans ce chapitre nous passons en revue les connaissances sur la commande nerveuse de l'activité électrodermale et présentons nos résultats sur le contrôle corticospinal de cette activité.

1. DONNEES GENERALES SUR LE CONTROLE DE L'ACTIVITE ELECTRODERMALE

1.1 Introduction

L'existence de courants électriques cutanés associés à la sudation a été découverte par Hermann et Luchsinger (1878), lors de la stimulation électrique de nerfs périphériques chez le chat. Cette découverte précédait de dix ans la description de l'activité électrodermale faite par Féré (1888) chez l'homme (voir Neuman et Blanton, 1970; Bloch, 1993). Tarchanoff (1889) a établi le lien entre les variations de potentiel de la peau et les glandes sudoripares. C'est finalement Darrow (1927) qui le premier démontra les relations directes entre l'activité des glandes sudoripares et l'activité électrodermale chez l'homme. Depuis, divers arguments d'ordre clinique, électrique et neurochimique ont confirmé le rôle de ces glandes, et en particulier celui des glandes eccrines (Figure 3.1) dans la production de l'AED (Fowles, 1986). En fait, les différentes caractéristiques de l'AED résulteraient principalement de l'activité des glandes eccrines mais dépendraient aussi de la quantité de sueur secrétée par ces dernières et de la barrière épidermique (voir Edelberg, 1972; Edelberg, 1993).

Evolution de l'intérêt pour l'activité électrodermale

L'activité électrodermale fut d'abord connue sous l'appellation de "modifications de la résistance électrique" (Féré, 1888) et ensuite de "réflexe psychogalvanique" (Veraguth, 1907; Gildemeister,1915). La résistance électrique de la peau avait déjà été étudiée par Vigouroux (1879), collaborateur de Charcot, lors de séances d'électrothérapie. Mais c'est Féré (1888) qui attribua aux modifications de la résistance de la peau un rôle d'indicateur externe de l'activation du système nerveux. Sa technique, qui consistait à mesurer les variations de la résistance cutanée à l'application d'un courant électrique, demeure connue sous l'appellation "d'effet Féré" et correspond aux techniques actuelles de conductance et de résistance dermale. Tarchanoff (1889), pour étudier le même phénomène, a enregistré les variations de potentiel entre deux points voisins de la surface cutanée. L'"effet Tarchanoff" correspond à la dénomination actuelle de potentiel dermal.

La découverte de l'activité électrique de la peau a suscité un fort intérêt chez les chercheurs de l'époque. Un constat unanime les réunissait: cet indice traduisait matériellement une activation psychique en rapport avec les états affectifs et l'activité intellectuelle. L'usage des galvanomètres (Peterson, 1907) pour la mesure des émotions, considérés comme de véritables "psychomètres", satisfaisait les chercheurs souhaitant disposer d'appareils permettant enfin une connaissance objective des états de conscience. La collaboration de Veraguth (1907) et de Jung en est un bon exemple. En 1907, Jung a utilisé le "Psycho-galvanische Reflex-phaenomen" de Veraguth lors d'épreuves d'association de mots afin de sonder les mécanismes de l'inconscient.

Les perspectives d'explication des processus psychiques qui en découlaient ont généré une vaste littérature scientifique sur le sujet. Dès 1932, Landis recensait déjà 550 titres. Cette profusion de travaux concernait majoritairement l'étude, chez l'homme, des relations de l'activité électrique de la peau avec le comportement. De nos jours, la recherche sur l'AED comprend des milliers de références d'intérêt très inégal, souvent en raison de la diversité des techniques utilisées. En réaction à une telle dispersion, divers auteurs tendent, d'une part à normaliser les techniques d'enregistrement et d'autre part, à adopter une nomenclature rigoureuse (Fowles et al., 1981; Blondin et al., 1990; Sequeira-Martinho, 1990).



Figure 3.1: Reconstitution schématique d'une coupe histologique de la peau, dans la région plantaire chez l'homme. (Adapté de Ebling, 1979)

L'utilisation de l'AED dans le domaine de la psychologie expérimentale et clinique a donné lieu à une terminologie complexe et variée. Ainsi, l'activité électrique de la peau a été connue, nous l'avons dit, jusqu'à la moitié du siècle, sous diverses appellations: "réflexe psychophysique galvanique", "réflexe psychogalvanique", "phénomène électro-cutané", "neuro-galvanique", "Psychogalvanische Reflex", "galvanic skin reflex" et "skin potential reflex". Cette terminologie était clairement empreinte de la notion de réflexe, caractéristique du début du siècle: "Se développant selon le type du réflexe, l'activité neuro-psychique transparait finalement au dehors sous forme d'un mouvement ou d'une réaction sécrétoire ou vaso-motrice" (Bechterew, 1913, p. 169). L'emploi généralisé de ces appellations s'est prolongé jusque dans les années soixante.

Dans un souci d'harmonisation de la terminologie en français, Bloch (1965) proposa les termes suivants: "activité électrodermale" pour désigner l'ensemble des phénomènes électriques de la peau, qu'ils soient enregistrés selon les techniques de résistance ou de potentiel; "réponse électrodermale", terme déjà introduit par Ruckmick (1933) en anglais, pour les variations phasiques de l'activité électrodermale; "électrodermographie", domaine d'étude de l'activité électrodermale et technique qui permet d'obtenir un électrodermogramme; ce dernier étant un enregistrement observable et exploitable des manifestations électriques de la peau. Diverses propositions de classification sont parues par la suite en anglais (Brown, 1967; Venables et Christie,1980; Fowles et al., 1981), en français (Blondin et al., 1990) et en portugais (Sequeira-Martinho, 1990). L'ensemble des résultats présentés dans ce travail concerne surtout des enregistrements en potentiel et plus rarement en conductance.

Recherche des mécanismes nerveux de l'AED

Un siècle après la découverte du principe technique d'enregistrement, l'activité électrodermale, demeure avec les réponses cardiovasculaires, l'indice végétatif le plus utilisé en psychophysiologie, chez l'homme (Boucsein et al., 1993). Cela s'explique en partie par la facilité avec laquelle l'AED peut être recueillie et quantifiée, et surtout par l'existence de corrélations positives avec des états subjectivement qualifiés "d'émotifs". Les facilités d'enregistrement l'ont fait préférer à d'autres réponses du système cutané telles que l'indice de sudation palmaire ou la dépendition d'eau par évaporation (Voegele et al., 1989), elles-mêmes également sous la dépendance du système nerveux végétatif.

Cependant, très peu d'études se rapportaient au contrôle nerveux de ce phénomène électrique cutané (Richter, 1927; Wang et Richter, 1928). Pourtant, les glandes sudoripares n'ayant pas d'activité rythmique autonome, l'AED constitue un indice de choix pour l'étude des mécanismes nerveux centraux des fonctions végétatives. De plus, il a été démontré que ces glandes ne sont innervées que par la branche sympathique du système nerveux végétatif (Langley, 1891; Patton, 1948; Jänig, 1985). Enfin, l'activité électrodermale ne présente pas de réafférences connues, et par conséquent n'est soumise à aucune rétroaction complexe.

L'étude des mécanismes centraux de l'AED a été développée chez différents mammifères: le rat, le chat et le singe. L'enregistrement de l'AED chez le rat n'est pas aisé et peu d'auteurs ont pu obtenir des résultats exploitables (Vernet-Maurv. 1970: Hata et al., 1981: Girardot et Koss, 1984). Yamazaki et al. (1975), dans une étude comparative incluant les mammifères cités, ont montré que le rat, le chat et les primates prosimiens produisent, en variations de potentiel, des réponses électrodermales monophasiques négatives. A l'inverse, chez les primates simiens, les variations sont monophasiques positives. Chez l'homme, les RED peuvent avoir trois formes: monophasique positive, monophasique négative ou diphasique (Wilcott, 1964). Pour des raisons essentiellement de coût, peu d'expériences ont pu être menées chez le singe: le chat demeure donc l'animal de choix. En effet, le chat permet facilement l'enregistrement de réponses électrodermales, en variations de potentiel ou de conductance, même sous anesthésie. Par ailleurs, après la stimulation du bout distal d'un nerf périphérique, les réponses en conductance (RCD) et potentiel dermal (RPD) présentent les mêmes caractéristiques de latence et d'évolution d'amplitude (Ba M'Hamed-Bennis, 1984). Les études neurophysiologiques chez le chat sont également facilitées par l'existence de données stéréotaxiques précises sur la plupart des régions du système nerveux central. Enfin, chez les carnivores, la thermorégulation est controlée par la respiration et la sudation joue donc un rôle mineur. Comme le suggèrent Jänig et al. (1983): "there is probably no thermoregulatory sweating in the cat" (p. 254) De ce fait, la sudation des coussinets plantaires du chat semble analogue à la sudation d'origine émotionnelle observée chez l'homme. Par ailleurs, divers auteurs (Adams et Hunter, 1969; Adelman et al., 1975) ont démontré que la sudation observée dans les coussinets plantaires du chat augmentait le coefficient de friction entre les coussinets de l'animal et le substrat. Chez l'homme, l'AED, liée à la sudation, peut être considérée comme un témoin des modifications périphériques liées à l'augmentation de la sensibilité cutanée, en vue de faciliter les capacités d'adhérence et de préhension des extrémités (Darrow, 1936; Edelberg, 1972; Fowles, 1986; Jänig, 1990).

L'analyse du contrôle nerveux de l'AED bénéficie également de résultats obtenus en pathologie humaine, à la suite de lésions des structures nerveuses (List et Peet, 1939; Zoccolotti et al. 1982; Tranel et Damasio, 1989; Tranel et al., 1990). L'étude des structures nerveuses commandant l'AED présente un certain intérêt car des travaux conduisent à penser que certaines caractéristiques électrodermales seraient associées à des pathologies mentales telles la schizophrénie ou la dépression (Toone et al., 1981; Öhman, 1981). A l'instar d'autres problématiques en physiologie, l'étude de modèles animaux dans ce domaine pourrait être un axe de recherche prometteur. Dans ce sens, plusieurs études récentes ayant trait à l'analyse des bases neurochimiques de la commande électrodermale ont été développées chez le chat et chez le rat (Girardot et Koss, 1984; Yamamoto et al., 1984; Yamamoto et al., 1985; Ito et al., 1988; Yamamoto et al., 1990; Koss et al., 1991).

Les résultats de l'expérimentation animale, que nous analyserons ci-dessous, peuvent être brièvement résumés de la manière suivante: il est possible de déclencher des RED par stimulation électrique de certains nerfs périphériques, des ganglions sympathiques paravertébraux, de régions délimitées de la moelle épinière, de la formation réticulée du tronc cérébral, des régions hypothalamo-limbiques et de quelques aires corticales. Toutefois, c'est la formation réticulée du mésencéphale qui joue le rôle principal dans la commande de l'AED (Bloch et Bonvallet, 1960a).

1.2 Mécanismes spinaux et ganglionnaires

La commande spinale de l'AED s'effectue par l'intermédiaire des neurones préganglionnaires sudomoteurs (Figure 3.2). Ces neurones sont distribués dans la substance grise de la moelle épinière et particulièrement dans le noyau intermédiolatéral (NIL) où leur densité est maximale (Henry et Calaresu, 1972; Chung et al., 1975; Deuschl et Illert, 1978, 1981; Rubin et Purves, 1980; Rao et Bijlani, 1980; Laskey et Polosa, 1988; Cabot, 1990). Cependant aucune recherche n'a abouti à la localisation précise des neurones spécifiquement impliqués dans le contrôle de l'AED, même si divers travaux ont permis de localiser 80 à 90% des neurones préganglionnaires innervant la peau et les glandes sudoripares dans le NIL de la moelle ipsilatérale (Oldfield et McLachlan, 1981; Jänig, 1986).

Chez le chat, les neurones sudomoteurs envoient leurs axones vers les ganglions sympathiques paravertébraux par les racines comprises entre T4 et T9 pour la commande des pattes antérieures et entre T12 et L3 pour celle des pattes postérieures (Langley, 1891, 1922; Patton, 1948; Jänig, 1986). Des techniques de stimulation et de section ont permis d'établir que le contrôle nerveux des glandes sudoripares des coussinets plantaires du chat emprunte les chaînes sympathiques latérales (Langley, 1922; Walland, 1984b, 1986; Koss et al., 1991).



Figure 3.2: Schéma simplifié des voies efférentes spinales et ganglionnaires du contrôle nerveux de l'activité électrodermale. A: Représentation frontale de la moelle épinière; B: Deux ganglions de la chaîne sympathique latérale; C: Représentation en format réduit de la figure 3.1.

1: Fibres descendantes d'origine supraspinale. Elles transmettent notamment des influences réticulaires, hypothalamiques, limbiques et néocorticales. 2: Neurone préganglionnaire localisé dans le noyau intermédiolatéral. 3: Neurone postganglionnaire. 4: Glande sudoripare.(D'après Sequeira-Martinho, 1992)

Dans les ganglions sympathiques sont localisés les neurones sudomoteurs postganglionnaires qui innervent les glandes sudoripares des coussinets plantaires du chat (Jänig et Kümmel, 1981) et les surfaces palmaires et plantaires, chez l'homme (Wallin et Fagius, 1986). L'ablation de ces ganglions entraîne d'ailleurs une disparition de l'AED (Richter et Woodruff, 1941). La transmission neurochimique dans le relais ganglionnaire est de type cholinergique avec des récepteurs nicotiniques (Langley, 1922; Lader et Montagu, 1962). La jonction ganglionnaire peut être bloquée par l'héxaméthonium ce qui confirme l'action nicotinique de l'acétylcholine (Jänig et Szulczyk, 1981). Cependant, Jänig et al. (1982) ont obtenu des résultats qui sont en faveur d'une modulation de type catécholaminergique.

Les neurones postganglionnaires manifestent habituellement une activité spontanée faible et l'activation des fibres sudomotrices postganglionnaires est accompagnée d'une inhibition des neurones vasoconstricteurs cutanés; ceci provoque donc une vasodilatation périphérique (Jänig, 1988). En outre, les réponses sudomotrices déclenchées par la stimulation préganglionnaire sont abolies par l'atropine alors que les variations du flux sanguin ne sont pas modifiées. Ces données suggèrent que les neurones postganglionnaires responsables de la vasodilatation cutanée sont distincts de ceux déclenchant la sudation, au moins dans le cas de l'innervation des coussinets plantaires du chat. La liaison synaptique entre les fibres postganglionnaires et les glandes sudoripares est de type cholinergique. L'utilisation locale d'atropine empêche en effet le déclenchement de réponses électrodermales (Lader et Montagu, 1962). Cette transmission de type cholinergique demeure un cas unique parmi les synapses des fibres postganglionnaires sympathiques. Des recherches plus récentes sont également en faveur d'une modulation de type adrénergique (Sato, 1977); l'action noradrénergique pourrait s'exercer par l'intermédiaire d'hormones circulantes (Appenzeller, 1990). En résumé, la liaison spino-ganglio-glandulaire transmet et module certainement les influences nerveuses centrales à l'origine de l'activation électrodermale.

Les neurones sudomoteurs spinaux sont sous la dépendance de contrôles suprapinaux permanents, inhibiteurs ou excitateurs (Head et Riddoch, 1917; Ridoch, 1917; Wang et Brown, 1956; Bloch et Bonvallet 1959; Bloch et Bonvallet, 1960a, 1960b; Bloch, 1965; Roy et al., 1974; Bernthal et Koss, 1978; Delerm et al., 1982). Langworthy et Richter (1930) ont montré que la simple stimulation des colonnes latérales de la moelle suffit à déclencher des RED. La stimulation de la moelle cervicale déclenche également des RED (Ito et al., 1988). Toutefois, la connaissance des influences supraspinales demeure encore incomplète.

1.3 Contrôle réticulaire

Plusieurs auteurs ont mis en évidence, chez le chat, le rôle des systèmes réticulaires dans le contrôle de l'AED (Bloch et Bonvallet, 1960a, 1960b, 1961; Wang, 1964; Bloch, 1965). Ces résultats ont été confirmés par la suite (Davison et Koss, 1975; Roy et al., 1977; Delerm et al., 1982; Roy et al., 1984) (voir Tableau 3.1). A la lumière de ces études, il est possible de délimiter deux régions avec des influences opposées sur l'AED: le système réticulaire activateur, qui s'étend du mésencéphale aux régions centrales du bulbe, et le système réticulaire inhibiteur, d'étendue beaucoup plus limitée, localisé dans les régions ventro-médianes du bulbe.

Références	Animal	Structure	Anesthésie/Curarisation	Techniques	Effets
Bloch (1965)	chat	formation réticulée du mésencéphale	chloralose et gallamine	Stimulation Electrique (S)	(+)
Bloch & Bonvallet (1960a)	chat	formation réticulée du mésencéphale	nembutal, gallamine	S	(+)
Bloch & Bonvallet (1960b)	chat	formation réticulée bulbaire ventromédiane	chloralose, gallamine	S	(-)
Davison & Koss (1975)	chat	formation réticulée ventrolatérale	chloralose, gallamine	S	(+)
Delerm et al. (1982)	chaton	formation réticulée du mésencéphale	chloralose	S	(+)
		formation réticulée bulbaire ventromédiane	chioralose	S	(-)
Girardot & Koss (1984)	rat	tegmentum réticulaire ventral	pentobarbital sodique et hydrate de chloral	S	(+)
Glasser et al. (1964)	chat	formation réticulée pontique et bulbaire	éther	sections diverses: mésencéphale	(-) ou (+)
Langworthy & Richter (1930)	chat	noyaux vestibulaires, faisceaux rubrospinaux	éther .	S S	(+) (+)
McAllen (1986)	chat	bulbe ventral	chloralose	Stimulation chimique: acide homocystéique	(+)

Tableau 3-1: Résumé des principaux résultats concernant le contrôle de l'activité électrodermale (AED) par les structures du tronc cérébral chez l'animal. Les effets sur l'AED sont : excitateurs (+), inhibiteurs (-) ou absents (=). 6-OHDA: 6-hydroxydopamine.

Roy et al. (1974)	chat	formation réticulée bulbaire ventromédiane	chloralose, flutohane ou nembutal, gallamine	S	(-)
Roy et al. (1977)	chat	formation réticulée du mésencéphale	préparation chronique	S	(+)
Sonoda et al. (1986)	chat	substance périaqueducale noyau du raphé	, uréthane et chloralose	S	(-)
Wang & Brown (1956)	chat	formation réticulée bulbaire ventromédiane	uréthane, chloralose et décérébration	refroidissement ou injection locale de xylocaïne	(-)
Wang (1958)	chat	formation réticulée bulbaire ventromédiane	uréthane, chloralose	Stimulation chimique: sulfate de strychnine	(-)
Yamamoto et al. (1985)	rat	4ème ventricule	préparation chronique	Stimulation auditive après injection ventriculaire de 6-OHDA	(-)
Yamamoto et al. (1990)	chat	voies dopaminergiques ascendantes	préparation chronique	Stimulation auditive après lésion chimique locale (6-OHDA)	(=)
		voies noradrénergiques ascendantes	préparation chronique	Stimulation auditive après lésion chimique locale (6-OHDA)	(-)
Yokota et al. (1963)	chat	formation réticulée bulbaire ventromédiane	non anesthésié, gallamine	S	(-)

Effets excitateurs

Bloch et Bonvallet (1960a) et Bloch (1965) ont pu établir, par exploration stéréotaxique du tronc cérébral, une cartographie des régions à partir desquelles les RED pouvaient être évoquées avec de faibles intensités de stimulation. Ils ont aussi démontré que, en réponse à des stimulations réticulaires d'intensité modérée, les RED étaient accompagnées d'un éveil cortical, d'une hausse de pression artérielle et d'une augmentation de l'amplitude des réflexes monosynaptiques somatiques. Les régions explorées délimitent la configuration de la formation réticulaire activatrice (régions bulbaire, pontique et mésencéphalique) ainsi que les formations hypothalamiques postéro-latérales. Chez le rat, Girardot et Koss (1984) ont également obtenu des RED d'amplitude maximale en stimulant le tegmentum réticulaire ventral, région adjacente à l'hypothalamus postérieur. De plus, McAllen (1986) a pu déclencher des RED par une stimulation sélective de corps cellulaires de la région ventrale du bulbe (microinjections d'acide homocystéique). Le contrôle réticulaire de l'AED apparaît tôt au cours de l'ontogénèse car il est possible d'évoquer, chez le chaton âgé de quelques heures, des RED par stimulation du tegmentum central du mésencéphale (Delerm et al., 1982). Des RED peuvent être évoquées aussi bien chez l'animal à encéphale intact que chez des préparations ayant subi des transections du tronc cérébral, rostrales au système réticulaire. Chez des préparations spinales, les RED enregistrées sur les coussinets des quatre pattes deviennent asynchrones et de faible amplitude; les seuils de déclenchement des RED par stimulation cutanée, devenus variables, augmentent considérablement (Bloch et Bonvallet, 1960a; Ladpli, 1962). Ces résultats permettent de supposer que c'est le système réticulaire qui agit comme le "pace-maker" des neurones spinaux et synchronise les efférences électrodermales.

Bloch et Bonvallet (1960a) et Bloch (1965) avaient démontré que les réponses en potentiel dermal, déclenchées par stimulation réticulaire, étaient des indices des activations réticulaires et du système réticulo-cortical, tel qu'il avait été proposé par Lindsley (1951). Dans ce contexte, les seuils de déclenchement de l'AED ont été étudiés en fonction des stades de vigilance (Roy et al., 1977). Les résultats montrent une hausse progressive des seuils de déclenchement des RED et par conséquent de l'excitabilité du système reticulo-cortical, du comportement attentif au sommeil profond. Ces données sont donc en accord avec la théorie de l'activation de Lindsley (1951). Le fait que des RED puissent être déclenchées sans éveil électroencéphalographique ou comportemental est à rapprocher du phénomène

de subception, mis en évidence par Lazarus et McCleary (1951). Ainsi, la production de RED demeure un indice de la discrimination de deux stimulus lorsque le sujet n'a pas les ressources conscientes pour le faire. Par exemple, des patients atteints de prosopagnosie, c'est-à-dire incapables de reconnaître des visages, présentent des RED de caractéristiques différentes en présence de visages familiers ou inconnus (Tranel et al., 1985; Tranel et Damasio, 1985). La participation de la formation réticulée activatrice peut donc être envisagée dans l'expression végétative de la perception subliminaire.

Effets inhibiteurs

Wang et Brown (1956) ont montré, chez le chat préalablement décérébré et anesthésié, que l'élimination des structures bulbaires par injection de xylocaïne au niveau de l'obex ou par refroidissement local induisait un abaissement important des seuils des RED déclenchées par des stimulations nociceptives. Les mêmes auteurs ont également montré, sur le chat anesthésié, que les RED déclenchées par stimulation d'un nerf cutané étaient inhibées par la stimulation simultanée des structures réticulaires ventro-médianes du bulbe. La stimulation des mêmes régions du bulbe inhibe massivement les RED évoquées par stimulation intraréticulaire (Bloch et Bonvallet, 1960b; Yokota et al., 1963b; Glasser et al., 1964; Bloch, 1965). Roy et al. (1974) ont localisé, chez le chat, les points appartenant au système inhibiteur bulbaire dans la partie postérieure du noyau gigantocellulaire, dans le noyau réticulaire paramédian et dans la partie rostrale du noyau réticulaire ventral.

Chez le chat anesthésié, après le déclenchement de RED de grande amplitude, par stimulation sensorielle (Wang et Hind, 1959) ou mésencéphalique (Bloch et Bonvallet, 1960b; Bloch, 1965), apparaît une période réfractaire d'environ 40 secondes. Au cours de cette période, les mêmes stimulations ne déclenchent que des RED de plus faible amplitude. Bloch et Bonvallet (1961) et Bloch (1965) concluent que cette inhibition est due à la mise en jeu du système bulbaire inhibiteur car la stimulation de la formation réticulée bulbaire est suivie d'une période réfractaire similaire, laquelle est supprimée par la novocaïnisation de l'aire bulbaire ventromédiane. Chez le chat, ce mécanisme inhibiteur est présent dès la naissance (Delerm et al., 1982). L'inhibition complète des RED peut être montrée sous anesthésie légère (par exemple, fluothane à 0.5%). Lorsque l'anesthésie est temporairement supprimée, l'inhibition des RED diminue ou disparaît rapidement (Roy et al., 1974). Il est donc probable que chez les animaux non-anesthésiés le mécanisme d'inhibition bulbaire soit sous l'influence excitatrice de centres plus haut placés, notamment du système activateur mésencéphalique (Mandel et Bach, 1957; Bloch et Bonvallet, 1960b).

Chez les animaux faiblement anesthésiés, l'inhibition des RED est accompagnée d'un éveil cortical, comme le montre la désynchronisation de l'EEG (Roy et al., 1974). Ce résultat permet d'exclure une inhibition des RED résultant d'une action directe de la formation réticulaire bulbaire sur le système activateur mésencéphalique. Il est vraisemblable que les influx inhibiteurs exercent leurs effets sur les neurones sudomoteurs spinaux (Roy et Bloch, 1968). Lors de certaines expériences, un rebond post-inhibiteur (RED de plus grande amplitude) peut être enregistré après la stimulation bulbaire. Yokota et al. (1963b) ont suggéré que ce rebond post-inhibiteur serait dû à l'influence des potentiels post-synaptiques inhibiteurs, déclenchés par la stimulation bulbaire, sur les neurones sudomoteurs.

D'autres structures du tronc cérébral, pour la plupart étroitement associées à la formation réticulée, influencent l'AED. Ainsi, Sonoda et al. (1986) ont mis en évidence une inhibition de l'AED par stimulation de la substance périaqueducale. Par ailleurs, la lésion chimique (6-hydroxydopamine) du faisceau noradrénergique dorsal ascendant, dans la région périaqueducale du pont, supprime le déclenchement de RED en réponse à des stimulus auditifs chez le chat (Yamamoto et al., 1990). Ces auteurs avaient déjà obtenu un résultat similaire chez le rat, après injection de la même substance dans le quatrième ventricule (Yamamoto et al., 1985). En ce qui concerne le cervelet, Wang et Brown (1956) suggèrent que, chez le chat anesthésié, le lobe antérieur exerce des effets inhibiteurs sur des RED déclenchées par la stimulation de nerfs périphériques. Cependant, la stimulation directe du cervelet ou son ablation n'entraînent pas d'effets sur les RED (Foà et Peserico, 1923; Wang, 1958). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par la complexité des influences ascendantes et descendantes mettant en jeu les structures réticulaires.

Intégration spinale des influences réticulaires

Les fibres réticulospinales prennent leur origine dans les structures réticulaires du mésencéphale, du pont et du bulbe (Torvik et Brodal, 1957; Nyberg-Hansen, 1965; Nieuwenhuys et al., 1988). Les fibres originaires du niveau mésencéphalique proviennent majoritairement des régions latérales par rapport à la substance grise périaqueducale et descendent par les cordons latéraux et ventraux de la moelle épinière. Les neurones réticulospinaux pontiques envoient bilatéralement des fibres par les cordons ventro- et dorsolatéraux. A partir du bulbe, les neurones du noyau réticulaire gigantocellulaire projettent, par les cordons ipsi- et contralatéraux

ventraux, vers les couches VI-VII de Rexed et la région intermédiolatérale de la moelle (Matsuyma et al., 1988). Les projections du noyau réticulaire magnocellulaire atteignent les couches V-VII par l'intermédiaire des cordons ipsilatéraux dorsolatéraux et ventrolatéraux (Basbaum et al., 1978; Holstege et Kuypers, 1987).

Il est probable que les noyaux réticulaires établissent des connexions monosynaptiques avec les neurones préganglionnaires; ce type de connexions a pu être démontré pour des projections bulbaires originaires des noyaux du raphé (Bacon et al., 1990). Des fibres bulbospinales projettent aussi vers des groupes de motoneurones somatiques (Kuypers, 1981; Holstege et Kuypers, 1987). Chez l'homme, à partir de cas cliniques de sections spinales cervicales et thoraciques, Nathan et Smith (1987) localisent les fibres sudomotrices dans le prolongement latéral du noyau intermédiolatéral. Les fibres réticulaires inhibitrices, d'origine bulbaire, viendraient converger avec les fibres excitatrices, d'origine pontique et mésencéphalique, sur les neurones préganglionnaires sudomoteurs spinaux. L'AED résulterait de l'équilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices (Roy et Bloch, 1968; Roy et al., 1974).

En conclusion, l'ensemble des données que nous venons d'exposer permettent de conclure que l'AED est un indicateur fiable des activations réticulaires; en outre, la formation réticulée est elle-même sous l'influence des structures hypothalamolimbiques et corticales.

1.4 Contrôle hypothalamo-limbique

Etant donné les connexions complexes et nombreuses entre l'hypothalamus et le système limbique, il nous paraît pertinent de présenter ceux-ci dans le même paragraphe.

Hypothalamus

Dès 1909, Karplus et Kreidl ont démontré, chez le chat, que la stimulation du tuber cinereum (portion de l'hypothalamus médian) permettait de déclencher diverses réactions végétatives, notamment des hausses de pression artérielle et une sudation abondante au niveau des coussinets plantaires. Ultérieurement, d'autres recherches ont démontré la participation de l'hypothalamus dans le contrôle de l'activité électrodermale (Wang et Richter, 1928; Hasama, 1929). Chez le chat également, Magoun et al. (1938) ont pu déclencher la sudation au niveau des pattes par stimulation thermique des régions préoptiques et supra-optiques de l'hypothalamus.

54

Les premières données sur l'AED furent d'ailleurs interprétées dans le cadre du rôle thermorégulateur de l'hypothalamus. Nous analyserons successivement le rôle des régions hypothalamiques antérieures, médianes et postérieures (voir le Tableau 3.2).

D'après Katsumi (1955), la stimulation des noyaux antérieurs de l'hypothalamus inhiberait les RED. A l'inverse, la lésion de ces noyaux faciliterait les RED, déclenchées par voie réflexe. Les effets inhibiteurs ainsi décrits n'ont pas reçu de confirmation expérimentale dans les recherches ultérieures. Au contraire, chez le chat, Bloch et Bonvallet (1960a) ont déclenché des RED avec des stimulations modérées de l'aire hypothalamique périventriculaire antérieure. Yokota et al. (1963b), Celesia et Wang (1964) et Davison et Koss (1975) ont également pu évoquer des RED en stimulant divers noyaux de l'hypothalamus antérieur. Bloch (1965) a obtenu des RED par stimulation des aires antérieures et postéro-latérales de l'hypothalamus avec des seuils d'intensité comparables à ceux des stimulations réticulaires. Cependant, chez le rat, Girardot et Koss (1984) rapportent que seuls quelques points de l'hypothalamus antérieur déclenchent des RED. Chez l'homme, les rares données cliniques ne permettent pas d'attribuer clairement à l'hypothalamus antérieur un rôle excitateur ou inhibiteur dans le contrôle de l'AED (Bartfai et al., 1987; Cannon et al., 1988; Schnur et al., 1989).

Wang et Richter (1928) furent les premiers à démontrer, chez le chat, l'influence excitatrice de l'hypothalamus médian sur le contrôle de l'AED. Ces résultats devaient être reproduits ultérieurement (Langworthy et Richter, 1930; Wang et Lu, 1930; Fujimori et al., 1953; Katsumi, 1955; Celesia et Wang, 1964).

En ce qui concerne l'hypothalamus postérieur, Katsumi (1955) conclut que la stimulation de cette région facilite le déclenchement de RED, évoquées de manière réflexe. La lésion de la même région entraîne une baisse de l'amplitude des réponses spontanées ou évoquées par des stimulations cutanées, visuelles ou auditives. Les sites les plus réactifs pour le déclenchement de RED sont localisés dans les régions postéro-latérales (Bloch, 1965), près du bord rostral de l'hypothalamus postérieur (Davison et Koss, 1975). Chez le rat, Girardot et Koss (1984), Walland (1986) et Koss et Hey (1988) ont retrouvé des résultats similaires.

Les résultats obtenus par stimulation ou lésion de l'hypothalamus antérieur, médian et postérieur montrent le rôle excitateur de ces régions sur l'AED. Dans les études classiques sur la thermorégulation (Magoun et al., 1938), la sudation était déclenchée par la stimulation thermique des aires optiques et préoptiques. Wang défendait en outre la "*predominance of the anterior hypothalamus as an excitatory sweat center*" (Wang, 1964, p. 104). Cependant, l'analyse détaillée du travail de Wang révèle quelques imprécisions méthodologiques, par exemple dans la définition des préparations hypothalamiques, "The amount of neural tissue removed from the dorsal thalamus varies from one operation to another "(p. 21). Les résultats de Katsumi (1955) qui montreraient des effets inhibiteurs à partir de l'hypothalamus antérieur, suggèrent la nécessité d'expérimentations complémentaires en vue d'éclaircir le rôle exact de cette région hypothalamique.

L'analyse qui vient d'être présentée incite à discuter trois points. Tout d'abord, à la suite des travaux effectués par la plupart des auteurs, nous avons présenté les différents résultats selon la division classique en trois régions hypothalamiques; cette division ne nous semble pas assez précise et dans les futures recherches chez l'animal, il serait souhaitable qu'une exploration stéréotaxique de l'hypothalamus, noyau par noyau, soit entreprise. En second lieu, il est bien connu que divers faisceaux ascendants et descendants (par exemple les faisceaux mésolimbiques) traversent l'hypothalamus. Par conséquent, les prochains travaux devraient utiliser des techniques neurochimiques pouvant stimuler spécifiquement le soma des neurones et épargner les fibres de passage. Enfin, si l'on considère la remarque précédente et les projections hypothalamiques vers les formations réticulées, il apparaît difficile d'évaluer avec précision les rôles respectifs de l'hypothalamus et de la réticulée dans le contrôle de l'AED. Les fibres hypothalamoréticulaires sont connues depuis Ramon y Cajal (1909); l'existence de telles fibres a été amplement confirmée chez le chat (Beattie et al., 1930; Holstege, 1987) et chez le rat (Sofroniew et Schrell, 1980; Luiten et al., 1985). Les études électrophysiologiques montrent également des relations étroites entre les neurones hypothalamiques et mésencéphaliques (Edinger et al., 1977). Néanmoins, il est possible d'envisager une liaison directe hypothalamo-spinale dans le contrôle de l'AED. En effet, des données récentes, obtenues chez le rat, le chat et le singe, montrent que les fibres originaires de divers novaux hypothalamiques (supraoptique, paraventriculaire et aires hypothalamiques dorsale, postérieure et latérale) atteignent directement le noyau intermédiolatéral spinal (Saper et al., 1976; Cechetto et Saper, 1988; Hosoya et al., 1991).

En conclusion, divers arguments neuroanatomiques et électrophysiologiques sont en faveur d'une participation de l'hypothalamus au contrôle de l'AED, soit par l'intermédiaire de relais neuroniques dans le tronc cérébral, soit par un contrôle direct au niveau spinal. En ce qui concerne l'AED, Bloch et Bonvallet (1960a) défendent l'idée d'un continuum fonctionnel englobant l'hypothalamus postérieur et la formation réticulée mésencéphalique, région classiquement identifiée au système réticulaire activateur. Les travaux présentés précédemment sont en faveur d'une telle position théorique.

Système limbique

Ward (1948) et Showers et Crosby (1958) démontrèrent les premiers la participation du gyrus cingulaire au contrôle de la sudation, chez le chat et le singe. Les recherches ultérieures se sont focalisées sur la commande de la sudation et de l'AED par trois régions limbiques: l'hippocampe, l'amygdale et le cortex limbique.

Les résultats concernant l'hipoccampe sont contradictoires. Yokota et al. (1963a) ont pu obtenir, chez des chats curarisés non anesthésiés, une inhibition de l'amplitude des RED par stimulation de l'hippocampe. Selon Pribram et McGuiness (1975), des singes après une hippocampectomie manifestent une baisse de l'habituation des RCD. L'habituation de l'AED est classiquement reconnue comme la conséquence de la mise en oeuvre de mécanismes inhibiteurs centraux; une baisse de la vitesse d'habituation traduirait une moindre influence de ces mécanismes. L'hippocampe aurait donc un rôle inhibiteur sur l'activité électrodermale. Pourtant Bagshaw et al. (1965) ont trouvé, également chez le singe, que des lésions bilatérales de l'hippocampe influencent peu les réponses électrodermales. Chez l'homme, des lésions de l'hippocampe n'affectent pas les RCD (Tranel et al., 1990). Dans une étude récente chez des patients schizophrènes à l'aide de la tomographie par émission de positons, Hazlett et al. (1993) concluent que l'hippocampe a, contrairement aux attentes, un rôle excitateur sur les RCD.

A l'inverse de l'hippocampe, l'amygdale est généralement considérée comme avant un rôle excitateur sur l'activité électrodermale. Chez des chats non anesthésiés, la stimulation avec de fortes intensités entraîne une hausse de l'amplitude des RPD (Yokota et al., 1963a). De même, chez des chats légèrement anesthésiés, Lang et al. (1964) ont provoqué des RPD par stimulation du noyau de l'amygdale en appliquant des intensités faibles; la stimulation de la partie basolatérale du même noyau déclenchant des RPD de durée et latence plus longues. De plus, la stimulation avec des intensités croissantes évoque des décharges nerveuses dans le noyau de l'amygdale et aussi des variations du niveau de base du potentiel dermal. Ces auteurs suggèrent que les variations de potentiel dermal sont déclenchées par l'intermédiaire de l'activation réticulaire (Lang et al., 1964). Une telle conclusion est en accord avec les connaissances actuelles sur les projections descendantes de l'amygdale vers la formation réticulée (Hopkins et Holstege, 1978; voir Loewy, 1990) et sur le contrôle classique de l'AED par cette structure. Chez le singe, Bagshaw et al. (1965) constatent que l'amygdalectomie diminue la fréquence des RED en dessous du niveau atteint par les animaux témoins les moins réactifs. De même, Bagshaw et

Coppock (1968) trouve que les réponses électrodermales sont abolies par une amygdalectomie bilatérale. Ces résultats sont en accord avec les données classiques selon lesquelles une amygdalectomie bilatérale induit un comportement d'apathie chez l'animal. Chez l'homme, Dallakyan et al. (1970) ont montré que la destruction de l'amygdale et des parties médio-basales du lobe temporal avaient un effet inhibiteur sur la production de RCD. Raine et al. (1991), à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, ont constaté qu'un plus grand nombre de RCD, produites par des stimulus d'orientation, était significativement associé avec un plus grand volume cortical d'activation comprenant les régions du cortex temporal et de l'amygdale. Cependant, Tranel et Damasio (1989) et Tranel et al. (1990) ont constaté que les patients "whose entire amygdaloid complex had been destroyed bilaterally" (p. 381) ou montrant une "bilateral mineralization of the amygdala, possibly including the amygdala-hippocampal transition area" (p. 350) pouvaient produire normalement des RCD. Ces études confirment les résultats obtenus par Lee et al. (1988) mais ne sont pas en faveur d'une influence excitatrice de l'amygdale sur l'AED. De plus, des études, menées chez des schizophrènes, ne confirmeraient que partiellement le rôle excitateur de l'amygdale (Raine et Lencz, 1993).

La preuve de la participation directe du cortex limbique dans le déclenchement de RPD a été apportée par des études de stimulation de la surface du cortex (Isamat, 1961). Cette recherche a permis de conclure que les RPD sont facilement déclenchées par la stimulation du cortex limbique antérieur, autour et en dessous du corps calleux et dans les aires corticales infralimbiques. Cependant, Kimble et al. (1965), chez le singe, ont trouvé que l'ablation partielle du cortex cingulaire antérieur et du cortex frontal médian n'a pas d'effets sur l'AED spontanée. Chez le chat, une ablation de la région antérieure du cortex limbique ne modifie pas l'AED spontanée (Wilcott, 1967).

Au total, l'identification des effets spécifiques d'origine limbique demeure problématique dans la mesure où les lésions pratiquées atteignent souvent des régions voisines, non limbiques.

Des études neuroanatomiques récentes permettent d'envisager que les influences d'origine limbique soient transmises aux neurones préganglionnaires, soit par des relais hypothalamiques (Price et Amaral, 1981), soit par l'intermédiaire de structures réticulaires (Hopkins et Holstege, 1978; Loewy, 1990), soit enfin par des projections directes (Mizuno et al., 1985; Sandrew et al., 1986). Les structures limbiques ont une grande variété d'afférences et d'efférences et ont été impliquées dans de nombreuses réponses faisant partie de l'expression végétative des émotions. Les relations étroites des régions limbiques avec le cortex cérébral (orbitaire,

insulaire et frontal) et la complexité des connexions descendantes (Loewy, 1990) suggèrent que les influences limbiques sur l'AED sont intégrées dans un contrôle d'origine corticale.

1.5 Contrôle cortical

Les travaux sur le rôle du cortex dans le contrôle des glandes sudoripares remontent au début de ce siècle (Bechterew, 1905; Winkler, 1908). Ceux utilisant des enregistrements directs d'AED sont apparus dans les années vingt (Foà et Peserico, 1923; Dennig, 1924). Cependant, la plupart des résultats de cette période, obtenus en majeure partie chez l'animal, doivent être discutés d'un point de vue méthodologique. Prenons comme exemple les techniques de stimulation électrique: en premier lieu, la localisation des points stimulés est insuffisamment précise; en second lieu, l'utilisation de stimulations de forte intensité favorise des décharges de type épileptique et la diffusion du courant vers les structures sous-corticales ainsi que vers des éléments non nerveux comme les méninges (Bard, 1929). Les études ultérieures ont montré que la stimulation des vaisseaux sanguins de la surface corticale pouvait également déclencher des RED (Wilcott, 1969). Enfin, l'emploi de divers types d'anesthésiques dont les effets sont connus pour modifier l'activité corticale rend parfois délicate l'interprétation des résultats et peut expliquer des différences souvent observées entre les expériences et même à l'intérieur de la même étude. A partir des années trente, une approche plus rigoureuse a été développée dans l'étude du déclenchement des réponses végétatives à partir du cortex (Hoff et Green, 1936; Kaada, 1951). Ceci concernait surtout les indices cardiovasculaires (voir Delgado, 1960); malheureusement, les travaux portant sur l'AED n'ont pas bénéficié d'améliorations méthodologiques similaires (voir Wang, 1964).

Les recherches ayant trait au contrôle cortical de l'AED portent en majorité sur le rôle des lobes frontaux. Il est bien établi que l'aire située autour du sillon crucié (aire pericruciée), est à l'origine des programmes moteurs somatiques qui commandent l'exécution de mouvements précis. Darrow (1937) a développé l'idée d'une association étroite entre les activités motrices et sécrétrices des extrémités des membres. Dans cette hypothèse, la sudation palmaire est considérée comme un facteur de protection de la peau qui augmenterait l'efficacité de préhension. Dans ce Tableau 3-2 : Résumé des principaux résultats concernant le contrôle cortical et hypothalamo- limbique de l'activité électrodermale (AED) chez l'animal. Les effets sur l'AED sont : excitateurs (+), inhibiteurs (-) ou absents (=). (D'après Sequeira et Roy, 1993).

References	Animal	Structure	Anaesthesia	Techniques	Effects
Hypothalamus					
Bloch (1965)	cat	anterior and posterior hypothalamus	curarized, non-anaesthetized	electrical stimulation (S)	(+)
Bloch & Bonvallet (1960)	cat	anterior hypothalamus	non-anaesthetized	S	(+)
Celesia & Wang (1964)	cat	anterior and medial hypothalamus	chloralose and urethane	S	(+)
Davison & Koss (1975)	cat	anterior and posterior hypothalamus	chloralose	S	(+)
Fujimori et al.(1953)	cat	medial hypothalamus	non-anaesthetized	S	(+)
Girardot & Koss (1984)	rat	posterior hypothalamus	pentobarbital or chloral hydrate	S	(+)
		anterior hypothalamus	emoral hydrad	S	(=)
Katsumi (1955)	cat	posterior hypothalamus	non-anaesthetized	S	(+)
				lesion	(-)
		anterior hypothalamus	non-anaestneuzed	lesion	(+) (+)
Koss & Hey (1988)	cat	posterior hypothalamus	pentobarbital	S	(+)
Langworthy & Richter (1930)	cat	medial hypothalamus	ether	S	(+)
Walland (1986)	cat	posterior hypothalamus	chloralose or ketamine		(+)
Wang & Richter (1928)	cat	medial hypothalamus	urethane	S	(+)
Wang and Lu (1930)	cat	medial hypothalamus	ether	S	(+)
Yokota et al. (1963)	cat	anterior hypothalamus	curarized, non-anaesthetized	S	(+)
Limbic System					
Bagshaw et al. (1965)	monkey	amygdala hippocampus	chronic monkey	ablation ablation	(•) (=)
Bagshaw & Benzies (1968)	monkey	amygdala	chronic monkey	ablation	(=)
Bagshaw & Coppock (1968)	monkey	amygdala	chronic monkey	Ablation	(•)

Tableau 3-2 (cont.)

Isamat (1961)	cat	anterior an inferior limbic cortex	chloralose and urethane	S	(+)
Kimble et al. (1965)	monkey	cingulate cortex	chronic monkey	ablation	(-)
Lang et al. (1964)	cat	amygdaloid nucleus	methohexitone	S	(+)
Wang & Lu (1930)	cat	orbitary gyrus	ether or chloralose	:S	(+)
Wilcott (1967)	cat	anterior limbic region	chronic cat	ablation	(=)
Yokota et al. (1963)	cat	amygdala fornix, hipoccampus	curarized non-anaesthetized	S S	(+) (-)
Other Subcortical Structures					
Bloch (1965)	cat	thalamus basal ganglia septum	curarized non-anaesthetized	S S S	(=) (=) (=)
Freeman & Krasno (1940)	cat	caudate nucleus	pentobarbital	S	(-)
Wang (1964)	cat	thalamus	chloralose or urethane	S	(+)
Wang & Brown (1956)	cat	cerebellum caudate nucleus	chloralose or urethane	S S	(-) (-)
Neocortex ·					
Bagshaw et al. (1965)	monkey	lateral prefrontal cortex	chronic monkey	lesion	(-)
Isamat (1961)	cat	anterior medial cortex	chloralose and urethane	S	
Langworthy & Richter (1930)	cat	premotor area	decerebrated	S	(+)
Schwartz (1937)	cat	premotor area	non-anaesthetized	lesion	(-)
Sequeira-Martinho et al. (1986)) cat	areas 4,3,2,1,5,7	curarized, non-anaesthetized	S	(+)
Spiegel & Hunsicker (1936)	cat	frontal and sygmoid gyri	ether	S	(+)
Wang & Brown (1956)	cat	anterior sigmoid gyrus	chloralose or urethane		(-)
Wang & Lu (1930)	cat	sigmoid gyrus	ether or urethane	S	(+)

tableau 3-2 (cont.)						
Wang & Mok (1931)	cat	motor cortex	ether or urethane	S	(+)	
Wilcott (1967)	cat	pericruciate area	chronic cat	ablation	(+)	
Wilcott (1969)	cat	premotor area	chronic cat	S	(+)	
Wilcott & Bradley (1970)	cat .	premotor area	chronic cat	S	(-)	
Wilcott & Hoel (1973)	cat	anterior sigmoid gyrus	chronic cat	S	(+)	

cadre théorique, l'intérêt pour l'exploration du cortex frontal dans le contrôle de l'AED s'est développé dans les années soixante lorsque Luria (1966) a émis l'idée, confirmée par des données cliniques, selon laquelle les lobes frontaux auraient un rôle facilitateur dans la réaction d'orientation. Ces études permettent de penser que les lobes frontaux ont une influence excitatrice dans le contrôle des réponses végétatives; les cortex orbitaire, insulaire et préfrontal seraient les principales régions concernées (Cechetto et Saper, 1990). Cependant, les données sur l'implication des lobes frontaux dans le contrôle du système électrodermal demeurent contradictoires.

Des effets excitateurs sur l'AED ont été décrits dans de nombreuses études chez le chat (Langworthy et Richter, 1930; Wang et Lu, 1930; Wang et Mok, 1931; Spiegel et Hunsicker, 1936; Schwartz, 1937; Fujimori et al., 1953; Wilcott, 1969) et chez le singe (Fulton, 1949). Chez le singe, Bagshaw et al. (1965) ont, en outre, obtenu des baisses des RCD spontanées après des lésions du cortex préfrontal latéral. Grueninger et al. (1965) ont même trouvé que des stimulus d'orientation ne déclenchaient plus de réponses, après l'ablation bilatérale du cortex préfrontal dorsolatéral. Chez un groupe de patients présentant des lésions frontales, Luria et Homskaya (1970) ont décrit une diminution des RCD en réponse à des stimulus d'orientation auditifs, par comparaison avec des groupes de patients non-lésés. Naitoh (1972) a observé que des lésions du cortex frontal diminuent la fréquence des réponses électrodermales en résistance; au contraire, la stimulation du cortex frontal cingulaire antérieur déclenche des réponses. Raine et al. (1991), utilisant l'imagerie par résonance magnétique chez des sujets humains normaux, ont trouvé une relation significative entre l'étendue des aires préfrontales actives (droite et gauche) et le nombre de RCD. L'ensemble de ces études est nettement en faveur d'une influence excitatrice des lobes frontaux sur l'AED.

A l'inverse, d'autres auteurs rapportent des influences frontales inhibitrices. En effet, chez le rat anesthésié, la stimulation du cortex frontal diminuerait
l'amplitude des RED, déclenchées par des stimulus auditifs (Wilcott et Bradley, 1970) ou par stimulation d'un nerf cutané (Wang et Brown, 1956). Wilcott (1967), contrairement à Schwartz (1937), a obtenu une hausse de l'amplitude des RED après ablation des aires prémotrices et sensorimotrices chez une préparation chronique. Les rares données obtenues chez l'homme montreraient que l'ablation des aires frontales entraîne une hausse de la sudation ou de l'AED, surtout du côté contralatéral (Guttman et List, 1928; voir Darrow, 1937). Sourek (1965), après ablation des régions médianes et inférieures du lobe frontal, a observé "a contralateral increase in SPRs caused by the loss of inhibitory influences of the removed parts of the brain hemisphere" (p. 62). Ces résultats seraient donc en faveur d'un contrôle inhibiteur contralatéral d'origine frontale.

Un troisième groupe de chercheurs n'a pu obtenir de modifications électrodermales après d'importantes lésions corticales. Chez le singe, Kimble et al. (1965) n'ont pu constater de perturbations des RCD suite à des lésions du cortex frontal médian (ces lésions incluent le cortex cingulaire antérieur). Chez l'homme, aucune variation significative de l'AED n'a été trouvée, après lobotomie préfrontale (Shimizu et al., 1948; Ashby et Basset, 1950). Elithorn et al. (1954), après une lobotomie frontale unilatérale, n'ont pu conclure à un effet excitateur ou inhibiteur des lobes frontaux sur l'AED. Enfin, Damasio et al. (1993) décrivent, chez des patients présentant des lésions bilatérales des cortex orbitaire et frontal médian inférieur, une production normale de RCD en réponse à des stimulus d'orientation.

En ce qui concerne les aires non-frontales, divers auteurs ont rapporté, chez le chat, des effets excitateurs obtenus par stimulation du cortex crucié postérieur ainsi que des aires antérieures suprasylviennes (Wang et Lu, 1930; Wang et Mok, 1931; Spiegel et Hunsicker, 1936). Cependant, peu de points de stimulation ont été explorés et l'extension des aires stimulées est habituellement décrite avec peu de précision, par exemple, "two areas adjacent to the motor cortex" (Langworthy et Richter, 1930, p. 192). Chez l'homme, la destruction de la région médiobasale du lobe temporal (incluant l'amygdale) diminue les RCD (Dallakyan et al., 1970). Raine et al. (1991) concluent que le cortex temporal gauche (incluant l'amygdale) participe à la médiation des RCD déclenchées par des stimulus d'orientation.

Au total, le cortex cérébral exercerait à la fois des effets inhibiteurs et excitateurs sur l'AED. Les études concernant des lésions chroniques chez l'animal (Wilcott, 1967) ou des lésions chez l'homme (Sourek, 1965) ont conclu à la perte d'un mécanisme inhibiteur. Un tel mécanisme pourrait correspondre à la suppression des effets inhibiteurs toniques d'origine corticale s'exerçant sur la formation réticulée. Ces effets cortico-réticulaires, démontrés d'abord dans le domaine de la

motricité par Hugelin et Bonvallet (1957), ont été généralisés au domaine végétatif (Bloch et Bonvallet, 1959). En outre, les résultats, déjà présentés, sur le rôle excitateur du cortex cérébral, sont en faveur de l'existence d'une influence excitatrice de type phasique.

Cependant, quelques problèmes méthodologiques demeurent. D'abord, les stimulations corticales sont souvent appliquées après des lésions sous-corticales aux étendues incontrôlées (Spiegel et Hunsicker, 1936). Ensuite, certaines études, conduites chez des animaux non curarisés, permettent l'enregistrement de RED dont on ne peut exclure qu'elles soient contaminées par des afférences provoquées par l'activité musculaire périphérique (Bloch et al., 1965). Enfin, les observations basées sur les effets des lésions manquent habituellement de précision et concernent souvent plusieurs structures à la fois; de ce fait il devient difficile d'attribuer des influences spécifiques à une structure (par exemple le cortex temporal ou l'amygdale) ou à une région corticale (le cortex préfrontal médian ou dorsolatéral).

1.6 Quelles régions corticales explorer ?

Comme nous l'avons indiqué plus haut, divers auteurs (Darrow, 1937; Edelberg, 1972; Jänig, 1990) attribuent à l'AED un rôle d'indicateur des modifications cutanées augmentant l'acuité tactile lors de l'exécution de mouvements précis. Or le faisceau pyramidal est la principale voie nerveuse impliquée dans le contrôle moteur fin des extrémités et, comme nous l'avons déjà noté, il est connu que la stimulation de ce faisceau peut déclencher des réponses végétatives dont des RED. De plus, on peut rappeler que, chez le chat, la presque totalité des fibres pyramidales prend origine dans les aires péricruciées (Armand et Kuypers, 1980; Nudo et Masterton, 1990). Ces aires correspondent, chez l'homme, aux régions précentrale (aire motrice 4 et aire motrice supplémentaire 6) et postcentrale (aires somatosensorielles 3a-b, 1, 2). Par conséquent, nous reprenons l'hypothèse selon laquelle le faisceau pyramidal peut transmettre, en plus des programmes moteurs somatiques, des programmes intéressant la sphère végétative. Afin de préciser l'importance des neurones pyramidaux dans le déclenchement de réponses électrodermales chez le chat, nous avons choisi de comparer deux régions corticales donnant naissance aux fibres pyramidales, en proportion élevée ou très faible; ces régions correspondent respectivement aux aires péricruciées et aux aires pariétales antérieures.

1.7 Quelles voies efférentes ?

Bien qu'il existe des connexions entre les aires frontales et l'hypothalamus (Wouterlood et al., 1987), celui-ci ne semble pas fonctionner comme un relais dans la commande corticale de l'AED. En effet, divers auteurs (Wang et Lu, 1930; Spiegel et Hunsicker, 1936) ont montré que la destruction de l'hypothalamus ne diminue pas l'amplitude des RED d'origine corticale. Ces résultats sont en faveur de l'existence d'une voie corticale efférente indépendante de l'hypothalamus.

Un grand nombre de fibres originaires du cortex sensorimoteur projette vers les formations réticulaires pontique et bulbaire (Rossi et Brodal, 1956; Brodal et al., 1967; Kuypers, 1958; Nyberg-Hansen, 1965; Berrevoets et Kuypers, 1975; Wiesendanger et Wiesendanger, 1982; He et Wu, 1985; Gariano et Groves, 1988; Overby et al., 1989; Li et al., 1990). Du point de vue fonctionnel, les arguments en faveur de l'existence d'activations réticulaires d'origine corticale sont également nombreux et classiques (Bremer et Terzuolo, 1954; French, 1957). Des enregistrements intracellulaires effectués dans l'aire d'origine des voies réticulospinales montrent que les cellules recoivent des influx monosynaptiques principalement en provenance du cortex sensorimoteur (Magni et Willis, 1964; Pilyavsky, 1975; Pilyavsky et Gokin, 1978; Peterson et al., 1978). De plus, outre l'importance des projections directes corticoréticulaires, nous avons décrit plus haut les collatérales des fibres corticospinales vers les noyaux réticulaires du pont et du bulbe. Il est donc probable que la commande de l'AED d'origine corticale bénéficie d'un relais dans les structures réticulaires avant d'atteindre la moelle épinière. Nous faisons cependant l'hypothèse que la commande corticale de l'AED peut influencer les neurones préganglionnaires spinaux par les voies corticospinales. L'organisation des projections spinales de la voie corticospinale et des réseaux d'interneurones permet d'envisager une telle influence, sans qu'il y ait obligatoirement des relais réticulaires ou hypothalamiques.

Cette hypothèse a été rejetée par Langworthy et Richter (1930) à la suite d'expériences de stimulation du cortex sensorimoteur; ces auteurs n'ont en effet réussi à déclencher ni mouvements ni RED chez le chat. L'absence de mouvements à la suite d'une stimulation directe de cette région corticale ne peut que mettre en doute l'efficacité même de la stimulation ou l'état de la préparation. En revanche, Spiegel et Hunsicker (1936) ont testé l'hypothèse citée, après avoir sectionné les voies descendantes, au niveau mésencéphalique, à l'exception des pédoncules cérébraux. Après des contrôles histologiques sommaires, les auteurs concluent avoir épargné "... not only the pyramidal tracts but also the corticopontine systems" (p. 271) et déclenchent ainsi des RED. Wang et Lu (1930) et Landau (1953) ont montré que la stimulation directe du pédoncule cérébral ou du faisceau pyramidal déclenche aussi des RED. Cependant, aucune de ces expériences ne permet d'exclure l'activation réticulaire, soit par des fibres directes cortico-réticulaires, soit par des collatérales du faisceau pyramidal. Par conséquent, ces auteurs n'apportent pas la preuve de l'existence d'une commande corticospinale.

Nous allons présenter des expériences ayant un double objectif: d'une part, déterminer la participation du cortex péricrucié et du faisceau pyramidal à la commande de l'AED; d'autre part, à titre de comparaison avec le cortex péricrucié, préciser le rôle du cortex pariétal postérieur sur une telle commande. Dans les deux protocoles, nous utiliserons la technique de préparation pyramidale, décrite cidessus, où toutes les voies descendantes sont sectionnées, à l'exception des fibres corticospinales. Sur une telle préparation, la stimulation du cortex et du faisceau pyramidal devraient encore déclencher des RPD.

2. RESULTATS SUR LA COMMANDE CORTICOSPINALE DE L'AED

Nous présentons, en premier lieu, les contrôles fonctionnels et histologiques concernant les sections bulbaires pour l'ensemble des expériences. En second lieu, nous exposerons les résultats ayant trait aux commandes corticale et pyramidale de l'AED.

2.1 Contrôles de la préparation pyramidale

Afin de s'assurer que seules les fibres pyramidales sont épargnées, la technique de section est validée par un double contrôle: fonctionnel et anatomique.

Contrôles fonctionnels

Des stimulations électriques sont d'abord appliquées dans le tegmentum central du mésencéphale (TCM) et, dans certaines expériences, dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVH) (Figure 3.3A). Avant la section, les intensités de stimulation nécessaires pour évoquer des RED de grande amplitude sont très basses (les valeurs minimales sont généralement comprises entre 20 et 50 μ A). Après la section du bulbe, des stimulations de forte intensité délivrées avec la même

électrode, ne déclenchent plus de RED (les stimulations sont progressivement augmentées jusqu'à des valeurs de l'ordre de plusieurs mA) (Figure 3.3B). Ce résultat permet de penser que toutes les connexions réticulo-spinales et hypothalamo-spinales ont été détruites. Ces contrôles fonctionnels sont également pertinents car les contrôles histologiques ne rendent pas compte de dysfonctionnements ponctuels survenant lors de l'expérience, par exemple un oedème temporaire.

Contrôles anatomiques

En premier lieu, le contrôle anatomique nous a permis de préciser l'étendue des sections et des lésions bulbaires. La figure 3.4 présente des coupes sagittales du bulbe après une section typique n'épargnant que le faisceau pyramidal. Cette section passe par le noyau magnocellulaire et en arrière de la portion rostrale de l'olive bulbaire médiane. Afin d'assurer une élimination totale des neurones réticulospinaux, dans certaines préparations, une destruction du bulbe postérieur à la section était effectuée. Le tissu enlevé s'étendait habituellement de la région caudale du noyau magnocellulaire jusqu'à la décussation pyramidale. En outre, la vérification histologique a permis de constater que, dans tous les cas, la pointe de l'électrode réticulaire est bien localisée dans le TCM (Figure 3.3B); la localisation correcte de la position de l'électrode hypothalamique était également vérifiée.

La figure 3.5 montre les reconstitutions frontales des sections bulbaires sur 16 animaux (C1 à C16). On constate que, chez les animaux C2, C9, C12, C13, C14, C15 et C16 le faisceau pyramidal représente le seul contingent de fibres descendantes épargnées. Ces animaux répondent donc entièrement aux critères définissant la préparation pyramidale. En outre, nous pouvons également inclure dans l'exploitation des résultats les animaux pour lesquels la section transbulbaire a été suivie d'une ablation du tissu postérieur à la section jusqu'à la décussation des pyramides. Dans ce cas, nous sommes en effet assurés d'avoir éliminé d'éventuels neurones réticulospinaux localisés en arrière de la section. L'élimination du tissu postérieur à la section était habituellement suivie d'une section totale du bulbe; celleci facilitait le retournement des pyramides et de ce fait la stimulation des faisceaux pyramidaux était réalisée sous contrôle visuel.



Figure 3.3: Vue schématique du tronc cérébral avec les sites de stimulation et résultats de la stimulation du tegmentum central du mésencéphale (TCM) avant et après la section bulbaire.

A: Coupe sagittale du tronc cérébral et de la région inférieure du diencéphale (d'après Berman, 1968) montrant le niveau de section bulbaire (bulbar transcction) et le trajet du faisceau pyramidal, signalé par la flèche (PT; faisceau pyramidal). Sont également représentés les sites de stimulation réticulaire (*) et hypothalamique (*). Coordonnées de A14 à P14: respectivement 14 mm en avant et en arrière par rapport au plan zéro dans le sens antéro-postérieur de l'appareil de Horsley-Clarke. B: Contrôle fonctionnel et histologique de la stimulation réticulaire (TCM).

1: Déclenchement de RED avec une faible intensité de stimulation (50 μ A) avant la section.

2: Après la section, la stimulation du même point a cessé d'être efficace, même pour une intensité très élevéc (2 mA).

3: Localisation de l'électrode dans le TCM, sur une coupe frontale du mésencéphale (plan stéréotaxique A1). La flèche indique la position de la pointe de l'électrode stimulatrice. Paramètres de stimulation: 300 ms; 300/s; 0,2 ms. Echelle: 2 mm.



Figure 3.4: Contrôle histologique, sur des coupes sagittales, de l'étendue des sections bulbaires. A: Section effectuée au niveau stéréotaxique P12 et n'épargnant que le faisceau pyramidal. B: Exemple d'une préparation où, en plus de la section au niveau P12, la région bulbaire postérieure à la section a été éliminée. PS: localisation de la pointe de l'électrode stimulatrice dans le faisceau pyramidal; PT: faisceau pyramidal en avant de la décussation; RF: noyaux postérieurs de la formation réticulée. La flèche postérieure indique les limites inférieures des sections. Echelle: 2 mm

Les résultats histologiques permettent encore de considérer deux groupes d'animaux. Le premier, concerne les chats C1, C3, C6, C7, C10 et C11; les reconstitutions laissent apparaître des régions latérales du bulbe pouvant contenir des fibres descendantes. Le deuxième groupe, comprend les animaux C4, C5 et C8 chez lesquels la reconstitution des sections montre que, en plus du faisceau pyramidal, une faible portion du noyau du raphe pallidus a été épargnée.

Pour discuter les résultats obtenus sur les animaux appartenant au premier groupe, et chez lesquels certaines régions latérales du bulbe ont été épargnées, nous devons tenir compte des aires d'origine et du trajet des voies réticulo-spinales, hypothalamo-spinales et rubro-spinales. Les fibres réticulo-spinales sont originaires, nous l'avons dit, du noyau réticulaire gigantocellulaire, de la partie ventromédiane rostrale des noyaux réticulaires ventraux, du noyau réticulaire latéral et du noyau réticulaire paramédian (Torvik et Brodal, 1957; Basbaum et al., 1978; Amendt et al., 1979; Tohyama et al., 1979; Drew et al., 1986). Selon Peterson (1979), les fibres réticulo-spinales qui projettent vers les niveaux spinaux cervical et lombaire prennent origine en avant de la division caudale de l'olive bulbaire médiane. Les projections spinales de ces neurones sont donc interrompues par la section bulbaire, placée en arrière de l'olive médiane. En ce qui concerne les voies hypothalamospinales dont le trajet bulbaire est ventrolatéral (Saper et al., 1976; Holstege, 1987), un faible contingent unilatéral a pu être épargné chez les animaux C1, C3 et C6. Enfin, étant donné que les noyaux rouges reçoivent une projections rubrospinales sont également interrompues. Chez les chats C1 et C3, si l'on se réfère à l'atlas de Snider et Niemer (1961), les fibres rubrospinales peuvent avoir été épargnées d'un côté.

Pour le deuxième groupe d'animaux (C4, C5 et C8) il est possible que des fibres raphéospinales ventrolatérales provenant du noyau raphe obscurus et du noyau raphe pallidus aient subsisté. Cependant, le noyau raphe pallidus, situé dorsalement au voisinage des faisceaux pyramidaux, envoie très peu de fibres vers la moelle (Brodal et al., 1960; Holstege et Kuypers, 1987).

Nous avons vu plus haut que, chez tous les animaux, les stimulations réticulaires après la section ne déclenchent plus de RPD. Ce résultat permet de penser que les voies réticulospinales ont été détruites. En outre, l'excitation antidromique des collatérales pyramidales qui atteignent le TCM ne suffit pas à déclencher des RPD. Ces faits permettent d'exclure que les RPD déclenchées par stimulation corticale après la section puissent résulter de l'activation des neurones réticulaires par l'intermédiaire des collatérales pyramidales. Les tests fonctionnels permettent donc de considérer comme préparation pyramidale, les préparations dont le contrôle histologique révèle que la section a épargné, outre le faisceau pyramidal, certaines régions bulbaires avoisinantes. Aussi, considérant les arguments développés précédemment, nous pouvons conclure que les fibres descendantes restées intactes, autres que les fibres pyramidales, ne sont pas responsables des RPD déclenchées après la section. Il est par conséquent justifié d'inclure dans l'analyse des résultats les deux groupes de chats dont nous venons de discuter. Dans l'exploitation des résultats, sont également compris les animaux pour lesquels la section transbulbaire a été suivie d'une section totale des faisceaux pyramidaux.

I C 13 C 16 C 4 C 15 20 60 C12 EO C.5 00 80 08 5 **C**2 63 5 5

Figure 3.5 : Reconstitutions des sections éliminant les structures et voies nerveuses bulbaires et épargnant le faisceau pyramidal (animaux C1 à C16). Ces reconstitutions sont dessinées d'après une série de coupes sagittales dans le plan orthogonal de Horsley-Clarke, sur des plans frontaux (P12) de l'atlas de Verhaart (1964). Les zones hachurées correspondent aux structures sectionnées.

71

2.2 AED d'origine corticale

Méthode

La série expérimentale a porté sur 18 chats. Le protocole expérimental comprend cinq phases successives :

- stimulation des cortex péricrucié et pariétal postérieur
- stimulation de la formation réticulée (TCM)
- section bulbaire épargnant les pyramides
- stimulation contrôle du TCM
- stimulation du cortex

Les régions corticales explorées comprennent l'aire motrice primaire (aire 4), les aires somatosensorielles primaires (3-1-2), et le cortex pariétal postérieur (5-7) (Figure 3.6A). Les aires 4-3-1-2 sont encore appelées péricruciées ou pyramidales et correspondent au cortex sensorimoteur primaire, défini dans le chapitre I. Nous avons stimulé ces régions en alternant l'ordre de stimulation et l'hémisphère stimulé. Les stimulations étaient habituellement bipolaires intracorticales, diffusant un courant cathodique à la pointe de l'électrode. La figure 3.6B présente, sur une coupe sagittale du gyrus sigmoïde postérieur, un exemple de position de la pointe de l'électrode. L'emplacement des électrodes était d'abord repéré sur une carte de la surface du cortex, puis marqué par le passage d'un courant anodique. Pour chaque site de stimulation, la plus faible intensité nécessaire au déclenchement des RPD était recherchée par des séries de stimulations d'intensité croissante et décroissante.

Nous avons considéré comme seuil d'un point de stimulation, l'intensité minimale nécessaire à l'évocation de RPD dont l'amplitude dépassait les fluctuations spontanées de la ligne de base (l'amplitude des réponses minimales visuellement décelables variait, selon les chats, entre 0,01 mV et 0,1 mV). Les stimulations du TCM et du PVH, avant et après la section, étaient appliquées par la même électrode, maintenue en place pendant la section du bulbe. Après l'aspiration du cervelet, la section était effectuée au niveau stéréotaxique P12. Des stimulations étaient à nouveau appliquées sur le cortex, en des points aussi proches que possible des points stimulés avant la section. Les RPD étaient enregistrées, soit sur les deux membres antérieurs, soit sur les quatre membres de l'animal.



Figure 3.6: Localisation des aires explorées lors des stimulations corticales. A: Vue dorsale des hémisphères cérébraux du chat montrant les limites des aires architectoniques des cortex péricrucié et pariétal postérieur (aires 4, 3, 1-2, 5, 7) d'après Hassler et Muhs-Clement (1964) et Tusa et Palmer (1980) (Dessin modifié d'après Keizer et al., 1987). La région encadrée par le rectangle sera présentée, agrandie, dans les figures 10 et 13. Abréviations: CR, sillon crucié; LAT, sillon latéral; PE, sillon ectosylvien postérieur.

B: Coupe parasagittale du cortex passant par le bord externe du sillon crucié (signalé par une étoile, en A). La flèche indique la position de la pointe de l'électrode de stimulation dans l'aire 3. (voir l'atlas de Hassler et Muhs-Clement, 1964). Echelle: 1 mm.

Déclenchement cortical et évolution des RPD avant la section du bulbe

Des stimulations électriques des cortex péricrucié et pariétal déclenchent des RPD sur les quatre coussinets plantaires (Figure 3.7). Pour le cortex pariétal, les intensités de stimulation sont généralement plus élevées et doivent parfois atteindre des valeurs doubles de celles appliquées sur le cortex sensorimoteur afin de déclencher des RPD de même amplitude. Les différences d'amplitude entre les réponses des quatre membres, pouvant suggérer un éventuel effet de latéralisation, ne sont pas systématiques. Ces différences sont aussi présentes lors de la survenue des RPD spontanées.

Nous avons étudié les variations de l'amplitude des RPD en fonction de l'intensité de stimulation. Sur la figure 3.8, sont portées en abcisse les intensités et en ordonnée les valeurs de l'amplitude moyenne des RPD, pour les aires 4 et 7, chez un même animal.



Figure 3.7: Déclenchement de RPD, sur les quatre membres, par stimulation corticale chez le même animal.

l: L'électrode de stimulation est placée dans l'aire 4. Le point de stimulation est localisé sur une vue dorsale de l'hémisphère gauche.

2: La stimulation est localisée dans l'aire 7.

Les RPD sont enregistrées sur les quatre membres de l'animal: Ant. D: antérieur droit; Ant. G: antérieur gauch; Post. D: postérieur droit; Post. G: postérieur gauche. Pour chaque point, l'amplitude des RPD augmente avec l'intensité de stimulation. En outre, on note que l'intensité nécessaire au déclenchement de RPD est supérieure pour l'aire 7. Paramètres des stimulations corticales: 150 ms; 60/s; 0,2 ms.

Les valeurs seuils de l'aire 7 (100-150 μ A) sont presque doubles de celles de l'aire 4 (50-100 μ A). Dans les deux cas, l'amplitude moyenne des RPD croît progressivement avec l'augmentation de l'intensité de stimulation jusqu'à l'apparition de RPD maximales. L'amplitude moyenne de celles-ci reste stable, mais des stimulations plus intenses déclenchent des RPD multiples (Figure 3.8A).

Sur la figure 3.9 sont localisés les points de stimulation (N=131) distribués sur les cortex sensorimoteur primaire et pariétal postérieur des hémisphères droit (N=68) et gauche (N=63) de 18 chats. Les seuils de déclenchement des RPD sont répartis en 4 classes: 0-200, 200-400, 400-600 et supérieurs à 600 μ A.



Figure 3.8: Evolution de l'amplitude des RPD déclenchées par des stimulations d'intensités croissantes appliquées sur les aires 4 et 7 chez le même animal.

1: L'électrode de stimulation est placée dans l'aire 4 de l'hémisphère gauche.

A: les RPD sont recueillies sur le membre postérieur gauche. On constate que l'amplitude des RPD croît en fonction de la stimulation; au-delà d'un maximum d'amplitude, apparaissent des RPD multiples.

B: valeur moyenne et écart-type de l'amplitude des RPD recueillies sur les quatre membres de l'animal. L'amplitude augmente avec l'intensité de stimulation jusqu'à atteindre un plateau.

2: L'électrode de stimulation est localisée sur l'aire 7. L'évolution de l'amplitude en fonction de l'intensité de stimulation est similaire à celle observée pour l'aire 4 mais les valeurs d'intensité sont plus élevées pour la même amplitude des RPD.

Nous constatons que 80% des sites stimulés déclenchent des RPD avec des stimulations inférieures ou égales à 600 μ A. En outre, la stimulation des aires péricruciées ou pyramidales (4-1-2-3), permet de déclencher plus fréquement (85%) des réponses que la stimulation des aires pariétales 5 et 7 (65%) (χ 2 (1)=5,46; p < 0,02). Afin de comparer les différentes aires, nous avons calculé pour chacune d'entre elles la médiane des seuils de l'ensemble des points répondants (les deux hémisphères sont pris en compte). La valeur de cette médiane est de 200 μ A pour l'aire 4, elle est légèrement supérieure pour les aires 1-2-3 (220 μ A) et atteint une valeur maximale pour les aires pariétales 5-7 (300 μ A). Les seuils de l'aire 4 sont



significativement inférieurs à ceux du cortex pariétal (test du signe: N=24, (x=0), p<0.05) et même des autres aires du cortex péricrucié (N=23, (x=3), p<0.05).

Figure 3.9: Seuils de déclenchement des RPD pour des stimulations corticales appliquées sur les hémisphères droit (RH) et gauche (LH).

Les cercles vides signalent les sites n'ayant pas déclenché de RPD pour des intensités de stimulation inférieures ou égales à 600 μ A.

Des résultats globaux sur l'amplitude des RPD, calculés à partir de séries complètes de stimulation sur cinq chats, sont présentés sur la figure 3.10; le même point cortical est stimulé deux fois (série croissante et décroissante) chez le même animal. Comme dans le cas individuel présenté dans la figure 3.8, des intensités de stimulation identiques déclenchent des RPD de plus grande amplitude dans la région péricruciée que dans le cortex pariétal postérieur. Pour les deux régions, l'amplitude des RPD se stabilise pour des valeurs de stimulation comprises entre 400 et 500 μ A.

Une analyse de variance à deux facteurs (Aire x Intensité de stimulation) pour groupes appareillés a été effectuée. Elle montre une variabilité importante de l'amplitude selon les animaux (F=81,18 (4-140), p<0,01). En outre, on observe que l'amplitude des RPD varie significativement selon les aires stimulées (F=6,26 (2-8), p<0,05). L'amplitude moyenne des RPD déclenchées par la stimulation de l'aire 4 ne diffère pas globalement de celle évoquée par la stimulation des aires 1-2-3 (F=5,19 (1-4), NS) ni de celle évoquée par les aires 5-7 (F=7,56 (1-4), NS). Une analyse plus détaillée des résultats montre que les amplitudes des RPD déclenchées par l'aire 4 étaient significativement plus grandes que celles des aires 5-7 pour des stimulations supérieures à 150 μ A (F=7,80, (1-4), p<0,05), c'est-à-dire pour la plupart des valeurs de stimulation.



Figure 3.10: Evolution moyenne de l'amplitude des RPD en fonction de l'intensité de stimulation appliquée aux aires 4, 1-2-3 et 5-7, chez cinq chats. On peut remarquer une évolution similaire des valeurs d'amplitude pour les aires péricruciées. Les valeurs de celles-ci sont significativement supérieures à celles des aires 5-7.

Déclenchement de RPD après la section du bulbe

Après une section bulbaire épargnant les pyramides, la stimulation de certaines aires du cortex déclenche encore des RPD (Figure 3.11). On constate cependant que, si l'on conserve le critère de déclenchement adopté avant la section (intensité maximale: 600 μ A), seules l'aire 4 et, dans une moindre mesure, l'aire 3 permettent de déclencher des RPD. Suivant le même critère, 12% seulement des points stimulés après la section évoquent des RPD ce qui est significativement inférieur au taux de déclenchement observé chez les préparations intactes (80%; χ 2 (1)=78, 24, p< 0,001).



Figure 3.11: Stimulation des aires 4 et 7 avant (Bef. transection) et après (Aft. transection) une section du bulbe épargnant le faisceau pyramidal.

A: RPD typiques déclenchées par stimulation de l'aire 4. Après la section du bulbe, une stimulation de même intensité déclenche encore une RPD; son amplitude est nettement plus faible que sur l'animal intact.

B: Stimulation de l'aire 7. Après la section du bulbe, une stimulation corticale de même intensité ne déclenche plus de RPD. Noter que l'amplification a été multipliée par cinq.

A titre exploratoire, nous avons appliqué des stimulations avec des intensités supérieures à 600 μ A: il devient alors possible d'évoquer des RPD mais de faible amplitude. L'interprétation de l'origine des réponses déclenchées par ces intensités doit évidemment être accompagnée de quelques réserves étant donnée la difficulté de prévoir la diffusion du courant. Ces points de stimulation ont néanmoins été reportés sur la figure 3.12. Cette figure présente la localisation des points stimulés, après la section, et distribués sur les hémisphères droit (N=29) et gauche (N=37) de 13 chats.



Figure 3.12: Déclenchement de RPD par stimulation corticale après la section bulbaire épargnant les pyramides.

Les points stimulés sont reportés sur une vue dorsale des hémisphères droit (RH) et gauche (LH). Les points déclenchant des RPD pour des seuils de stimulation inférieurs à 600 μ A sont localisés dans la région péricruciée.

Comme pour les préparations intactes, il est plus facile d'évoquer des RPD à partir du cortex péricrucié que par stimulation du cortex pariétal postérieur (χ_2 (1)=3,87, p<0,05); cette différence est également observée pour les intensités supérieures à 600 μ A (χ_2 (1)=19,27, p<0,01). En ce qui concerne l'amplitude des réponses, l'application, dans l'aire 4, d'une stimulation de même intensité dans des sites aussi proches que possible de ceux d'avant la section permet de déclencher des RPD de faible amplitude. Les RPD ainsi déclenchées, obtenues sur quatre chats,

présentent des valeurs d'amplitude plus faibles d'environ 55% à celles observées chez la préparation intacte (t (3)=3,49, p< 0,05).

Discussion

Nos résultats mettent en évidence que, avant la section, les seuils d'évocation des RPD pour le cortex péricrucié sont significativement inférieurs à ceux du cortex pariétal postérieur. Après la section, avec les mêmes critères, seul le cortex péricrucié déclenche encore des RPD.

Nos résultats, concernant le déclenchement de RPD par la stimulation du cortex péricrucié avant la section, précisent les observations effectuées par Langworthy et Richter (1930), Wang et Lu (1930) et Wilcott (1969). Ces résultats montrent d'une part, que le pourcentage de points évoquant des RPD est plus grand pour le cortex péricrucié et d'autre part, que les seuils de déclenchement sont plus bas pour cette région. L'allure générale des courbes suggère même que les cortex péricrucié et pariétal ont, en présence de stimulations électriques, une réactivité dont l'évolution est comparable à celle observée lors de la présentation de stimulations sensorielles (Roy et al., 1977; Weitkunat et al., 1990). De plus, une telle évolution est similaire à celle des seuils réticulaires chez le chat (Bloch, 1965; Roy et al., 1977) et chez le chaton (Delerm et al., 1982). Ce résultat suggère que le contrôle cortical de l'AED implique certainement les structures réticulaires.

De nombreux arguments d'ordre anatomique et fonctionnel permettent d'envisager l'activation des structures réticulaires lors des stimulations corticales. Rappelons ici que le cortex péricrucié est à l'origine de la majeure partie des fibres corticoréticulaires et contribue massivement au contingent des fibres pyramidales qui envoient des collatérales vers la formation réticulée (Endo et al., 1973; Catsman-Berrevoets et Kuypers, 1981; voir Wiesendanger, 1984; Kuypers, 1987). Selon Keizer et Kuypers (1984), environ 30% des neurones corticospinaux, originaires des parties antérieures et médianes de la région péricruciée, envoient des collatérales vers la formation réticulée. Plusieurs auteurs ont pu déclencher des PPSE monosynaptiques dans les neurones réticulospinaux du bulbe par stimulation de la région péricruciée (Magni et Willis, 1964; Pilyavsky et Gokin, 1978; He et Wu, 1985). Enfin, Pilyavsky (1975) a pu enregistrer des PPSE monosynaptiques dans la formation réticulée bulbaire, suite à des stimulations des fibres pyramidales.

Le déclenchement des RPD par stimulation du cortex pariétal postérieur pourrait aussi impliquer la participation du système réticulaire. En premier lieu, plusieurs travaux ont mis en évidence des voies pariéto-réticulaires, chez le singe (Mettler, 1935), chez le lapin (Meessen et Olszewski, 1949) et chez le chat (Escolar, 1950; Rossi et Brodal, 1956). En second lieu, Magni et Willis (1964) ont démontré la convergence, sur un même neurone réticulospinal, d'influences déclenchant des PPSE, par la stimulation de régions pariétales, temporales et occipitales.

Nous pouvons donc conclure que dans les conditions physiologiques normales, la formation réticulée contribue certainement à la commande de l'AED d'origine corticale. L'apparition habituelle de RPD multiples pour des stimulations plus intenses confirme une observation rapportée par Wilcott (1969). Elles semblent liées au fonctionnement des structures réticulaires, recrutées grâce aux circuits cortico-réticulaires décrits plus haut. En effet, après la section des voies réticulospinales, de telles réponses n'apparaissent plus.

Après la section du bulbe, les RPD d'origine corticale ne peuvent être déclenchées que par l'intermédiaire du faisceau pyramidal. Nos résultats montrent qu'alors seule la région péricruciée déclenche des RPD avec des seuils inférieurs à 600 μ A. Ce résultat est cohérent dans la mesure où la plupart des fibres pyramidales prend origine dans le cortex péricrucié (Armand et Kuypers, 1980; Biedenbach et DeVito, 1980; Keizer et al., 1987; Nudo et Masterton, 1990). Cependant, le cortex pariétal postérieur peut déclencher des RPD pour des stimulations d'intensité supérieure. Les RPD ainsi déclenchées seraient dues, soit à la mise en jeu des neurones pyramidaux distribués en dehors de la région péricruciée, (Nyberg-Hansen, 1969; Biedenbach et Devito, 1980), soit à une activation des neurones pyramidaux de l'aire 4 par l'intermédiaire de fibres intracorticales excitées par la stimulation. Divers travaux montrent en effet que les cellules de l'aire 4 reçoivent des influences provenant de la stimulation de neurones situés dans les aires 1-2-3 (Asanuma et al., 1982; Zarzecki, 1989) et aussi des aires 5 et 7 (Ipeckchian et Baklavadjian, 1988).

L'augmentation importante des seuils, après la section, pourrait s'expliquer par les répercussions sur le cortex des effets circulatoires dûs à la lésion des centres vasomoteurs du bulbe, notamment du noyau paragigantocellulaire latéral qui contribue au maintien de la pression artérielle (Hilton, 1984). Des enregistrements de la pression artérielle ont montré une baisse jusqu'à 60 mm Hg au moment de la section. Après celle-ci, on constate une augmentation régulière, et la pression artérielle se stabilise entre 70 et 90 mm Hg. Ce facteur ne peut cependant expliquer les différences de seuil observées entre le cortex péricrucié et le cortex pariétal postérieur. En ce qui concerne le cortex péricrucié, la baisse d'environ 55% de l'amplitude des RPD, déclenchées après la section, fait ressortir l'importance des projections cortico-réticulaires (directes ou par les collatérales pyramidales) dans les conditions physiologiques normales.

En conclusion, même si les modifications physiologiques provoquées par la lésion du bulbe nous amènent à considérer avec prudence les résultats obtenus après la section, ils démontrent que la commande corticale de l'AED, d'origine péricruciée, peut atteindre le niveau spinal par l'intermédiaire du faisceau pyramidal. Cette transmission peut s'effectuer indépendamment des centres végétatifs classiques: l'hypothalamus et les structures réticulaires. Pour compléter cette démonstration, nous avons stimulé directement le faisceau pyramidal.

2.3 AED d'origine pyramidale

Les données de la neuroanatomie montrent que des projections directes corticospinales atteignent les régions spinales où sont localisés les noyaux-végétatifs sympathiques de la moelle (Ullán, 1977). En outre, et nous l'avons déjà souligné, des RPD ainsi que d'autres réponses végétatives sont déclenchées par la stimulation directe du faisceau pyramidal (Langworthy et Richter, 1930; Landau, 1953). Ces études ne tenaient pas compte de la participation des formations réticulaires au contrôle des variations végétatives. Lors de la présente expérimentation nous avons supprimé les influences réticulo-spinales afin de faire ressortir le rôle spécifique du faisceau pyramidal; dans ce but, chez des préparations pyramidales, nous enregistrons des RPD en stimulant directement le faisceau pyramidal.

Méthodes

L'expérimentation a porté sur 17 chats. Le protocole expérimental comprend les phases suivantes :

- stimulation de la formation réticulée mésencéphalique (TCM) et de l'hypothalamus (noyau paraventriculaire, PVH) chez certains animaux

- stimulation du faisceau pyramidal au niveau stéréotaxique P9

- section transbulbaire à P12

- stimulation contrôle du TCM

- stimulation du faisceau pyramidal au même endroit qu'avant section. Chez neuf chats, la région bulbaire postérieure à la section a été en outre aspirée selon la technique décrite plus haut. La stimulation contrôle du TCM était effectuée aux coordonnées et avec les paramètres déjà décrits. Le faisceau pyramidal était stimulé stéréotaxiquement, en arrière de la section, par abord post-tentoriel transbulbaire. L'électrode bipolaire était d'abord centrée sur le plan sagittal médian et, après avoir choisi la latéralité droite (+0,5, +1, +1.5) ou gauche (-0,5, -1, -1.5), descendue dans le faisceau pyramidal (voir un site de stimulation, Figure 3.4). Chez trois animaux, la face ventrale du faisceau pyramidal a été exposée et donc stimulée à vue; dans ces conditions, des sections des faisceaux pyramidaux ont pu être effectuées bien que l'accès aux pyramides soit souvent rendu difficile par l'artère basilaire et ses branches. Une destruction localisée de ces faisceaux a aussi été réalisée, par électrocoagulation, chez deux animaux. Afin de s'assurer de la bonne localisation de l'électrode à l'intérieur du faisceau pyramidal, nous avons pu déclencher des mouvements contralatéraux, après avoir diminué temporairement le dosage normal de curare.

L'analyse des résultats est basée sur le traitement statistique des seuils d'intensité de déclenchement des RPD. Le seuil calculé correspond à l'intensité de stimulation nécessaire au déclenchement de RPD dont l'amplitude atteint 50% des valeurs d'amplitude maximale d'une courbe individuelle. Cette dernière est construite à partir de séries d'intensité croissantes et décroissantes, lors de la stimulation d'un site pyramidal. Le choix de cette méthode nous a paru adapté au nombre de sites de stimulation explorés. Le faible nombre de points stimulés est imposé par le besoin de léser le moins possible le faisceau pyramidal et d'explorer un même site pyramidal en vue des comparaisons avant et après section bulbaire.

Pour l'ensemble des animaux, le calcul de l'amplitude moyenne s'effectue sur des RPD déclenchées pour des intensités généralement inférieures à 500 μ A et parfois à 800 μ A. Ce critère permet de réduire la diffusion du courant électrique aux limites des faisceaux pyramidaux (voir les calculs de Ranck, 1975). Dans ce sens, lors de certaines expérimentations, le courant était délivré par l'intermédiaire de deux électrodes assemblées en parallèle; ce dispositif permet la circulation du courant, entre les deux pointes, dans l'axe longitudinal des fibres; cette méthode favorise la diffusion du courant à l'intérieur d'un volume, correspondant, dans ce cas, au faisceau stimulé.

Déclenchement de RPD par stimulation du TMC et du faisceau pyramidal.

Avant la section, la stimulation du faisceau pyramidal déclenche des RPD sur les quatre coussinets plantaires. Les RPD apparaissent pour des valeurs de stimulation variant de 20 à 150 μ A et leur amplitude croît progressivement avec l'intensité de stimulation (Figure 3.13). Chez cinq animaux, l'intensité moyenne de déclenchement de RPD avec une amplitude correspondant à 50% de l'amplitude maximale est d'environ 200 μ A. Au-delà d'une certaine valeur (de 200 à 500 μ A), l'amplitude des RPD atteint un maximum et cesse d'augmenter. Contrairement à ce qui était observé avec le cortex, les stimulations intenses du faisceau pyramidal ne déclenchent pas de RPD multiples.



Figure 3.13: Déclenchement de RPD par stimulation électrique du faisceau pyramidal avant la section du bulbe.

A: RPD déclenchées par stimulation du faisceau pyramidal avec des intensités croissantes, chez un animal. (Les RPD sont enregistrées sur le membre antérieur gauche).

B: Evolution, chez le même chat, de l'amplitude moyenne des RPD en fonction de l'intensité de stimulation. Paramètres de stimulation: 500 ms; 200/s; 1 ms.

Après la section, la stimulation du TCM ne déclenche plus de RPD. En revanche, la stimulation du faisceau pyramidal, en avant de la section, évoque, chez tous les chats, des RPD sur les quatre membres, même après l'élimination totale du tissu bulbaire postérieur à la section et jusqu'à la décussation des pyramides (Figure 3.14). L'amplitude des RPD croît progressivement avec l'intensité de stimulation. La figure 3.15 présente également une courbe typique de l'évolution de l'amplitude moyenne des RPD en fonction de l'intensité. Chez la plupart des animaux, les RPD étaient évoquées avec des intensités de stimulation assez faibles, avant ou après l'aspiration du bulbe (200 à $300 \mu A$).



Figure 3.14: Déclenchement de RPD par stimulation du faisceau pyramidal après section bulbaire et aspiration du tissu bulbaire postérieur, en épargnant le faisceau pyramidal.

A: RPD évoquées par stimulation du faisceau pyramidal gauche sur les quatre coussinets. LF: membre antérieur gauche; RF: membre antérieur droit; LH: membre postérieur gauche; RH: membre postérieur droit.

B: Réponses déclenchées par stimulation du faisceau pyramidal avec des intensités croissantes (membre antérieur gauche).

C: Evolution de l'amplitude moyenne des RPD, sur les quatre membres, en fonction de l'intensité de stimulation chez le même animal.

Les comparaisons portant sur plusieurs animaux permettent de préciser ces tendances concernant les stimulations avant et après section. La figure 3.15 montre les médianes individuelles des seuils de stimulation. Tous les animaux présentent des seuils plus élevés après section, à l'exception de l'animal C3 dont les seuils ne varient pas. Globalement, la comparaison des moyennes des médianes individuelles pour chaque situation montre que les seuils sont significativement plus élevés après section lorsqu'on les compare à ceux obtenus avant la section (t (4)=1,56; p < 0,05). En ce qui concerne les amplitudes des RPD (Figure 3.16), déclenchées par des stimulations de même intensité qu'avant la section, les résultats obtenus chez cinq animaux montrent une tendance à la baisse; cependant, cette diminution d'amplitude n'atteint pas des valeurs significatives (t (4)=1,50, NS). Il convient de souligner ici les écarts importants des valeurs .



Figure 3.15: Médianes individuelles des intensités de stimulation nécessaires au déclenchement de RPD dont l'amplitude atteint 50% des valeurs maximales d'une courbe individuelle, dans les situations avant (av sec) et après section (ap sec) bulbaire, chez cinq animaux. Les histogrammes à droite de la figure représentent la moyenne globale et les écarts-types calculés à partir des médianes individuelles.



Figure 3.16: Moyennes individuelles de l'amplitude des RPD obtenues par stimulation du faisceau pyramidal, avant (av sec) et après section (ap sec) bulbaire, chez cinq animaux. Ne sont considérées que les amplitudes des RPD déclenchées par des stimulations inférieures à 500 μ A. Les histogrammes à droite de la figure représentent la moyenne globale et les écarts-types calculés à partir des moyennes individuelles.

3. DISCUSSION DE LA COMMANDE CORTICOSPINALE DE L'AED

Nos résultats montrent que la stimulation directe du faisceau pyramidal dans le bulbe caudal déclenche des RPD; celles-ci sont encore déclenchées après la section complète de toutes les structures non pyramidales et la destruction du tissu bulbaire postérieur à la section. Après la section, les seuils de déclenchement augmentent significativement et l'amplitude moyenne baisse, mais de manière non significative. Les résultats de la stimulation du TCM, avant la section, confirment ceux de plusieurs auteurs, obtenus chez le chat (Bloch, 1965; Davison et Koss, 1975) et chez le chaton (Delerm et al., 1982). L'impossibilité de déclencher des RPD, après la section, constitue le test fonctionnel à partir duquel nous avons défini la préparation pyramidale et permet de conclure que celle-ci a été effective. 88

Avant toute section, les résultats obtenus par stimulation pyramidale confirment et précisent les observations sur l'AED effectuées par Langworthy et Richter (1930) et par Landau (1953). Après la section et l'aspiration du bulbe, nous constatons une augmentation globale des intensités nécessaires au déclenchement de RPD par stimulation pyramidale et une légère baisse concomitante de leur amplitude. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la section interrompt les influences en provenance des structures réticulaires activatrices. Aux effets produits par une telle interruption s'ajoutent probablement les perturbations cardiovasculaires résultant de la section des faisceaux descendants transmettant un contrôle cardiovasculaire dont les corps cellulaires sont localisés, pour l'essentiel, rostralement au plan de la section (entre l'olive inférieure et le noyau facial, Holstege, 1991). Ainsi, les résultats obtenus semblent montrer que d'une part, chez une préparation intacte, les influences réticulaires participent à la commande pyramidale de l'AED et d'autre part que celleci peut s'exercer directement au niveau spinal et atteindre les neurones préganglionnaires sudomoteurs.

Plusieurs types de données permettent de concevoir une telle influence spinale. Tout d'abord, il a été établi que la zone principale de projection des fibres pyramidales comprend les couches V à VIII de Rexed (Nyberg-Hansen et Brodal, 1963; Molenaar et al., 1974; Flindt-Egebak, 1977; Armand et Kuypers, 1980). Les régions de projection pyramidale recouvrent celles de projection des faisceaux réticulo-spinaux (VI-VIII) (Nyberg-Hansen, 1965, 1969; Kuypers, 1981). Selon Kuypers (1987), la zone de recouvrement correspond à la partie ventrolatérale de la région intermédiaire de la substance grise. Rappelons en effet que la presque totalité des neurones préganglionnaires sympathiques est localisée dans la couche VII (Chung et al., 1975; Deuschl et Illert, 1978; Holstege et Kuypers, 1982; Cabot, 1990) et environ 90% de ces neurones seraient localisés dans le noyau intermédiolatéral (Holstege, 1991). Enfin, des projections pyramidales vers ce noyau et le noyau intermédiam on été décrites par Ullán (1977).

D'autres travaux ont localisé des interneurones (Nyberg-Hansen, 1966; Petras, 1967; Rustioni et al., 1971) et des neurones propriospinaux (Rexed, 1952; Sterling et Kuypers, 1968; Molenaar et al., 1974; Kostyuk et Vasilenko, 1978; Matsushita et al., 1979) dans la région de projection du faisceau pyramidal. Il est également connu que, chez le chat, des connexions existent entre les voies motrices pyramidales et extrapyramidales, les interneurones et les neurones propriospinaux (Scheibel et Scheibel, 1966; Sterling et Kuypers, 1968; Asanuma et al., 1971; Illert et al., 1975; Jankowska, 1978; Matsushita, 1969; Holstege, 1991).

Les influx pyramidaux pourraient donc converger avec ceux des faisceaux réticulo-spinaux dans les régions médiane et ventrale de la substance grise spinale. Il est d'ailleurs connu que les influences motrices de ces deux voies convergent dans le groupe latéral de neurones propriospinaux courts, localisés dans les couches V-VII (Sterling et Kuypers, 1968; Kostyuk et Vasilenko, 1978; Illert et al., 1977). Alstermark et al. (1991b), suite à une stimulation des pyramides rostrales, enregistrent des PPSE disynaptiques au niveau de neurones propriospinaux; ces auteurs ont montré que ces PPSE bénéficient d'un relais dans les neurones réticulospinaux. Les mêmes auteurs observent, chez 15% de neurones propriospinaux, une convergence d'influx corticospinaux monosynaptiques et cortico-réticulospinaux disynaptiques. Par conséquent, les neurones propriospinaux peuvent intégrer les signaux nerveux d'origine corticale et réticulaire (Illert et al., 1977; Alstermark et al., 1991a) et transmettre leurs effets aux interneurones en contact avec les neurones préganglionnaires (Holstege et Kuypers, 1982). Comme le souligne Kuypers (1987), le réseau d'interneurones de la région intermédiaire spinale favorise la diffusion des influx nerveux "... the interneurons in the ventromedial parts of the intermediate zone represent a diffuse system (...) the individual interneurons may maintain widespread connections with a variety of motor neurons in a large portion of the spinal cord, ..." (p. 73). Dans ces conditions, il est aisé de concevoir l'interaction des influences pyramidales et des effets réticulaires descendants sur les neurones préganglionnaires de la commande sudomotrice. On peut donc admettre l'existence d'un double mécanisme de commande corticale de l'AED: cortico-réticulo-spinal et corticospinal.

LA LATERALISATION DE L'ACTIVITE ELECTRODERMALE

Il nous paraît important de comparer la commande corticospinale de l'AED à celle transmise par le même faisceau sur la motricité somatique. La commande somatomotrice à partir du cortex moteur est latéralisée chez les mammifères; une telle commande est contralatérale excitatrice. Dès lors, peut-on concevoir une latéralisation de la commande de l'AED ?

1. INTRODUCTION: LATERALISATION DE REPONSES VEGETATIVES ?

Selon la conception classique, le système nerveux végétatif (SNV), et en particulier sa composante sympathique, se manifesterait par des décharges diffuses et non-spécifiques (Cannon, 1929). Ce point de vue conduit à penser que, par exemple, les cibles végétatives disposées dans l'hémicorps gauche et droit reçoivent des activations et des inhibitions équivalentes; par conséquent, leurs réponses devraient avoir des amplitudes similaires et de ce fait ne pas être latéralisées.

Actuellement, il est plutôt admis que le SNV module différentiellement l'expression de telle ou telle composante végétative, comme on peut déjà le déduire de ce commentaire de Lacey (1959): "Even at best, the intercorrelations among autonomic measures are low" (p. 205). D'autres faits sont en faveur de l'idée de spécificité des réponses végétatives (voir Ekman et al., 1983). Weerts et Roberts (1976), par exemple, ont obtenu des profils de réponse différenciés, comprenant la PA et FC, lors de la présentation d'imagerie ayant trait à des comportements émotionnels. En fait, à côté de l'idée d'une réactivité végétative générale, non spécifique, on peut concevoir une forme de spécificité limitée à l'expression d'une seule réponse végétative. Dans ce cas, il est possible que les influx nerveux d'origine centrale influencent différemment le même type de cibles végétatives selon qu'elles sont localisées à droite ou à gauche de l'axe médian du corps. Cela devrait donc se traduire par l'existence de réponses végétatives latéralisées.

Divers indices végétatifs ont été utilisés comme témoins d'activations centrales, notamment lors de tâches impliquant sélectivement l'un ou l'autre des hémisphéres cérébraux. Werntz et al. (1983) suggèrent même que la composante sympathique serait sous le contrôle prédominant de l'hémisphère droit alors que la composante parasympathique dépendrait préférentiellement de l'hémisphère gauche. Dans ce sens, Heller et al. (1990) concluent que l'activation végétative est directement en rapport avec la stimulation de l'hémisphère droit dans un protocole de vision limitée à un demi-champ. En fait, c'est depuis les années soixante dix que divers ayant trait au contrôle des réponses neuroendocrines, travaux cardiovasculaires et électrodermales rapportent des observations systématisées sur la latéralisation des réponses végétatives (Barneoud et al., 1987; Wittling et Pfluger, 1990; Weisz et al., 1992).

1.1 Réponses cardiovasculaires

Chez l'homme, Walker et Sandman (1979), en enregistrant des potentiels évoqués corticaux, ont montré, suite à des variations de la fréquence cardiaque, des différences d'activité entre les deux hémisphères cérébraux; l'effet de ces variations apparaît plus importante au niveau de l'hémisphère droit. Hugdahl et al. (1983), stimulant préférentiellement l'un ou l'autre des hémisphères à l'aide de stimulus visuels ou verbaux, concluent à un rôle prédominant de l'hémisphère droit sur les effets accélérateurs de la fréquence cardiaque. Wittling (1990) rapporte que les hémisphères cérébraux diffèrent de manière significative dans leur capacité à réguler la PA dans les situations de type émotionnel. Cet auteur a observé en particulier une hausse significative de la PA systolique et diastolique lorsque de courts films à contenu émotionnel sont présentés à l'hémisphère droit. Certains auteurs suggèrent également que les variations phasiques de l'activité cardiaque en réponse à des stimulus sensoriels sont controlés par l'hémisphère droit (Walker et Sandman, 1979; Hugdahl et al., 1983). D'autres précisent que le contrôle des manifestations végétatives serait préférentiellement exercé par l'hémisphère droit en présence de stimulus à contenu émotionnel aversif (Ley et Bryden, 1979) et par l'hémisphère gauche lors de la présentation de stimulus plaisants (Davidson, 1983). Il est à noter qu'il s'agit ici d'une capacité hémisphérique différentielle à répercuter sur des variables végétatives la perception de la valence positive ou négative de certains stimulus; l'existence d'une commande latéralisée d'origine corticale sur telle ou telle activité végétative n'est toutefois pas démontrée, ni même évoquée.

Rosen et al. (1982) ont étudié, chez 5 patients, les variations de la fréquence cardiaque après des injections intracarotidiennes d'amobarbital. Les résultats montrent que la hausse qui suit l'inactivation de l'hémisphère gauche est plus importante que celle obtenue suite à l'inactivation de l'hémisphère droit, au cours des 8 minutes qui suivent l'injection. Avec la même technique, Zamrini et al. (1990) constatent également une hausse de la fréquence cardiaque; à l'inverse, l'inactivation de l'hémisphère droit provoquerait une décélération cardiaque. Yokoyama et al. (1987) ont montré que des patients avec des lésions de l'hémisphère droit ne présentent pas la variation de fréquence cardiaque anticipatrice, typique d'une situation de préparation à l'action. Il est donc permis de déduire que l'inactivation de l'un ou l'autre des hémisphères provoque des effets différentiels sur la régulation de la fonction cardiaque.

Chez l'animal, divers arguments sont aussi en faveur d'un contrôle latéralisé des fonctions cardiovasculaires. Hachinsky et al. (1992) ont obstrué l'artère cérébrale médiane, droite ou gauche, chez le rat. En enregistrant la fréquence cardiaque, la pression artérielle et le taux de catécholamines plasmatiques, ces auteurs ont constaté que les modifications sympathiques étaient plus importantes lors de lésions de l'hémisphère droit. Au niveau sous-cortical, Chai et Wang (1962) ont observé que des stimulations du bulbe dorsal droit provoquaient une cardioaccélération prédominante alors que les stimulations appliquées dans la même région mais à gauche déclenchent plutôt une augmentation de la force contractile cardiaque. Thompson et al. (1987) ont également observé des effets cardiaques différentiels après stimulation des noyaux ambigus droit ou gauche. Henry et Calaresu (1972), chez le chat, ont montré que l'amplitude des accélérations cardiaques et des hausses de la PA était significativement supérieure lors de la stimulation spinale du noyau intermédiolatéral droit, comparée à celle évoquée par la stimulation du noyau correspondant gauche. Ces résultats furent confirmés par Faden et al. (1978). Il a été observé par ailleurs que le ralentissement cardiaque est plus important lorsque la stimulation est appliquée sur le nerf vague droit en comparaison de celle appliquée sur le nerf vague gauche (Levy et Martin, 1979). A contrario, Cohen et Pitts (1968) ont signalé, chez le pigeon, que la section du vague droit entraîne une hausse de la FC plus importante que celle due à la section du vague gauche. Enfin, des stimulations électriques des nerfs sympathiques du côté droit déclenchent d'abord une hausse du rythme cardiaque alors que la stimulation des nerfs du côté gauche évoquent d'abord une augmentation de la force contractile du myocarde (Randall et Rohse, 1956; Linden et Norman, 1969).

Au total, ces travaux semblent montrer que les fonctions cardiovasculaires peuvent être influencées par des activations ou des inactivations unilatérales. Il ressort également que l'hémisphère droit aurait une prédominance excitatrice sur la fréquence cardiaque; les études chez l'animal permettent en outre de penser que les effets hémisphériques se transmettent et sont préservés jusqu'à l'organe effecteur. Les arguments exposés concernent toutefois l'innervation d'une cible végétative unilatérale, le coeur. Il est possible que le contrôle central de cibles bilatérales, par exemple les glandes endocrines et sudoripares, s'exerce autrement.

1.2 Réponses neuroendocrines

Chez l'homme, Wittling et Pfluger (1990) ont constaté une différence significative dans la sécrétion salivaire de cortisol lors de la présentation latéralisée de films à contenu neutre ou émotionnel à l'un ou l'autre hémisphère cérébral. Chez l'animal, Francke et al. (1982) trouvent que des stimulations hypothalamiques unilatérales déclenchent des sécrétions de la médullosurrénale, prédominantes du côté ipsilatéral dans 76% des sites stimulés. Au contraire, Stoddard et al. (1986) n'ont pu mettre en évidence des différences de sécrétion de catécholamines entre les deux médullosurrénales, en réponse à des stimulations hypothalamiques latéralisées. Cependant, Bereiter (1989) aurait constaté que l'hémisection de la moelle cervicale évoque une hausse persistante d'adrénaline dans la médullosurrénale ipsilatérale. Ces travaux, insuffisants pour définir un contrôle ipsi- ou contralatéral, ne permettent pas d'écarter l'hypothèse d'une commande latéralisée des réponses neuroendocrines.

1.3 L'activité électrodermale

C'est au cours des deux dernières décennies que certains travaux ont pris en compte la signification éventuelle des mesures bilatérales de l'AED. Un nombre croissant d'auteurs a postulé une latéralisation de l'AED, consécutive à l'activation préférentielle de l'un ou l'autre hémisphère cérébral. Cette activité, en sa qualité de témoin de l'activation centrale sous contrôle réticulaire, non spécifique et diffus, était classiquement étudiée unilatéralement avec un postulat de symétrie (Bloch, 1965). L'AED bilatérale a été utilisée comme indice des différences hémisphériques lors de tâches cognitives (Lacroix et Comper, 1979) et en psychopathologie, notamment dans les études sur la schizophrénie, la dépression, l'anxiété et les manifestations de négligence unilatérale (Gruzelier et Venables, 1973; Heilman et al., 1978; Myslobodsky et Horesh, 1978).

Deux méthodes sont couramment utilisées pour démontrer une influence hémisphérique latéralisée: la première compare l'amplitude des RED évoquées sur les mains droite et gauche en réponse à des stimulations diverses (verbales, visuospatiales, auditives); la seconde utilise une activation unilatérale de l'hémisphère droit ou gauche lors de procédures d'écoute dichotique (Hugdahl et Brobeck, 1986) ou de présentation d'un hémi-champ visuel (Hugdahl et al., 1983). Les résultats obtenus chez l'homme ont fait l'objet de deux importantes revues de question (Freixa i Baqué et al., 1984; Hugdahl, 1984). Les conclusions ne permettent pas d'identifier clairement le type de commande, ipsi- ou contralatérale, excitatrice ou inhibitrice, qui relierait l'activation hémisphérique à l'AED bilatérale. Selon les auteurs, cette commande serait excitatrice ipsilatérale (Luria et Homskaya, 1970), excitatrice bilatérale (Holloway et Parsons, 1969), excitatrice contralatérale (Myslobodsky et Rattock, 1977) ou enfin inhibitrice contralatérale (Sourek, 1965; Lacroix et Comper, 1979; Hugdahl, 1988; Rippon, 1989).

Seule l'exploration directe des mécanismes neurophysiologiques permettra de discuter une éventuelle latéralisation de la commande de l'AED. Les travaux dans ce domaine sont rares et les données disponibles, obtenues pour la plupart chez l'animal, proviennent de travaux anciens où la latéralisation de l'AED avait fait l'objet de quelques observations plutôt que d'une analyse systématique. Nous avons regroupé ces observations dans le tableau 4.1. L'analyse de ce tableau semble indiquer une prédominance de l'amplitude des réponses contralatérales lors de lésions corticales ce qui correspondrait à l'existence d'un contrôle inhibiteur contralatéral; cependant, les résultats des stimulations corticales ne confirment pas cette tendance.

En somme, l'ensemble des résultats analysés ne permet pas de définir clairement l'existence de commandes d'origine centrale ayant des effets latéralisés sur les cibles végétatives. En ce qui concerne l'AED, le tableau présenté ci-après conduit à des conclusions contradictoires.

Main findings of papers related to EDA asymmetry elicited by invasive methods

Lesion methods			
Fontarge (1880)	Human	"anterior part of the left hemisphere"	I < C (sweating)
Guttman & List (1928)	Human	"parts of neocortex"	I < C (sweating)
Schwartz (1937)	Cat	Premotor area	I > C (SRR)
Sourek (1965)	Human	Frontal lobe	l < C (SPR)
Wilcott (1967)	Cat	Sensorimotor cortex	I < C (SPR)
·			
Electrical stimulating methods 	5		
Betcherew (1905)	Cat	"close to the motor cortex	'I < C (sweating)
Isamat (1961)	Cat	Limbic cortex	I < C (SPR)
Landau (1953)	Cat ,	Pyramidal tract	I = C (SPR)
Langworthy & Richter (1930)	Cat	Posterior sigmoid gyrus Pyramidal tract	l < C (SPR) l = C (SPR)
Sourek (1965)	Human	Temporal lobe	I < C (SPR)
Wang (1930)	Cat	Motor area	I > C (SPR)
Wang & Brown (1956)	Cat	Anterior sigmoid gyrus	I = C (SPR)
Wang & Lu (1930)	Cat	"cortical motor field"	I > C (SPR)
Wilcott (1969)	Cat	Sensorimotor cortex	I < C (SPR)
Wilcott & Bradley (1970)	Cat	Premotor cortex	I > C (SPR)

Tableau 4.1: Principaux résultats des travaux utilisant des techniques invasives dans l'étude du système nerveux et faisant référence à la latéralisation de l'AED.

Les colonnes indiquent, de gauche à droite: les auteurs, l'espèce animale, la région corticale et les effets observés sur l'AED. Ces effets montrent une supériorité ou non de l'amplitude des RED ipsilatérales (I) ou contralatérales (C) par rapport au site d'intervention central (lésion ou stimulation électrique). SPR: réponses électrodermales en potentiel; SRR: réponses électrodermales en résistance.

2. LATERALISATION DE L'AED: RECHERCHE DES MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES

Ayant démontré que la stimulation des aires péricruciées déclenche des RED, nous considérons que la stimulation de cette région correspond à une situation optimale pouvant permettre le déclenchement de RED éventuellement latéralisées. La recherche sur la latéralisation de l'AED peut alors être envisagée de deux points de vue complémentaires:

- les centres moteurs corticaux générent-ils une commande électrodermale latéralisée ipsilatérale ou contralatérale ?

- les voies descendantes vers la moelle conservent-elles une éventuelle latéralisation et, dans ce cas, l'organisation spinale permet-elle de transmettre une telle latéralisation jusqu'aux glandes sudoripares ?

La latéralisation de l'AED se traduirait, du fait du croisement des fibres pyramidales, par une plus grande amplitude des RED enregistrées du côté contralatéral au site de stimulation.

2.1 Méthodes

L'expérimentation a porté sur 22 chats (10 pour la stimulation de l'aire 4, et 8 pour la stimulation pyramidale). Dans une dernière série (4 animaux), nous avons complété la préparation pyramidale par une hémisection de la moelle cervicale. Nous avons donc trois séries expérimentales différentes:

1/ Stimulation de l'aire 4 des hémisphères cérébraux droit et gauche;

2/ Stimulation du faisceau pyramidal droit et gauche chez une préparation pyramidale;

3/ Situation 2/, complétée par une hémisection de la moelle cervicale, ipsilatérale au faisceau pyramidal stimulé.

Pour les trois séries, les paramètres de stimulation sont les mêmes que ceux indiqués au chapitre précédent. La figure 4.1 illustre le protocole de stimulation latéralisée du cortex et du faisceau pyramidal.



Figure 4.1: Schéma montrant les sites de stimulation et les niveaux de section en vue de mettre en évidence la latéralisation du contrôle corticospinal de l'AED.

Abréviations: c, collatérales pyramidales; fcr, fibres cortico-réticulaires; FP, faisceau pyramidal; fpc, faisceau pyramidal croisé; fpd, faisceau pyramidal direct. FR, formation réticulée; frs, fibres réticulo-spinales; gs, ganglion sympathique; HD, hémisphère droit; HG, hémisphère gauche; hs, hémisection de la moelle cervicale; np, neurones préganglionnaires; RED, réponse électrodermale; ri, réseau spinal d'interneurones; sb, section bulbaire; stim, stimulation électrique. Ipsilatéral ou contralatéral: côté d'enregistrement par rapport au site central de stimulation. (Adapté de Sequeira et Roy, 1993)
Les stimulations corticales étaient appliquées, à l'aide de la même électrode, alternativement sur l'aire 4 des hémisphères droit et gauche. Le nombre de stimulations variait (entre 7 et 30) selon les animaux. Les intensités étaient comprises, pour l'ensemble des chats, entre 30 et 600 μ A. Pour chaque animal, le nombre de stimulations ainsi que leurs valeurs d'intensité étaient identiques pour les deux hémisphères. Sur les préparations pyramidales (suivies d'une aspiration du bulbe), nous avons stimulé les faisceaux droit et gauche. La même électrode était utilisée avec les mêmes intensités dans les deux faisceaux pyramidaux. Le nombre de stimulations variait (entre 10 et 32) suivant les chats et les valeurs d'intensité (de 80 à 600 μ A), étaient également réparties sur les deux faisceaux.

Les RPD étaient recueillies sur les quatre membres de l'animal. Pour chaque animal, les valeurs de l'amplitude ont été réunies en deux groupes: valeurs des RPD ipsilatérales et contralatérales au site de stimulation. Nous avons effectué des analyses de variance de l'amplitude des RPD. Le nombre de stimulations, étant variables d'un animal à l'autre, nous avons harmonisé les effectifs et pondéré les sommes des carrés avant de procéder à l'analyse de variance.

2.2 RPD d'origine corticale

La figure 4.2 représente les moyennes globales de l'amplitude des RPD obtenues par stimulation de l'aire 4 de hémisphères gauche et droit. Elle montre une prédominance non significative de l'amplitude sur les mêmes membres. L'analyse détaillée des résultats permet de constater que chez la plupart des animaux (7/10), les amplitudes pour les RPD enregistrées d'un côté donné restent supérieures, indépendamment de l'hémisphère stimulé. Une telle prédominance unilatérale est répartie entre les membres gauches (3/7) et droits (4/7) de manière équivalente. La figure 4.2 montre que l'inversion du côté de stimulation ne change pas le rapport entre les amplitudes moyennes des RPD des membres ipsilatéraux et contralatéraux. En d'autres termes, c'est toujours le même côté (ici gauche) qui présente les plus grandes amplitudes. Cependant ces différences n'atteignent pas le seuil de signification.



Figure 4.2: Amplitudes moyennes des RPD évoquées par la stimulation corticale des hémisphères gauche (LH) et droit (RH) pour l'ensemble des chats. Les RPD sont recueillies sur les membres ipsilatéraux (I) et contralatéraux (C) à l'hémisphère stimulé. L et R, membres gauches et droits de l'animal. Les barres verticales donnent la valeur inférieure des limites de confiance à P=0.05. (Adapté de Sequeira, Roy et Ba-M'Hamed, 1986)

L'analyse de variance globale pour groupes appareillés (C1 à C10) avec deux facteurs: hémisphère stimulé (G,D) et côté enregistré (I,C)) porte sur l'ensemble des RPD recueillies du côté ipsi- et contralatéral. Un premier examen des résultats montre que l'effet attendu, à savoir une prédominance de l'amplitude des RPD contralatérales, n'est pas observé (F 1/9=0,55; NS). Les comparaisons n'indiquent pas qu'il y ait des différences significatives de l'amplitude des RPD selon l'hémisphère stimulé (F 1/9=2,63; NS). Aucune interaction, globale ou partielle, n'est significative. Par contre, l'amplitude moyenne des RPD est différente selon les animaux (F 9/240=22,89; p<0,005).

La variabilité inter-individuelle de l'amplitude des RPD correspond bien aux données classiques mais pourrait être éventuellement influencée par les valeurs d'intensité utilisées, lesquelles varient légèrement pour chaque animal. Pour tester ce dernier point, nous avons comparé les moyennes des intensités de stimulation et les moyennes des amplitudes des RPD pour chaque animal (r=-0,42, NS; 10 paires); ce résultat ne permet pas de conclure à une covariation des deux paramètres. L'analyse des résultats suggère que les animaux se répartissent en deux groupes: l'un (chats 2, 3, 6, 8 et 10) présentant des RPD dont l'amplitude moyenne est élevée (m=5,05), l'autre (chats 1, 4, 5, 7 et 9) qui présente des RPD beaucoup moins amples (m=0,89). Une analyse de variance à deux facteurs en groupes appareillés ne met pas en évidence l'interaction entre ces groupes et le facteur complexe (stimulations hémisphériques-côté enregistré).

En conclusion, l'analyse de variance globale et les analyses complémentaires ne nous permettent pas de conclure à une prédominance contralatérale, ou ipsilatérale (t (9)=0.73, NS) de l'AED d'origine corticale.

2.3 Discussion

Nos résultats ne sont pas en faveur de l'existence de la latéralisation de l'AED déclenchée par l'aire motrice primaire de chaque hémisphère, chez le chat. Cela peut s'expliquer par les liens anatomiques et fonctionnels entre le cortex moteur et les formations réticulaires, comme cela a été discuté précédemment. En effet, lors de stimulations corticales, des neurones réticulo-spinaux sont activés, soit par des voies cortico-réticulaires directes, soit par des collatérales pyramidales. Etant donné que les fibres réticulaires forment un réseau bilatéral caractéristique, l'information corticale diffuse dans ce réseau et perd son caractère latéralisé avant d'être transmise aux neurones sudomoteurs spinaux. Le fait que les projections réticulo-spinales soient bilatérales facilite en outre la diffusion des influx descendants au niveau spinal.

Afin de préciser le rôle des formations réticulaires dans la latéralisation de l'AED, nous avons mené une expérimentation complémentaire, en collaboration avec S. Ba-M'Hamed, chez dix chats. Nous avons stimulé alternativement et avec des intensités constantes (20-40 μ A) les formations réticulées droite et gauche d'un même animal et avons enregistré les RPD sur les coussinets droits et gauches. Si les voies de transmission de l'AED sont latéralisées, en alternant le côté de stimulation on peut s'attendre à une inversion du sens de la prédominance de l'amplitude des RPD, si elle existe. Les résultats montrent que selon les animaux, la stimulation réticulaire droite ou gauche déclenche des RPD significativement prédominantes à droite ou à gauche, indépendamment du côté de stimulation réticulaire (Figure 4.3). Pour l'ensemble des animaux, le rapport de Fuhrer (1971) a été calculé et permet de constater que d'une part la valeur et le sens de ce rapport sont variables d'un animal à l'autre et que



d'autre part le sens des différences entre les amplitudes des RED enregistrées à gauche ou à droite est indépendant du côté de stimulation réticulaire. Ceci permet de penser que le contrôle réticulaire sur l'AED s'exercerait par des voies réticulo-spinales symétriques et donc en dehors de toute prédominance ipsi- ou contralatérale.



Figure 4.3: Prédominance de l'amplitude des RPD évoquées sur le même coussinet plantaire, indépendamment du côté réticulaire stimulé.

A: L'amplitude des RPD enregistrées sur les coussinets plantaires gauche et droit ne varie pas lorsque la formation réticulée est stimulée à droite ou à gauche.

B: Différences entre les amplitudes moyennes des RPD évoquées, par stimulation du TCM droit ou gauche, sur les coussinets plantaires antérieurs chez 10 chats (C1 à C10). Le rapport Δ est calculé selon la formule de Fuhrer (1971): (Δ =Ampl D - Amp G / Amp D + Ampl G) où Amp D est l'amplitude moyenne des RED recueillies sur le coussinet plantaire droit et Amp G celle des RED sur le coussinet gauche. Un rapport positif indique une prédominance de l'amplitude sur le membre droit, un rapport négatif traduit une prédominance à gauche. Noter que le rapport reste toujours dans le même sens pour un même chat, quel que soit le côté stimulé. Un t de Student est calculé sur les différences entre Amp D et Amp G: (*), p<.05; (**), p<.01; (***), p<.001. (Adapté de Ba-M'Hamed, Sequeira et Roy, 1985)

En complément des résultats décrits, nous avons analysé les amplitudes des RED obtenues par stimulation de la formation réticulée droite, effectuée comme contrôle fonctionnel chez des préparations pyramidales. L'amplitude des RED est significativement latéralisée chez 50% des animaux. Néanmoins, la moitié de ces animaux présente une prédominance significative de l'amplitude, soit contralatérale, soit ipsilatérale. Ces résultats montrent bien que les structures réticulaires peuvent faciliter la diffusion bilatérale des influx de la commande électrodermale et masquer ainsi une éventuelle latéralisation d'origine corticale. Dans une étape ultérieure et afin d'éliminer les influences réticulaires, nous avons stimulé le faisceau pyramidal chez une préparation pyramidale.

2.4 RPD d'origine pyramidale chez une préparation pyramidale

Les moyennes globales de l'amplitude des RPD obtenues par la stimulation du faisceau pyramidal droit et gauche, sont illustrées par la figure 4.4. Après inversion du côté de stimulation des pyramides, les amplitudes moyennes des RPD sur les membres gauches et droits ne s'inversent pas. L'analyse détaillée des résultats montre que, pour la majorité des animaux (7/8), on constate une prédominance des valeurs d'amplitude des RPD enregistrées d'un côté donné, indépendamment du faisceau pyramidal stimulé. Cette prédominance unilatérale se répartit de manière équivalente entre les membres gauches (4/7) et droits (3/7). Un seul animal présente une prédominance des amplitudes ipsilatérales au côté de stimulation.

L'analyse de variance indique que la stimulation des pyramides déclenche des RPD dont l'amplitude moyenne ne diffère pas selon le côté d'enregistrement (ipsi ou contralatéral) (F 1/7=-0,13; NS). Elle montre également que l'amplitude moyenne ne varie pas significativement lorsqu'on stimule (avec la même intensité) le faisceau pyramidal gauche ou droit (F 1/7=1,20; NS). En revanche, l'amplitude moyenne des RPD varie de manière significative selon les animaux (F 7/288=33,65; p<0,005). L'analyse des interactions, complétée par celle des effets simples de l'interaction chats x faisceaux pyramidaux, nous amène à admettre que les variations significatives de l'amplitude des RPD, pour le facteur chats, ne sont dues qu'aux variations importantes propres au chat 4.



Figure 4.4: Amplitudes moyennes des RED déclenchées par stimulation des faisceaux pyramidaux gauche (LP) et droit (RP) pour l'ensemble des chats. Mêmes abréviations que pour la figure 4.2. (Adapté de Sequeira, Roy et Ba-M'Hamed, 1986)

Nous avons effectué les mêmes analyses complémentaires que celles exposées dans le paragraphe précédent; elles permettent d'aboutir aux mêmes conclusions. L'ensemble des résultats n'a pas permis de mettre en évidence une prédominance contralatérale de la commande pyramidale de l'AED.

2.5 RPD d'origine pyramidale chez une préparation pyramidale, suivie d'une hémisection de la moelle cervicale

Les résultats obtenus par stimulation du faisceau pyramidal, après la section des voies réticulo-spinales, sont en faveur d'une diffusion bilatérale des influx pyramidaux à l'origine de l'AED, au niveau de la moelle. L'absence de prédominance contralatérale de l'amplitude des RPD pourrait être due à l'activité des fibres pyramidales ipsilatérales qui faciliteraient la diffusion spinale vers le côté opposé. Il faut par conséquent recruter exclusivement les fibres pyramidales ayant une projection contralatérale (voir Figure 4.5, n°4).



Figure 4.5 : Aspect anatomique et représentation schématique de la préparation pyramidale complétée par une hémisection de la moelle cervicale.

1 : Vue latérale du bulbe et de la moelle cervicale.

2 et 3 : Respectivement, vues ventrale et dorsale des mêmes régions.

4 : Représentation schématique des voies réticulo-spinales et pyramidales de la préparation photographiée en 1, 2 et 3. Abréviations : bs, section bulbaire épargnant le faisceau pyramidal ; medial axis, plan médian ; ps, sites de stimulation pyramidale ipsilatérale (ps-i) ou contralatérale (ps-c) à l'hémisection de la moelle cervicale ; PT, faisceau pyramidal ; RF, formation réticulée ; sh, hémisection spinale ; spinal network, réseau neuronique spinal. Echelle : 1 cm. (Modifié de Sequeira, Ba-M'Hamed et Roy, 1986)

105

Dans ce but, nous avons effectué une hémisection spinale (C2-C3) et stimulé les seules fibres pyramidales croisées, en avant d'une section bulbaire réalisée au niveau P12 (voir Figure 4.5). Le faisceau stimulé est ipsilatéral à l'hémisection (droite ou gauche). La majeure partie des fibres de ce faisceau croisent en avant de l'hémisection spinale. En effet, "the dorsolateral corticospinal tract at C5-C7 contains mainly crossed fibers (92%) and only a relatively limited number of uncrossed ones (8%), while the ventral tract contains many crossed fibers (63%) but also many uncrossed ones (37%)" (Armand et Kuypers, 1980, p. 30). Par conséquent, les fibres pyramidales stimulées se terminent dans la moelle du côté contralatéral à l'hémisection.

Les résultats montrent que la stimulation du faisceau pyramidal ipsilatéral à l'hémisection spinale déclenche des RPD sur les quatre coussinets plantaires (Figure 4.6). Les seuils de déclenchement des RPD sont du même ordre que ceux observés sur une préparation pyramidale. On peut également déclencher des RPD par stimulation du faisceau contralatéral à l'hémisection (donc en recrutant les fibres non croisées au niveau C2-C3).

On constate le plus souvent une baisse générale de l'amplitude des RPD provoquées après l'hémisection spinale. Cette baisse correspond presque exclusivement à la diminution significative de l'amplitude des RPD enregistrées du côté ipsilatéral à l'hémisection (quatre t de Student ont été calculés; leur seuil de signification variait de p<0.01 à p<0.001). La figure 4.7 présente la moyenne de l'amplitude des RPD (N=20), déclenchées par stimulation du faisceau pyramidal ipsilatéral à l'hémisection, sur les membres ipsi- ou contralatéraux. Pour les chats 1 et 4, il est possible de déceler une faible prédominance ipsilatérale de l'amplitude des RPD. Cependant, le contrôle histologique montre que, sur ces préparations, le contingent ventral ispilatéral du faisceau pyramidal stimulé pourrait être partiellement épargné. Pour les chats 2 et 3, seules les fibres croisées du faisceau stimulé sont épargnées: dans ce cas, les valeurs de l'amplitude sont prédominantes du côté contralatéral à l'hémisection spinale et significativement plus grandes pour l'animal C3 (t(24)=6,93, p< 0,001). Bien qu'il s'agisse ici d'un faible nombre de mesures, ces résultats montrent une diffusion spinale bilatérale des influx pyramidaux à l'origine de l'AED.



Figure 4.6: RED déclenchées sur les quatre coussinets par stimulation pyramidale après section bulbaire suivie d'une hémisection spinale (chat C3).

Noter l'absence de parallélisme entre l'AED spontanée des quatre membres, typique de l'animal spinal. Abréviations: LF, membre antérieur gauche; LH, membre postérieur gauche; RF, membre antérieur droit; RH, membre postérieur droit.



Figure 4.7: Amplitudes moyennes et écart-type des RPD évoquées par stimulation pyramidale, après section bulbaire et hémisection spinale, chez quatre chats. La stimulation pyramidale est ipsilatérale à l'hémisection.

Les RPD sont enregistrées sur les quatre coussinets plantaires et regroupées en RPD contralatérales (C) et ipsilatérales (I) à l'hémisection. Pour chaque animal, est représentée, à partir de coupes frontales, une reconstitution de l'étendue des lésions de l'hémisection spinale. La région hachurée correspond à l'extension de l'hémisection spinale.

2.6 Discussion

Les résultats montrent que les stimulations unilatérales du faisceau pyramidal ou la mise en jeu des seules fibres croisées évoque des RPD bilatérales sur les quatre membres sans qu'apparaissent des différences d'amplitude significatives entre les RPD ipsi- ou contralatérales à la stimulation.

Nos données concernant l'absence de latéralisation des RPD d'origine corticale sont en désaccord avec les observations de la plupart des auteurs qui constatent une prédominance de l'amplitude des RPD du côté contralatéral ou ipsilatéral au site de stimulation (voir le tableau 4.1). En revanche, nos résultats confirment les observations de Wang et Brown (1956), Langworthy et Richter (1930) et Landau (1953) qui avaient rapporté une absence de latéralisation des RPD d'origine pyramidale. Il faut toutefois souligner que dans ces travaux les observations rapportées sont souvent faites a posteriori, en marge des objectifs des expérimentaux.

Dans le présent travail nous démontrons que la commande de l'AED, transmise par des fibres pyramidales totalement latéralisées, va diffuser vers les deux côtés de la moelle. Nous savons que les fibres croisées du faisceau stimulé se subdivisent en deux contingents: l'un ventral, l'autre dorsolatéral. Les fibres du contingent ventral se termineraient dans la zone intermédiaire ventromédiane bilatérale (Armand, 1981). Cette zone correspond à la localisation des neurones propriospinaux (Illert et al., 1975) dont les collatérales et les fibres terminales se distribuent bilatéralement (Molenaar et al., 1974). Enfin, divers auteurs (Oldfield et McLachlan, 1981; Vera et al., 1990) ont pu montrer que les ramifications dendritiques des neurones préganglionnaires atteignent le côté opposé de la moelle. Une telle organisation neuroanatomique favorise donc la diffusion spinale des signaux d'origine corticospinale et permet d'expliquer la non latéralisation de l'AED.

Au total, à la suite de nos résultats et de ceux présentés dans le tableau 4.1, il est difficile de justifier l'utilisation de l'AED en tant qu'indice des spécialisations hémisphériques chez l'homme, comme le montre l'analyse d'une centaine d'articles par Freixa et Baqué et al. (1984) et Hugdahl (1984). Il ressort également de notre travail que l'organisation des influx descendants à l'origine de l'AED, au moins jusqu'aux neurones spinaux, diffère des programmes latéralisés à destination des cibles somatiques. Il faut cependant admettre que ne pas démontrer des différences bilatérales, chez le chat, ne suffit pas à infirmer l'hypothèse d'un contrôle latéralisé de l'AED d'origine corticale chez l'homme. Par ailleurs, nous avons noté que la plupart des animaux présentent des RPD bilatérales dont l'amplitude est plus grande

sur l'un des deux côtés d'enregistrement, quel que soit le côté de stimulation central. Le fait que des RPD soient systématiquement plus amples d'un côté pour un même animal peut être attribué à des facteurs agissant au niveau périphérique, directement sur les glandes sudoripares.

3 FACTEURS PERIPHERIQUES ET LATERALISATION DE L'AED

Pour un même type de contrôle nerveux, il a été démontré que divers paramètres électrodermaux varient en fonction de l'état des glandes sudoripares et des couches épidermiques qui sont à l'origine de l'AED. La température et l'hydratation cutanées contribuent à modifier les caractéristiques de la peau et de ce fait l'amplitude et la latence des RED chez l'homme et chez l'animal (Gildemeister et Ellinghaus, 1923; Mauslby et Edelberg, 1960; Stombaugh et Adams, 1971; Ciancia et al., 1973; Fowles et Rosenberry, 1973).

Dans une série d'expériences réalisées en collaboration avec S. Ba-M'Hamed, nous avons pu analyser, chez le chat, les effets de la température sur la latence et l'amplitude des RPD obtenues par stimulation de la formation réticulée (pour les détails techniques, voir Ba-M'Hamed et al., 1986). Nous avons constaté: d'une part, une grande variabilité individuelle dans l'amplitude des RPD en fonction de la température cutanée; d'autre part, une même évolution globale de l'amplitude pour l'ensemble des animaux, à savoir une hausse de l'amplitude en fonction de la température cutanée jusqu'à des valeurs proches de 30 °C, puis une diminution pour des valeurs supérieures. Pour des RPD d'amplitude submaximale, une hausse de 1°C peut accroître l'amplitude de 2,6%.

Par conséquent, si la température cutanée est le facteur déterminant de la différence d'amplitude entre les RPD bilatérales, le fait d'imposer une température identique aux deux coussinets devrait entraîner l'égalité d'amplitude de ces réponses. Or, en imposant une même température sur les coussinets droit et gauche, lors de stimulations réticulaires, les différences d'amplitude entre les RPD bilatérales se maintiennent. Nous pouvons en conclure que la température, bien qu' ayant une influence significative sur divers paramètres des RPD, n'est pas le seul facteur intervenant dans le déterminisme des différences bilatérales et par conséquent dans les processus de latéralisation. D'autres facteurs périphériques (épaisseur de la peau, densité de vascularisation, quantité de glandes sudoripares) pourraient influencer l'expression électrodemale d'origine centrale.

Nous avons montré que la plupart de nos animaux d'expérience présentent des valeurs d'amplitude de RPD prédominantes d'un côté d'enregistrement, indépendamment du côté central de stimulation. Ceci pourrait suggérer l'existence d'une asymétrie de l'AED qui serait stable quelles que soient les conditions expérimentales et de ce fait relever de facteurs individuels. Chez l'homme, les résultats de divers travaux sont en faveur d'une relation étroite entre ces facteurs et la latéralisation de l'AED (Bonis et Freixa i Baqué, 1980; Erwin et al., 1980; Gross et Stern, 1980). Il est envisageable que les sujets puissent avoir un profil individuel de latéralisation dominant, Toutefois, il est nécessaire de comparer l'amplitude des RPD bilatérales, obtenues lors de plusieurs séances. Or, nos conditions d'enregistrement chez l'animal en préparation aigüe, limitent les comparaisons statistiques à une séance. Par ailleurs, l'intérêt de la recherche sur la latéralisation individuelle de l'AED est accru du fait qu'il existe des résultats mettant en rapport une telle latéralisation avec certains traits psychologiques (Gruzelier, 1981; Brende, 1982). Cependant, de telles inférences n'ont de valeur que dans la mesure où une constance temporelle de la latéralisation peut être trouvée pour un sujet donné. Il faut donc déterminer, sur plusieurs séances, la part du facteur sujet sur le taux de stabilité de la latéralisation des RPD bilatérales. Pour ce faire, et en collaboration avec J. Naveteur, nous avons effectué une recherche expérimentale chez l'homme.

4.1 La constance temporelle ou la part du facteur "sujet" dans la latéralisation de l'AED

La constance temporelle de la latéralisation de l'AED a fait l'objet de quelques recherches (Galbrecht et al., 1965; Obrist, 1963; Wyatt et Tursky 1969). Ces études concernent plutôt l'analyse de la constance temporelle de mesures toniques de l'AED, à l'état de veille; la stabilité temporelle semble dépendre grandement des sujets, certains paraissant plus stables que d'autres. Durant le sommeil, les différences bilatérales semblent peu stables et indépendantes des divers stades (Johnson et Lubin, 1966; Freixa i Baqué et Bonis, 1983). Enfin, les rares données disponibles sur la latéralisation de l'amplitude de RPD provoquées sont insuffisantes dans la mesure où les sujets enregistrés étaient peu latéralisés (Galbrecht et al., 1965).

4.2 Méthodes

Onze sujets masculins, droitiers et d'âge moyen de 20 ans ont participé à cette étude. A la fin de l'expérience ils recevaient un dédommagement financier pour leur participation. L'AED était enregistrée bilatéralement en potentiel (RPD) et en conductance (RCD). Pour les enregistrements en potentiel l'électrode active était placée sur le centre de l'hypothénar et l'électrode de référence sur la face interne de l'avant bras. Les variations en conductance étaient enregistrées à l'aide d'électrodes attachées sur la phalange médiane du majeur et de l'index (Figure 4.8). Afin de minimiser l'influence du dispositif d'enregistrement, les coupleurs étaient périodiquement vérifiés et les électrodes systématiquement interverties d'une séance à l'autre pour chaque sujet.



Figure 4.8: Enregistrement de réponses électrodermales en conductance (RCD) et en potentiel (RPD) à partir des mains gauche et droite du même sujet lors d'une présentation biauriculaire d'un son (E.S.) avec les caractéristiques suivantes: 100 dB, 1000 Hz, 1 s. L'échelle temporelle correspond à 2 s, le gain à 1 µmohs et 0,2 mV. (Adapté de Sequeira et Naveteur, 1989)

L'expérience se déroule en quatre séances identiques, ayant lieu à une semaine d'intervalle l'une de l'autre. Lors de chaque séance, le sujet est assis et isolé dans une pièce insonorisée. Après la lecture des consignes, l'invitant à ne pas bouger et à se détendre, la séance commence par une période de repos de 5 minutes puis une série de sons (1000 Hz, 100 dB, 1s) est délivrée jusqu'à ce que dix RED bilatérales soient obtenues simultanément pour les deux types d'enregistrement. La durée de chaque séance est d'environ 30 minutes. Les RED prises en compte sont celles dont l'amplitude en conductance a une valeur égale ou supérieure à 0,02 µmohs et qui surviennent dans un intervalle de 1 à 5 secondes après le début du son ainsi que celles dont l'amplitude en potentiel est égale ou supérieure à 0,2 mV, avec une latence comprise entre 700 ms et 3 s.

4.3 Résultats

Ne sont présentés ici que les résultats ayant trait à la constance temporelle des différences bilatérales d'amplitude en conductance et en potentiel; ils sont illustrés par la figure 4.9. Pour les amplitudes des RED nous calculons un coefficient de corrélation intra-classe ri^1 (Abdi,1987). Ce coefficient est calculé à partir d'une analyse de variance à un facteur (4 séances) pour groupes appareillés, effectuée sur les différences D-G moyennes de chaque sujet lors de chaque séance. Afin de prendre en compte le sens de la latéralisation, un second coefficient a été calculé à partir d'une analyse de variance réalisée non plus sur les différences d'amplitude mais sur des coefficients de latéralité définis comme suit: 1 correspond à une différence significative G>D, 0 correspond à une absence de latéralisation et -1 correspond à une différence significative D>G. Ces facteurs sont appliqués en fonction des résultats de 11 analyses de variance individuelles à deux facteurs (séance, main).

Les coefficients de constance temporelle calculés avec les deux méthodes sont respectivement de 0,15 et 0,26 pour les différences bilatérales de l'amplitude en conductance et de 0,11 et 0,33 en potentiel. Ces valeurs expriment une petite variance imputable au facteur sujet et en conséquence traduisent une faible constance temporelle. Les analyses de variance individuelles montrent un effet significatif du facteur "main", chez 8 sujets en potentiel et chez 9 sujets en conductance. En potentiel, 7 sujets présentent une latéralisation D>G. La figure 4.9 permet en outre de constater qu'aucun sujet ne montre une différence bilatérale significative de même sens lors des quatre séances. Trois sujets sont latéralisés lors de trois séances, 5 sujets lors de deux séances et les 3 derniers lors d'une seule séance. En conductance, 7 sujets ont un profil G>D et 2 un profil D>G. Quatre sujets présentent le même profil (G>D) lors des quatre séances, 3 sujets présentent une latéralisation significative lors

¹ ri = CMe sujets - CMe résidu / CMe + (n-1) CMe résidu.

n est le nombre de sessions. Le coefficient ri exprime directement le degré de variance imputable au facteur sujet. Lorsque ri est élevé, il traduit une bonne constance temporelle du phénomène étudié.



La figure 4.9 : Différences moyennes de l'amplitude des réponses électrodermales bilatérales, enregistrées en potentiel (RPD) et en conductance (RCD) pour chaque sujet et chaque séance (Naveteur et Sequeira, 1990). de deux séances et les 4 derniers présentent une latéralisation inverse d'une séance à l'autre.

Enfin, pour évaluer les relations entre les niveau de base et l'amplitude des RED, un coefficient de corrélation a été calculé entre la moyenne des différences bilatérales de ces deux paramètres lesquels apparaissent significativement corrélés (r(42)=0,32; p<0,05). En outre, la relation entre les moyennes des niveaux de base et d'amplitude pour les deux mains est également significative (r(42)=0,54; p<0,01).

4.4 Discussion et conclusion

Les résultats montrent que l'AED, enregistrée en potentiel ou en conductance, est latéralisée dans 60% des cas. Cependant la direction de cette latéralisation en conductance (G>D) est l'inverse de celle observée en potentiel (D>G). De plus, les différences bilatérales sont le plus souvent influencées par les séances d'enregistrement. D'une manière générale, le facteur "main" ne rend compte que d'une faible part de la variance ce qui traduit une faible constance temporelle. Par conséquent, la valeur prédictive d'une séance sur l'autre est faible. Cependant, en conductance, un tiers des sujets a présenté une asymétrie de même sens lors des quatre séances (sujets 7, 8, 10 et 11, voir Figure 4.9). Cette observation corrobore les résultats antérieurs suggérant qu'il puisse exister différents degrés de constance temporelle dans la latéralisation de l'AED.

Les enregistrements en potentiel n'ont permis d'observer ni une latéralisation systématique, ni une inversion significative de la latéralisation chez un même sujet, d'une séance à l'autre. De plus, une latéralisation significative de même sens est rarement observée simultanément avec les deux techniques d'enregistrement. Enfin, dans l'enregistrement en conductance, les différences bilatérales entre les amplitudes des RED sont positivement corrélées avec les différences bilatérales des niveaux de base. En rapport avec ceci, il apparaît que la corrélation entre les deux variables est plus forte dans le cas de la main droite. En conséquence, une variation du niveau de base peut augmenter, annuler ou diminuer les différences bilatérales d'amplitude par le biais d'une influence spécifique sur les RED enregistrées à droite.

Il est possible de résumer l'ensemble des résultats comme suit :

- les différences bilatérales sont le plus souvent influencées par la séance d'enregistrement;

- il est rare d'observer simultanément une latéralisation significative de même sens dans les deux types d'enregistrement; - le niveau de base peut influencer différemment l'amplitude des RED enregistrées à droite et à gauche.

Ces résultats complètent ceux obtenus chez l'animal dans la mesure où, en l'absence de stimulation préférentielle des hémisphères cérébraux, les fréquentes divergences des asymétries observées en conductance et en potentiel peuvent difficilement résulter d'une implication préférentielle d'un hémisphère pour un sujet donné. Il y a donc lieu de penser que les facteurs périphériques jouent un rôle important à l'origine des variations dans la direction des asymétries. Certains d'entre eux tels l'épaisseur de la peau résultant de la manualité ou la quantité de glandes sudoripares pourraient favoriser la constance temporelle des différences bilatérales alors que d'autres, d'une plus grande labilité, comme la température et la fixation des électrodes, pourraient plutôt entraîner une certaine instabilité.

Sans exclure toute influence hémisphérique excitatrice ou inhibitrice, contralatérale ou ipsilatérale, encore non démontrée, les présents résultats permettent d'attirer l'attention sur le rôle important des facteurs périphériques et des biais d'enregistrement dans la genèse des différences électrodermales bilatérales. En conséquence, nous sommes amenés à émettre des réserves sur les tentatives d'association d'une prétendue latéralisation dominante de l'AED avec des caractéristiques individuelles de type psychologique (styles cognitifs, traits de personnalité, troubles psychiatriques) supposées stables. Comme l'ont souligné Miossec et al. (1985) il faut éviter d'interpréter en termes de spécialisation hémisphérique toute différence bilatérale (D-G) d'un indice donné.

COMMANDE PYRAMIDALE D'INDICES CARDIOVASCULAIRES

Nous avons montré l'existence d'une commande corticospinale de l'AED. L'étude de sa latéralisation nous a permis de tester la possibilité d'étendre au domaine végétatif une caractéristique de la commande somatique. L' interdépendance des variations somatiques et cardiovasculaires nous amène ici à tenter de généraliser la participation de la voie pyramidale à la commande cardiovasculaire.

1. INTRODUCTION AU CONTROLE NERVEUX DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

La régulation nerveuse du système cardiovasculaire met en jeu divers niveaux d'intégration, de la moelle au néocortex. Nous nous proposons de démontrer la spécificité de la commande corticale, transmise par le faisceau pyramidal, vers les centres cardiovasculaires bulbaires ou spinaux. Pour ce faire, il faut supprimer les effets des connexions cortico-hypothalamiques et les projections de l'hypothalamus vers le bulbe et la moelle. Nous rappelons d'abord les principaux éléments du contrôle nerveux du système cardiovasculaire.

1.1 Données générales

Les efférences végétatives vers le coeur et les vaisseaux ont leur origine dans les neurones préganglionnaires de la moelle et du bulbe; les neurones préganglionnaires sont eux-mêmes sous l'influence pré-synaptique de l'arc baroréflexe. Le coeur est sous le contrôle des neurones spinaux, regroupés dans la région intermédiolatérale, et de neurones bulbaires localisés dans les noyaux dorsal du vague (NDV) et ambigu (Loewy et Spyer, 1990); de ces noyaux partent les fibres qui empruntent le nerf vague et participent au contrôle de la fréquence cardiaque. La commande vasomotrice est principalement assurée par la région bulbaire ventrolatérale (voir Guyenet, 1990 et Holstege, 1991).

Les neurones cardiovasculaires spinaux reçoivent des influences excitatrices et inhibitrices d'un grand nombre de structures sous-corticales, notamment de l'hypothalamus (voir notamment: Kaada, 1951; Henry et Calaresu, 1974a, 1974b; Saper et al., 1976; Dampney, 1981; Larsen et al., 1986; Coote, 1988; Loewy, 1990). La stimulation directe des neurones spinaux déclenche généralement des hausses de PA et de FC (Faden et al., 1978). Au niveau bulbaire, les neurones cardiovasculaires reçoivent eux aussi un grand nombre de connexions et d'influences des régions diencéphaliques, limbiques sous-corticales (Hopkins et Holstege, 1978; Swanson et Kuypers, 1980; Price et Amaral, 1981; Cox et al., 1987; Iwata et al., 1987; Lin et al., 1987; Ruit et Neafsey, 1988; Gelsema et al., 1989; Pascoe et al., 1989; Takayama et al., 1990; pour une revue voir Holstege, 1991) et de certaines régions corticales, notamment du cortex insulaire (voir Kaada, 1951; Kooy et al., 1984). Nous nous aiderons ici de la description de Larsen et al. (1986) qui comprend trois patterns généraux de la réactivité cardiovasculaire en réponse à la stimulation électrique de ces structures.

Le premier pattern implique l'hypothalamus ventral et le gyrus cingulaire et regroupe les réponses somatiques et végétatives de la réaction de défense. La région activatrice s'étendrait du niveau rostral de l'amygdale à l'hypothalamus (Hilton et Zbrozyna, 1963) à partir duquel plusieurs voies descendantes atteindraient le bulbe et la moelle (Eliasson et al., 1951; Coote et al., 1973; Saper et al., 1976; Luiten et al., 1985; Hosoya et al., 1991).

Le deuxième pattern concerne les effets dépresseurs et de bradycardie décrits depuis les années trente (Kabat et al., 1935). Ces effets peuvent être obtenus par stimulation des cortex orbito-frontal, temporal, du lobe piriforme, de la région septale, de l'amygdale et de l'hypothalamus antérieur (Wall et Davis, 1951; Folkow et Euler, 1954; Hilton et Spyer, 1971). L'inhibition d'origine orbitaire concerne non seulement les variables cardiovasculaires mais également les mouvements (Kaada, 1960). Selon Kennard (1945), la même région corticale exercerait aussi une influence inhibitrice sur le déclenchement de la réaction de défense. Par ailleurs, l'organisation fonctionnelle de l'hypothalamus en termes d'activation ou d'inhibition cardiovasculaires diffère selon les espèces, par exemple chez le chat (Hess, 1957) et chez le lapin (Ban, 1966). En ce qui concerne les effets cardio-inhibiteurs, l'influence de l'hypothalamus s'exerce par l'intermédiaire des motoneurones préganglionnaires du noyau dorsal du vague (Schwaber et Schneiderman, 1975) et du noyau ambigu (Ellenberger et al., 1983). Le troisième et dernier pattern comprend des hausses de PA, des vasoconstrictions rénales et des vasodilatations dans les muscles des membres, à la suite de stimulations du cortex sensorimoteur (CSM) (voir Cechetto et Saper, 1990).

1.2 Rôle du cortex sensorimoteur

Les effets du CSM sur les réponses cardiovasculaires sont souvent variables; plusieurs auteurs ont observé, chez le même animal, des effets presseurs et dépresseurs en stimulant la même aire corticale. Dès le XIXème siècle, Bochefontaine (1876)¹ notait, chez le chien, des hausses de PA accompagnées d'une hausse ou d'une baisse de la FC alors que Howell et Austin (1900) observaient plutôt des effets dépresseurs chez la même espèce. Un peu plus tard, Dusser de Barenne et Kleinknecht (1924) ont enregistré des baisses de PA en réponse à des stimulations du cortex moteur. Divers auteurs ont confirmé ces résultats (Hsu et al., 1942; Eliasson et al., 1952). Cependant, Green et Hoff (1937) n'ont obtenu que de faibles baisses de PA en stimulant les cortex moteur et prémoteur de chats et singes anesthésiés à l'uréthane. En revanche, chez des chats et singes anesthésiés à l'éther, la stimulation des mêmes régions déclenche plutôt des hausses de PA. Ces résultats, obtenus dans des conditions d'anesthésie et de curarisation variables sont à interpréter avec prudence. Hilton (1965) explique les réponses cardiovasculaires d'origine corticale comme résultant de stimulations nociceptives des terminaisons nerveuses au niveau des méninges ou de la diffusion du courant vers l'hypothalamus. Ce dernier argument avait pourtant été précédemment réfuté par Delgado (1960). Cet auteur avait en effet observé que la stimulation du cortex moteur perturbait peu l'activité électrique cérébrale. Il est donc peu probable que les variations végétatives d'origine corticale résultent de la diffusion du courant vers l'hypothalamus.

Aux effets sur la PA et la FC, ajoutons les variations cardiovasculaires régionales, notamment au niveau des membres, déclenchées par la stimulation du cortex moteur et dont les premières observations datent du début du siècle (Weber, 1906). Nous retrouvons ici la question de la commande centrale unique: les modifications cardiovasculaires résultent-elles d'une commande nerveuse à point de départ cortical ou sont-elles déclenchées par des contractions musculaires périphériques dues elles-mêmes aux stimulations corticales ?

Des travaux anciens (Crouch et Thompson, 1939; Green et Hoff, 1937) ont essayé de répondre à cette question en utilisant des animaux, chats ou singes, non

¹ La plupart des travaux anciens rappelés ici sont cités par Kaada (1951) et Hoff et al. (1963).

anesthésiés mais curarisés. Deux faits plaident en faveur de la commande cardiovasculaire centrale: en premier lieu, la stimulation électrique du cortex moteur chez le chat déclenche des modifications du volume sanguin dans les membres avec des seuils inférieurs à ceux pouvant déclencher des mouvements; en second lieu, chez le singe, la stimulation corticale de la région motrice responsable d'un membre postérieur provoque une hausse dans la circulation sanguine du membre concerné, après la section des nerfs rachidiens de ce membre, ces nerfs étant postérieurs aux principales sorties végétatives (Green et Hoff, 1937). En stimulant le cortex moteur chez le chat, Orlov et Smirnov (1968) ont pu déclencher des contractions de groupes musculaires, accompagnées d'une augmentation du flux sanguin dans les mêmes muscles. Ces auteurs ont noté que ces augmentations n'apparaissent que lors d'une augmentation concomitante de la pression sanguine générale; ceci les amène à suggèrer, à la suite de Lund (1947), que les modifications du flux sanguin dans les muscles résulteraient d'un effet presseur général et non de contractions musculaires locales.

Les résultats obtenus ultérieurement par Hilton et al. (1979), chez le chat anesthésié, sont en désaccord avec les données qui précèdent. Ces auteurs concluent que les modifications de la circulation au niveau des membres, après la stimulation du cortex moteur, ne surviennent que lorsqu'il y a contractions musculaires. Le blocage de celles-ci, soit par curarisation (gallamine), soit par une cordotomie (L4-L5) empêcherait les modifications cardiovasculaires locales observées auparavant. Les résultats de Hilton et al. (1979) sont néanmoins sujets à critique: d'abord, la gallamine peut dans certains cas bloquer l'activité ganglionnaire; ensuite, la section spinale (L4-L5) peut affecter non seulement les efférences sympathiques caudales à la section mais également les neurones préganglionnaires localisés en position rostrale qui contrôlent le flux sanguin vers les membres postérieurs où sont réalisées les mesures (voir Cechetto et Saper, 1990).

En résumé, certains de ces résultats sont en faveur de l'existence d'une commande cardiovasculaire d'origine corticale, concomitante des ordres somatiques et responsable des ajustements sélectifs du flux sanguin périphérique, lors du travail musculaire.

1.3 Voies efférentes

Du point de vue anatomique, divers travaux ont démontré l'existence, chez le chat et le singe, de connexions entre le lobe frontal et plusieurs noyaux hypothalamiques (Ward et McCulloch, 1947; Clark et al., 1950; Auer, 1956; Wouterlood et al., 1987). Du point de vue fonctionnel, Spiegel et Hunsicker (1936) avaient suggéré l'existence de deux voies descendantes: l'une, intégrant l'hypothalamus, dite extrapyramidale, l'autre, correspondant au faisceau pyramidal. Ces auteurs rapportent que la lésion de l'hypothalamus affecte autant les variables cardiovasculaires que celle de la voie pyramidale. Wall et Davis (1951) observent que les variations de PA, déclenchées par la stimulation du lobe orbitaire et insulaire antérieur, sont abolies par la destruction des noyaux supra-optiques de l'hypothalalamus. Les résultats de Cicardo et Garcia (1958) font apparaître que les effets cardiovasculaires, obtenus par stimulation des aires motrices et prémotrices, emprunteraient les voies passant par les régions hypothalamiques.

Wall et Davis (1951) ont montré en outre que la section de la voie pyramidale abolit les variations de PA obtenues par la stimulation du CSM. Landau, en 1953, a observé chez le chat des hausses et des baisses de PA par stimulation du faisceau pyramidal sans toutefois obtenir de modifications de la FC sinon, très rarement, des tachycardies. Les variations cardiovasculaires évoquées étaient supprimées par une section des pyramides, caudale par rapport au point de stimulation. Toutefois, cette étude donne une description incomplète des lésions et la reconstitution des sections est absente alors que "... important structures might be injured ..." (p. 301). Par ailleurs, le groupe de Morin a montré, chez le chien anesthésié au chloralose, que les réponses hypotensives déclenchées par la stimulation du cortex péricrucié étaient réduites ou abolies par une lésion de la pyramide ipsilatérale (Morin et Zwirn, 1953; Zwirn et Corriol, 1962). La stimulation des pyramides bulbaires déclenchait une chute de la PA et une vasodilatation bilatérale des membres (Morin et al., 1960). En bref, les divers travaux montrent que, outre l'hypothalamus, le faisceau pyramidal pourrait être impliqué dans la transmission de la commande cardiovasculaire d'origine corticale.

1.4. Définition des objectifs

Nous chercherons dans un premier temps, à préciser la participation directe du faisceau pyramidal dans la commande de la FC et de la PA. Pour ce faire, nous pratiquerons des stimulations électriques des pyramides bulbaires chez une préparation pyramidale. Dans un deuxième temps, nous tenterons d'évaluer la part respective des influences vagale et sympathique dans ce contrôle.

L'objectif de nos recherches peut être mis en rapport avec celles de l'équipe d'Obrist sur le contrôle de la FC. D'après ces auteurs, lorsque le coeur est sous le contrôle prédominant du nerf vague, les variations cardiaques évoluent en parallèle avec les modifications de l'activité somatique; ceci suggère que les deux activités sont sous le contrôle de la même commande nerveuse. Le même groupe a montré, dans des paradigmes d'évitement actif de stimulus aversifs, la prédominance du contrôle sympathique. Dans ces conditions, les variations de la FC ne covarient pas avec les indices somatiques (EMG, activité générale, mouvements des yeux): le retour au niveau de base de l'activité somatique est accompagné de hausses de la FC d'origine sympathique (voir Obrist, 1981). Nous pouvons faire l'hypothèse que la stimulation du faisceau pyramidal, c'est-à-dire une activation artificielle dont les effets se traduisent normalement par une hausse de l'activité somatique, entraîne des hausses de la FC et de la PA par une levée du frein vagal et par le recrutement concomitant des voies sympathiques.

2. COMMANDE CARDIOVASCULAIRE D'ORIGINE PYRAMIDALE: RESULTATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES ET NEUROANATOMIQUES

Les expérimentations sont effectuées chez le chat en préparation aiguë. Les animaux sont curarisés, selon les méthodes présentées dans le chapitre II. Quelques expériences ont été réalisées sur des rats anesthésiés à l'"Equthesin"¹ (1 g/kg).

2.1 Stimulation du faisceau pyramidal chez une préparation intacte

L'expérimentation a porté sur 18 chats et 7 rats. Les paramètres de la FC et de la PA sont acquis et traités grâce au système Pascaline. Chez le chat, la stimulation électrique du faisceau pyramidal (entre P3 et P12) déclenche systématiquement des hausses de FC et de PA. La médiane des seuils de déclenchement est de 170 μ A pour la FC et de 120 μ A pour la PA. Dans la figure 5.1 nous présentons un exemple typique où les hausses des deux indices varient en fonction de l'intensité du courant; en outre, l'amplitude et la durée des réponses augmentent progressivement avec l'intensité du courant alors que la latence n'est pas influencée.

¹ Anesthésique injectable (i.p.) ayant comme composants principaux l'hydrate de chloral et le pentobarbital sodique. D'après une communication personnelle de T. Eken, Institut de Neurophysiologie, Oslo.



Figure 5.1: Exemple de variations de fréquence cardiaque (A) et de pression artérielle (B) en réponse à des stimulations d'intensité croissante du faisceau pyramidal, chez un chat. La valeur 0 sur l'axe des abscisses indique le moment d'application de la stimulation. Le temps est exprimé en secondes. La vérification histologique a confirmé que la pointe de l'électrode de stimulation était localisée dans le faisceau pyramidal, aux coordonnées stéréotaxiques P9.

La figure 5.2 présente les valeurs moyennes de l'évolution des hausses de FC et de PA, obtenues en réponse à des stimulations d'intensité médiane variant de 300 à 500 μ A. Ainsi, chez 15 animaux, la hausse moyenne de FC est de 6,7 b/min (±2) et celle de PA de 18,5 mm Hg (± 6.1). Pour chacun des indices, les hausses diffèrent significativement du niveau de base (FC, t(14)=8,69; p<0,001; PA, t(14)=11,72;

121

p<0,001). Les valeurs moyennes individuelles du niveau de base varient de 175 à 227 b/min et de 92 à 139 mm Hg.

Les hausses de FC apparaissent environ 1 seconde après la stimulation et persistent pendant une dizaine de secondes; les hausses maximales surviennent autour de 3 s après la stimulation. Les hausses de PA débutent un peu plus tard, 2 à 3 s après la stimulation, et peuvent persister jusqu'à environ 15 s; les hausses maximales ont lieu entre 5 et 7 s après la stimulation. Afin de rechercher d'éventuelles relations entre le niveau de base et les hausses observées, nous avons calculé des coefficients de corrélation pour chacun des indices. Dans les deux cas, les hausses ne covarient pas avec le niveau de base qui les précèdent (FC, r(70)=-0,16; NS; PA, r(80)=0,09).



Figure 5.2: Profil moyen de l'évolution des hausses de FC et de PA, obtenu chez 15 chats, en réponse à des stimulations d'intensité médiane (300-500 μ A). Noter que les hausses maximales de la FC et de la PA se situent entre 3 et 5 s après la stimulation. En outre, les hausses de FC durent environ 7 s alors que celles de PA peuvent persister au-delà de 13 s.

Dans une étude exploratoire, chez le rat anesthésié, la stimulation pyramidale par approche ventrale (Figure 5.3A) déclenche des hausses de FC et de PA chez tous les animaux (Figure 5.3). Le seuil médian de déclenchement varie de 30 à 50 μ A pour les deux indices. Comme il a été observé chez le chat, l'amplitude et la durée des réponses augmentent progressivement avec l'intensité du courant (Figure 5.3B-C).



Figure 5.3: Contrôle histologique de la position de l'électrode de stimulation dans le faisceau pyramidal (A), hausses de fréquence cardiaque (B) et de pression artérielle (C) en réponse à des stimulations d'intensité croissante (μ A), chez le rat. sp: stimulation pyramidale. Echelle: 1 mm.

Les hausses moyennes pour l'ensemble des animaux sont de 5,8 b/min (\pm 1,6) et de 12,8 mm Hg (\pm 10,9) et diffèrent significativement du niveau de base (FC, t(6)=14,6; p<0,001; PA, t(6)=9,67; p<0,001). Les hausses de la FC apparaissent 1 à 2 s après la stimulation et persistent pendant 10 à 20 s; les hausses maximales se situent aux environs de 5 s après la stimulation. Les hausses de PA débutent environ 3 à 4 s après la stimulation et sont généralement longues, pouvant persister au-delà de 30 s. Selon les animaux, les hausses maximales apparaissent soit entre 5 et 10 s, soit plus rarement entre 15 et 20 s.

En résumé, la stimulation du faisceau pyramidal déclenche des hausses de FC et de PA, chez le chat comme chez le rat. Ces hausses sont similaires chez les deux espèces et les valeurs ayant trait aux paramètres de latence, de latence de la hausse maximale et de durée des réponses sont du même ordre.

2.2 Stimulation et section des faisceaux pyramidaux

Nous avons stimulé les faisceaux pyramidaux après les avoir sectionnés ou détruits par électrocoagulation, caudalement (P12-P13,5) au site de stimulation (P10-P11), chez 5 animaux (3 chats et 2 rats). Les résultats montrent une diminution de l'amplitude des hausses déclenchées de l'ordre de 50 % pour la FC et de 30-40% pour la PA, chez le chat; chez le rat, la baisse de PA est du même ordre alors que dans le cas de la FC seule la durée de la hausse diminue. La figure 5.4B-D montre des réponses typiques chez un chat.

Commentaire: La possibilité de déclencher des hausses de FC et de PA après la section permet de déduire que les activations pyramidales atteignent les centres cardiovasculaires du bulbe, probablement par l'intermédiaire des collatérales pyramidales ou des fibres parapyramidales. En effet, la section pyramidale est postérieure à la zone d'émergence des collatérales vers le bulbe (entre P6 et P15, d'après Wiesendanger, 1969, Keizer et Kuypers, 1984 et Keizer et Kuypers, 1989). La diminution des accélérations cardiaques après la section peut être due, soit à la suppression de l'activation corticospinale, soit au non recrutement des collatérales pyramidales, postérieures à la section, qui peuvent atteindre les noyaux cardiovasculaires. Cependant, la part respective de chacune de ces influences reste à déterminer.



Figure 5.4 : Coupes histologiques montrant le site de stimulation (A), l'étendue de destruction des pyramides (C) et les réponses cardiovasculaires obtenues avant (B) et après (C) la section des pyramides. P11 et P13.5, plans de section aux coordonnées stéréotaxiques postérieur 11 et postérieur 13.5. Echelle : 1 mm.

La flèche (sp) indique le site de stimulation pyramidale et la partie inférieure de C correspond à la région détruite lors de la section des pyramides. On peut noter que le site de stimulation est localisé au milieu de la pyramide gauche. La destruction des pyramides englobe également une portion des olives inférieures droites.

2.3 Stimulation des faisceaux pyramidaux après une section bulbaire basse

Afin de mettre en évidence une éventuelle influence pyramidale directe sur les neurones cardiovasculaires spinaux, nous avons stimulé le faisceau pyramidal tout en supprimant les projections des noyaux bulbaires vers la moelle et vers les nerfs vagues. Dans ce but, nous avons pratiqué chez 7 animaux une section bulbaire basse (P12). La stimulation des faisceaux pyramidaux, en avant de la section, n'entraîne jamais de variations visibles de la FC et de la PA. Les contrôles fonctionnels et anatomiques montrent que seules les fibres pyramidales sont épargnées (Figure 5.5). Nous avons surtout constaté des baisses importantes du niveau de base de la FC et de la PA (jusqu'à -60 % par rapport à celui d'avant la section). Il est à signaler que, dans ces conditions, nous avons encore pu déclencher des réponses électrodermales.



Figure 5.5: Reconstitution schématique, sur la moitié inférieure d'une coupe frontale à P12, des sections bulbaires épargnant le faisceau pyramidal, chez 4 animaux. Les zones hachurées correspondent aux structures sectionnées. La région en blanc au niveau des pyramides correspond à l'étendue épargnée, commune aux 4 animaux. Echelle: 1 mm.

Commentaire: Ces résultats suggèrent que le faisceau pyramidal n'influence pas la FC et la PA par une action sur les centres cardiovasculaires de la moelle. Cependant, les baisses importantes des niveaux de base de la FC et de la PA traduisent probablement une détérioration des conditions hémodynamiques générales de la préparation. Si l'on considère ici les résultats précédemment obtenus après la section des faisceaux pyramidaux, nous pouvons déduire que l'influence pyramidale s'exerce, au moins sur les noyaux bulbaires. Pour démontrer le rôle des projections pyramidales vers ces noyaux, nous avons mis au point, en collaboration avec M. Benachouba, une technique adaptée à la réalisation de sections bulbaires au niveau P6 (voir Figure 2.1).

2.4 Stimulation du faisceau pyramidal après une section bulbaire haute

Cette expérimentation a porté sur 11 animaux. La SBH passe à la base du corps trapézoïde, interrompt toutes les voies descendantes d'origine suprabulbaire, à l'exception des fibres pyramidales, et épargne les centres vasoconstricteurs et cardioaccélérateurs du bulbe (voir Loewy, 1990). La technique est validée par un double contrôle: fonctionnel et anatomique. Le contrôle fonctionnel a pour but de confirmer l'élimination des fibres hypothalamo-bulbaires et hypothalamo-spinales. Ces dernières longent en effet, entre P5 et P7, le bord externe des faisceaux pyramidaux (Holstege, 1987). Nous stimulons le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, principale source suprabulbaire de variations cardiovasculaires, avant et après la SBH. Avant la section, les intensités de stimulation nécessaires pour déclencher des hausses de FC et de PA sont assez faibles (50 - 80 μ A). Après la section bulbaire, des stimulations de plus forte intensité ne déclenchent plus de variations cardiovasculaires (Figure 5.7). Le contrôle histologique a été effectué chez 7 animaux (Figure 5.6).

Après la section, il se produit une baisse significative de la moyenne des niveaux de base de la FC (-13,7 %; t(10)=5,10; p<0,001) et de la PA (-26 %; t(7)=12,5; p<0,001) par rapport à ceux observés avant la section. Dans ces conditions, la stimulation pyramidale déclenche toujours des accélérations cardiaques et des hausses de pression artérielle. Les hausses maximales moyennes correspondent respectivement à 83,4 % et 54,5 % de celles obtenues avant la section; dans les deux cas, les hausses demeurent significatives (FC, t(10)=5,70; p<0,001; PA, t(7)=5,95; p<0,001) même si elles sont significativement plus petites que celles observées avant la section (FC, t(10)=4,31; p<0,001; PA, t(7)=3,36; p<0,001). Enfin, la stimulation du CSM déclenche également des tachycardies et des hausses de pression artérielle (n=3) avec toutefois des amplitudes modérées.



Figure 5.6: Contrôles histologiques de la stimulation hypothalamique et de la section bulbaire haute.

A: Localisation du site de stimulation (flèche) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Echelle: 1 mm.

B: Section à P6 n'épargnant que le faisceau pyramidal. La flèche indique la limite inférieure de la section. Echelle: 1 mm.

C: Reconstitution schématique des sections bulbaires épargnant le faisceau pyramidal. Les zones hachurées correspondent aux structures sectionnées. La région en blanc au niveau des pyramides correspond à l'étendue commune, épargnée chez 7 animaux. Echelle: 1 mm.



Figure 5.7: Réponses individuelles de PA et de PA moyenne obtenues par stimulation de l'hypothalamus (HYP), du faisceau pyramidal (PYR) et du cortex sensorimoteur (CSM, gyrus sigmoïde postérieur), avant et après une section bulbaire haute (SBH). Après la SBH, seules les stimulations du faisceau pyramidal et du CSM déclenchent encore des hausses de PA.

Commentaire: La stimulation du faisceau pyramidal après la SBH provoque toujours des hausses de la FC et de la PA, certainement par l'intermédiaire des collatérales pyramidales ou des fibres parapyramidales qui atteignent les centres bulbaires. Les hausses déclenchées par la stimulation corticale après la section montrent en outre que le faisceau pyramidal peut être la voie de transmission d'influx nerveux originaires du CSM vers des centres cardiovasculaires, indépendamment de l'hypothalamus.

Les réponses cardiovasculaires décrites peuvent s'expliquer, soit par une levée du frein vagal, soit par une activation de la voie sympathique. Nous avons donc tenté d'évaluer l'implication de chacune de ces composantes.

2.5 Réponses cardiovasculaires après blocage des voies nerveuses de contrôle cardiaque

L'analyse de la contribution des voies vagales est effectuée à l'aide de la section des vagues et celle des voies sympathiques par blocage pharmacologique et, à titre expérimental, par section de la moelle au niveau C1, chez un chat (voir Figure 5.8). La section bilatérale des nerfs vagues est effectuée chez 9 chats. Pour permettre la stabilisation du rythme cardiaque, aucune stimulation n'est délivrée au cours des dix minutes qui suivent la section des vagues. L'identification des nerfs vagues est vérifiée: avant la section, en déclenchant des diminutions de la FC, puis, par dissection, à la fin de l'expérience. Chez 10 animaux, les voies sympathiques sont bloquées grâce à l'aténolol, un antagoniste des récepteurs β_1 . Les récepteurs β_1 sont les plus nombreux dans le coeur et les principaux responsables des réponses chronotropes et inotropes. Ces dernières semblent également être controlées par le type β_2 , (voir Parkinson, 1990).

Nous observons les variations de FC et de PA en réponse à des stimulations du faisceau pyramidal, avant et après la section des vagues et/ou l'administration d'aténolol (1-2 mg/kg, i.v.). La durée d'injection est d'environ cinq minutes. Les stimulations pyramidales ne sont appliquées qu'après un délai de cinq minutes suivant la fin de chaque injection. La fin de l'action de l'aténolol est déduite du fait qu'une suite de stimulations pyramidales (témoin intermédiaire, Ti) déclenche des réponses cardiovasculaires comparables à celles obtenues lors des stimulations témoins appliquées avant l'intervention pharmacologique (PYR, voir la figure 5.9A). Nous avons pu suivre, en appliquant successivement 2 ou 3 blocs de stimulations à intervalles réguliers, la disparition progressive des effets de l'aténolol (voir la figure 5.9A). Chaque bloc comprend 10 stimulations de même intensité, de 300 ou 400 μ A selon les animaux, avant et après la section des vagues ou l'injection d'aténolol.



Figure 5.8: Représentation schématique du protocole de déclenchement de réponses cardiovasculaires par stimulation du faisceau pyramidal, avant et après blocage des voies sympathiques (1) et section des nerfs vagues (2). Abréviations: β b: β -bloquants; C1: cordotomie au niveau de la première vertèbre cervicale; CSB: centres sympathiques du bulbe; CSM: cortex sensorimoteur; CX: centres du contrôle cardiaque du vague; fcs: fibres corticospinales; FP: faisceau pyramidal; fpp: fibres parapyramidales; GS: ganglion stellaire; NPS: neurones préganglionnaires sympathiques du contrôle cardiovasculaire; sp: stimulation pyramidale; X: composantes cardiaques des nerfs vagues.

. Section des voies vagales

Après la section bilatérale des vagues, nous obtenons encore, chez tous les animaux, des hausses de FC et de PA par stimulation pyramidale. Les hausses observées ne sont pas corrélées avec les niveaux de base, ni avant (FC, r(70)=-0.16; NS; PA, r(80)=0.09; NS), ni après la section (FC, r(60)=0.09; NS; PA, r(60)=0.08; NS). Les changements du niveau de base ne covarient pas avec les hausses phasiques: on peut donc analyser les hausses déclenchées sans tenir compte des variations des niveaux de base.

Les résultats obtenus sur 8 animaux montrent que les hausses de FC sont réduites significativement de 36 % (t(7)=2,47; p<0,05). En revanche, le niveau de base présente des valeurs similaires (t(6)=0,71; NS) (voir la Figure 5.9). En ce qui concerne la PA, les hausses ainsi que les niveaux de base ont des valeurs très proches de celles observées avant la section des vagues, respectivement -5,6 % (t(8)=1,03; NS) et 1,5 % (t(8)=0,13; NS).

. Blocage des voies sympathiques

Après injection d'aténolol, les hausses de FC sont fortement diminuées chez tous les animaux (Figure 5.9). Les accélérations cardiaques sont réduites de 68 % (t(7)=5,99; p<0,001), le niveau de base diminue de 26 % (t(7)=10,01; p<0,001) et les deux paramètres baissent de manière corrélée. Les hausses de PA sont significativement réduites de 33 % (t(9)=2,44; p<0,03); le niveau de base de la PA baisse de 8 % (t(9)=1,14; NS).

A titre exploratoire, après avoir testé les effets de l'aténolol, nous avons pratiqué une cordotomie (C1) chez un chat. Dans ce cas, les réponses de FC sont réduites de 75% et celles de PA de 92,5%; les deux niveaux de base diminuent respectivement de 9 et 33 %. Chez un autre animal, l'injection d'aténolol après la section des vagues fait disparaître toute hausse de FC et diminue fortement les hausses de PA (-87%) (voir la figure 5.9A). Dans les mêmes conditions, une dernière expérience nous a permis de constater que l'injection de yohimbine (1 mg/kg), un antagoniste des récepteurs α -adrénergiques des vaisseaux périphériques, déprime fortement les hausses de PA (-92%), par rapport aux hausses témoins.

Nos résultats montrent que l'influence du faisceau pyramidal sur le coeur s'exerce par l'intermédiaire à la fois des voies vagale et sympathique. Les réponses cardiovasculaires obtenues par stimulation du CSM, après une section pyramidale haute, indiquent qu'il existe des connexions empruntant le trajet du faisceau pyramidal, vers les centres bulbaires de contrôle sympathique et vagal de la FC et de la PA. La recherche de voies directes entre le CSM et les centres cardiovasculaires du bulbe apparaît donc comme une étape complémentaire dans l'analyse des relations entre structures de commande somatique et de commande végétative.


Figure 5.9: Variations de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle (PA) ainsi que de leurs niveaux de base (nFC et nPA) avant et après section des vagues (NEV) ou blocage de la voie sympathique (ATE). Les valeurs présentées sont exprimées en pourcentage des amplitudes maximales des réponses témoins, obtenues par stimulation pyramidale (PYR), avant le blocage sympathique ou la section des vagues.

A: Exemple des réponses moyennes obtenues chez un animal, après une injection d'aténolol ou la section bilatérale des nerfs vagues. Les moyennes des témoins intermédiaires, Ti1, Ti2 et Ti3, correspondent aux réponses cardiovasculaires déclenchées par la stimulation pyramidale, 1 h, 2h et 3h après l'injection d'aténolol. Noter que les valeurs de Ti3 sont similaires à celles des mesures témoins (PYR). Chaque histogramme ou point d'une courbe correspond à la moyenne de 10 valeurs. Les lignes blanches insérées dans les histogrammes correspondent aux écarts-type.

B: Valeurs moyennes des réponses cardiovasculaires (FC, nFC, PA, nPA), calculées à partir de 10 animaux.

2.6 Projections du cortex sensorimoteur vers les centres cardiovasculaires du bulbe: étude neuroanatomique

Il a été montré que la région rostro-ventro-latérale du bulbe (RVLB), centre presseur, reçoit des projections directes des cortex préfrontal médian et insulaire (van Bockstaele et al., 1989; Yasui et al., 1991). Les mêmes régions corticales projettent vers le NFS (voir Neafsey, 1990). Par ailleurs, Ullan (1988) a décrit des fibres, originaires du cortex orbitaire, qui empruntent la voie pyramidale et dont les collatérales récurrentes atteignent la région caudale du noyau du faisceau solitaire (NFS).

Les connexions originaires du CSM et aboutissant aux centres de contrôle de la FC et de la PA, notamment le NDV, le NFS et la RVLB, demeurent inexplorées. Toutefois Ullan (1975) a signalé, après des lésions du cortex suprasylvien et du gyrus sigmoïde postérieur, la dégénérescence de quelques fibres dans le NDV, chez le chat. Dans le présent travail, nous avons choisi de rechercher des fibres corticales qui projettent directement vers le NDV/NFS et la RVLB (Figure 5.10). Dans ce but, il a été pratiqué chez le rat des microinjections de traceurs cellulaires fluorescents dans ces noyaux. Cette étude a été réalisée dans le laboratoire de P. Poulain, en collaboration avec S. Ba-M'Hamed.

. Méthodes

Vingt rats Wistar (250-300 g) ont été utilisés dans ces expériences. Après anesthésie au pentobarbital sodique (60 mg/kg, i.p.), ils sont placés dans un appareil stéréotaxique. Deux traceurs cellulaires utilisés dans le transport rétrograde, le Fluorogold (FG) et le Dextrantetramethylrodamine (DR), sont injectés, sous pression, à l'aide d'une micropipette (diamètre à la pointe de 20-40 μ m) connectée à une microseringue Hamilton (5 μ l). Une solution de FG (4 % dans de l'eau distillée) est injectée dans le NDV suivant les coordonnées stéréotaxiques de l'atlas de Paxinos et Watson (1986). Une solution de DR (4 % dans de l'eau distillée) est injectée dans la RVLB. Chaque animal reçoit une injection de 0,2 μ l de FG et une autre de 0,2 μ l de DR. Après chaque injection la micropipette est maintenue en place, au moins 10 min, afin de minimiser l'écoulement du traceur lors du retrait de la micropipette.



Figure 5.10: Représentation simplifiée des connexions probables reliant le cortex sensorimoteur (CSM) aux centres cardiovasculaires du bulbe. Sont représentés les centres plus directement en rapport avec notre travail: les noyaux dorsal du vague (NDV) et du faisceau solitaire (NFS) ainsi que la région rostro-ventro-latérale (RVLB). Ces connexions comprennent les collatérales (C) de fibres corticospinales (fcs), des fibres parapyramidales (fpp), et des fibres cortico-bulbaires (fcb) n'empruntant pas le faisceau pyramidal. D'autres voies font relais dans des régions sous-corticales dont l'hypothalamus (Hy) et les structures limbiques (SL).

Après cinq jours de survie, les animaux sont perfusés, sous anesthésie (pentobarbital sodique, 60 mg/kg, i. p.), avec une solution de 50 ml de sérum physiologique (0,9% de NaCl), suivie d'une solution de paraformaldehyde à 4 % dissous dans du tampon phosphate à 0,1 M (pH 7.4). Les cerveaux sont postfixés dans la même solution pendant une nuit. Les régions du bulbe et du cerveau rostral sont débitées en coupes frontales (50 μ m) à l'aide d'un cryotome (Microtome Leitz 1300 et Kryomat Leitz 1700); les coupes sont recueillies dans du tampon phosphate à 0.1 M et montées sur des lames traitées à la gélatine alun chrome (0,2% alun chrome et 0,6% gélatine). Les coupes sont ensuite déshydratées dans une série d'alcools de degré croissant, éclaircies dans du toluène, puis montées dans du Fluoromount

(Gurr). Les lames sont observées au photomicroscope équipé pour la fluorescence (Axiophot). Des filtres sélectifs sont utilisés pour visualiser les différents rayonnements: FG (G365/LP 565) et DR (BP 545/LP 575-640). Après identification, les corps cellulaires marqués au FG et/ou à la DR sont photographiés à divers grossissements.

. Résultats

L'expérimentation montre qu'il est très difficile de provoquer des dépôts de FG confinés au seul NDV du fait de la faible taille de ce dernier. Ainsi, la plupart des dépôts impliquent aussi le NFS. Par conséquent, dans l'analyse des résultats nous appelons NDV/NFS, les sites d'injection localisés dans le bulbe dorsomédian (voir la Figure 5.11A-B).

Les corps cellulaires des neurones corticaux marqués par voie rétrograde au FG sont localisés bilatéralement, avec une faible prédominance ipsilatérale, dans la couche pyramidale V (Figure 5.13). De nombreux neurones marqués sont localisés dans le CSM (Figure 5.13A), principalement dans le cortex agranulaire médian (AGm) et dans le cortex agranulaire latéral (AGl); il est à noter que l'AGm et l'AGl correspondent respectivement aux aires 4-6 et 3 (Miller, 1987). La figure 5.12 montre la distribution des corps cellulaires marqués, chez un animal représentatif. La plupart des neurones marqués sont localisés dans l'AGI (Figure 5.12B), dans l'AGm et dans la partie postérieure du cortex pariétal. La plus grande densité de neurones marqués dans l'AGm se situe dans le cortex préfrontal (Figure 5.12A-B). Un petit nombre de cellules marquées se trouve souvent en position médiane par rapport à l'AGm, dans les cortex cingulaire antérieur et prélimbique et dans les régions les plus caudales du cortex infralimbique (Figure 5.12B). Les neurones les plus nombreux, fortement marqués, sont localisés dans les couches profondes du cortex préfrontal latéral et du cortex insulaire (IC), en position latérale par rapport au claustrum (Figure 5.12B-C). Ce groupe de neurones occupe une position rostro-caudale qui s'étend jusqu'à la commissure antérieure (Figure 5.12E). Au niveau sous-cortical, des groupes de neurones marqués sont localisés bilatéralement dans le noyau arqué (Figure 5.12E), dans le noyau de la strie terminale (Figure 5.12D-E) et dans le noyau central de l'amygdale (Figure 5.12F). On trouve également des neurones marqués dans les noyaux paraventriculaire et postérieur latéral de l'hypothalamus (Figure 5.12F).



Figure 5.11 : Microphotographies de coupes frontales montrant les sites d'injection du FG dans le NDV/NFS (A) et du DR dans la RVLB (C) et contrecolorées au Crésyl Violet (B-D).

La flèche indique la position du canal de l'épendyme. Ap : area postrema ; Nts : novau du faisceau solitaire ; SpV : faisceau spinal du trijumeau ; X : noyau moteur dorsal du vague ; XII : noyau de l'hypoglosse. Echelle : 267 µm.



Figure 5.12: Représentation schématique de la distribution des corps cellulaires marqués par transport rétrograde dans le cerveau antérieur sur des sections frontales présentées selon l'axe rostrocaudal (A-F). Les coupes G et H montrent le site d'injection du DR dans la RVLB et du FG dans les NDV/NFS respectivement.

Les points noirs indiquent les neurones marqués au FG, les étoiles ceux marqués au DR. Chaque symbole représente environ 2-3 cellules marquées. Abréviations utilisées: C: commissure antérieure; Ace: noyau central de l'amygdale; AGI: cortex agranulaire latéral; Amb: noyau ambigu; Ap: area postrema; Bnst: noyau de la strie terminale; C: noyau cunéiforme; CAI: capsule interne; CC: corps calleux; CI: claustrum; Cp: putamen; F: fornix; FM: fourche mineure; GP: noyau pallidus; HI: hippocampe; IC: cortex insulaire; MT: voie thalamo-mamillaire; Nts: noyau du faisceau solitaire; Oi: noyau de l'olive inférieure; PT: faisceau pyramidal; RVLM: bulbe rostroventrolatéral; S1: cortex somatosensoriel primaire; S2: cortex somatosensoriel secondaire; ToI: voie olfactive latérale; X: noyau moteur dorsal du vague; XII: noyau moteur du grand hypoglosse. Les dépôts de DR dans la RVLB dépassent rarement les limites de cette structure. Un exemple typique est illustré par la figure 5.11C-D. Les cellules ainsi marquées sont localisées bilatéralement, avec une faible prédominance ipsilatérale, dans le cortex préfrontal. Le cortex préfrontal médian présente un petit nombre de cellules marquées dans les couches profondes du cortex infralimbique (Figure 5.12B). Quelques cellules sont dispersées dans le cortex AGm rostral (Figure 5.12A). Dans le cortex insulaire (Figure 5.12B-E), une faible densité de corps cellulaires se prolonge caudalement, au-delà de la commissure antérieure. Des corps cellulaires marqués sont également présents dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et dans le noyau de la strie terminale (Figure 5.12D-F).

Nos résultats montrent aussi l'existence de neurones doublement marqués au FG et au DR; ils se distribuent à la fois dans les CSM et insulaire (Figure 5.13C-D). De l'ensemble des cellules marquées au FG chez huit animaux, environ 12 % sont aussi marquées avec du DR; du nombre total de neurones marqués au DR, environ 30 % présentent aussi une fluorescence au FG.

Il existe donc des connexions directes entre le CSM et les centres bulbaires du contrôle cardiovasculaire. Il est également important de noter l'existence de cellules corticales doublement marquées; de nombreux neurones du CSM établissent à la fois des connexions avec les NDV/NFS et la RVLB.

3. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

La stimulation du faisceau pyramidal déclenche des accélérations cardiaques et des hausses de PA chez tous les animaux. En outre, nous avons pu établir la participation des voies vagale et sympathique à l'expression de ces réponses et décrit des voies directes entre le CSM et les noyaux cardiovasculaires du bulbe.

3.1 Le rôle de la voie pyramidale

En ce qui concerne les hausses que nous décrivons, aucun travail sur le faisceau pyramidal ne peut nous servir de comparaison, sauf, bien sûr, une partie des observations de Timms (1977). Les hausses décrites par cet auteur avant toute section des pyramides ont en effet des valeurs voisines des nôtres (<25 mm Hg, pour la PA et <10 b/min pour la FC). Nos résultats diffèrent de ceux obtenus par divers auteurs, chez le chat et le chien. Landau (1953), chez le chat, obtient des hausses et



Figure 5.13: Microphotographies de cellules nerveuses marquées par transport rétrograde dans le cortex cérébral. Microphotographies nerveuses marquées par transport rétrograde dans le cortex sensorimoteur (A) et dans le cortex insulaire (B) après une injection de FG dans les NDV/NFS. Cellules marquées au FG (C) et au DR (D) sur la même coupe frontale du cortex sensorimoteur : les cellules doublement marquées (es narquées (es narquées au FG (C) et au DR (D) sur la même coupe frontale du cortex sensorimoteur : les cellules doublement marquées (es narquées (es narquées (es narquées (es narquées en signalent deux) envoient des collatérales vers les NDV/NFS et la RVLB. Echelles : 67 µm (A-B) et 33 µm (C-D).

· · · ·

des baisses de PA et ne parvient pas à déclencher des variations de FC. Chez le chien anesthésié, le groupe de Morin (Morin et Zwirn, 1953; Zwirn et Corriol, 1962) obtient exclusivement des hypotensions.

Chez le chat anesthésié, Timms (1977) a décrit à la fois des tachycardies et des bradycardies et une prédominance de réponses hypotensives. Cependant, l'auteur tient compte de points de stimulation proches des bords externes des pyramides (<200 µm). Dans ces conditions, il n'est pas exclu que le courant atteigne les structures voisines (voir Ranck, 1975), probablement les noyaux du raphé. Ces noyaux, situés dorsalement au FP, permettent en effet d'obtenir des hypotensions (Henry et Calaresu, 1974a; Adair et al., 1977; McCall et Clement, 1989). Nous avons confirmé ce résultat par la stimulation directe des mêmes noyaux, chez quelques animaux. Etant donné que dans nos préparations la stimulation pyramidale déclenche toujours des hypertensions, nous pouvons donc exclure une éventuelle diffusion du courant vers ces noyaux. Par ailleurs, la critique qui pourrait nous être adressée selon laquelle des fibres hypothalamo-spinales pourraient emprunter le FP peut être écartée. En effet, après un parcours voisin du FP, au niveau pontique, les fibres hypothalamo-spinales s'éloignent progressivement des bords externes des pyramides et suivent un trajet assez latéral dans la région bulbaire (Holstege, 1987). Du point de vue fonctionnel, Timms (1977) rapporte que la lésion des pyramides ne modifie pas les réponses cardiovasculaires déclenchées par des stimulations de l'hypothalamus.

Les résultats de Landau (1953) peuvent s'expliquer, soit parce que les sections pratiquées concernent d'autres faisceaux ou noyaux impliqués dans le contrôle cardiovasculaire, soit également parce que les sections sont situées rostralement au niveau d'émergence des collatérales pyramidales (voir Wiesendanger, 1969); dans ce cas, l'influence pyramidale ne peut pas atteindre les centres cardiovasculaires du bulbe. Au contraire, nous constatons qu'après la section des faisceaux pyramidaux, chez le rat et chez le chat, les hausses de faible amplitude persistent alors que les mouvements disparaissent. Les illustrations fournies par Zwirn et Corriol (1962) laissent voir quelques hausses de pression artérielle; les auteurs pensent que les hausses de pression sont caractéristiques du lémnisque médian et de ce fait placent les électrodes de façon à obtenir "la réponse dépressive caractéristique de la stimulation pyramidale" (p. 328); en l'absence de contrôle histologique, on peut se demander s'il ne s'agit pas de stimulations des noyaux du raphé.

Les différences signalées peuvent également être dues à l'action de l'anesthésie. Il est connu que l'anesthésie a des effets dépresseurs sur les indices 142

végétatifs et les variables cardiovasculaires en particulier (Abrahams et al., 1960; Caille et al., 1979; Jänig, 1988). A ce sujet, Wagner et al. (1991) sont explicites dans leur conclusion: "... data from studies in which anesthetics have been used must be interpreted with caution" (p. 235). En effet, dans certaines recherches "chaque fois que cela a été nécessaire, une nouvelle injection [d'anesthésie] faisait réapparaître la réponse dépressive" (Zwirn et Corriol, 1962, p. 327). Or, contrairement aux travaux cités, où les animaux étaient anesthésiés généralement au chloralose, nos préparations recevaient une légère anesthésie gazeuse au fluothane (0,5%), levée pendant les périodes de stimulations.

Les sections bulbaires basses n'ont pas permis de démontrer un contrôle corticospinal cardiovasculaire direct. Le fait de pouvoir déclencher des réponses électrodermales alors que les réponses cardiovasculaires sont absentes devrait nous amener à conclure qu'une telle influence n'existe pas. Cependant, la chute importante de la PA est de nature à désorganiser l'équilibre cardiovasculaire et à masquer les éventuelles hausses modérées d'origine pyramidale. Dans ce cas, la persistance de l'activité électrodermale n'est pas surprenante car il est établi que les caractéristiques des RED déclenchées varient peu lors de modifications significatives de l'homéostasie (voir Wang, 1964).

En bref, nos résultats confirment, dans cette procédure particulière, ceux de Benachouba (1990) et rejoignent l'hypothèse de Wall et Davis (1951) sur le contrôle cortical de la PA. Ces auteurs, après avoir considéré les latences de déclenchement de la hausse de PA d'origine corticale concluent à l'absence d'une commande corticospinale. Nous croyons que de nouvelles approches expérimentales devront être mises en oeuvre pour tester autrement l'existence de la commande corticospinale. On peut envisager notamment des stimulations pyramidales au cours d'enregistrements unitaires de neurones cardiovasculaires, corrélés avec des décharges multiunitaires des nerfs cardiaques extrinsèques.

Après les SBH, les réponses cardiovasculaires gardent le même sens de variation et les hausses de FC et de PA sont encore significatives par rapport au niveau de base. La baisse modérée de la PA nous semble inévitable après la section transbulbaire. Ayant expliqué précédemment les raisons qui nous empêchent de conclure à une commande directe corticospinale, nous pensons que le contrôle cortical atteint les noyaux cardiovasculaires du bulbe, soit par les collatérales pyramidales, soit par des fibres directes empruntant le trajet du FP. Les accélérations cardiaques d'origine pyramidale résultent-elles d'une levée du frein vagal, d'une excitation sympathique ou de la combinaison des deux ?

3.2 La contribution des composantes vagales et sympathiques

Nous avons montré qu'une diminution significative des tachycardies et des hausses de PA d'origine pyramidale apparaît après la section des vagues ou le blocage des voies sympathiques. Après la section des vagues, les hausses de FC diminuent d'un tiers alors qu'après le blocage des voies sympathiques, elles sont réduites d'environ deux tiers par rapport aux valeurs témoins; le blocage concomitant des deux voies abolit les hausses de FC et réduit de 90 % celles de la PA.

Il est important de rappeler ici que, dans une procédure d'interruption des composantes d'un système, il n'est pas possible d'exclure les variations compensatoires de celles demeurées fonctionnelles; cette possibilité rend donc difficile l'évaluation du rôle exact des composantes vagale et sympathique. Il faut également noter que la régulation cardiaque ne dépend pas exclusivement de l'activité des nerfs extrinsèques. Par exemple, chez le chien, la fréquence cardiaque continue d'augmenter au cours de l'exercice alors que le coeur est privé de toute innervation (Donald et Shepherd, 1963). Chez l'homme, pendant l'exercice, des hausses de fréquence cardiaque sont encore observées après blocage sympathique et vagal (Robinson et al., 1966). Ceci illustre le rôle de facteurs non nerveux dans le contrôle du coeur tel le taux d'hormones circulantes. Dans nos expériences leur rôle est probablement faible, voire inexistant, puisque après le blocage des voies vagales et sympathiques, les hausses disparaissent.

Après la section des vagues, on ne relève pas de hausse visible du rythme cardiaque de base; ce fait peut s'expliquer par deux raisons. D'abord, après les bivagotomies, nous attendons dix minutes avant d'appliquer le bloc de stimulations; cette latence est suffisante pour que le rythme cardiaque descende à des valeurs proches de celles d'avant l'intervention. Il est également possible que la curarisation puisse influencer ces résultats; en effet, il est admis que la gallamine a des caractérisitiques atropino-mimétiques, au moins chez le rat (Hardy et Holmes, 1988). Si tel est le cas chez le chat, le niveau de base étant déjà élevé, la bivagotomie le modifie peu.

La présence d'accélérations cardiaques après la bivagotomie implique la participation des voies sympathiques. La diminution des accélérations cardiaques pourrait également être due à une baisse de l'activité sympathique. Or, il est reconnu que l'acétylcholine libérée dans les terminaisons vagales inhibe la libération de noradrénaline dans les extrémités posganglionnaires sympathiques (Levy, 1984; Manabe et al., 1991). L'arrêt de l'activité vagale favorise par conséquent l'action

excitatrice des fibres sympathiques; il est ainsi peu probable que la section des vagues diminue cette activité. La diminution des accélérations cardiaques après la bivagotomie ne peut s'expliquer que par l'existence d'une inhibition transitoire des neurones vagaux lors des stimulations pyramidales témoins. Nous suggérons que nos résultats puissent être expliqués par la disparition d'une telle inhibition vagale phasique en association avec une activité sympathique demeurée stable.

Le blocage de la voie sympathique diminue fortement les hausses de FC. Le fait que ces hausses persistent ne peut s'expliquer, là encore, que par une action inhibitrice des stimulations pyramidales sur les neurones préganglionnaires du vague. Dans ce cas, les hausses correspondraient à une levée transitoire du frein vagal; la réduction de leur amplitude serait due à l'absence d'excitation sympathique. Ce blocage n'est cependant pas total car une cordotomie (C1) diminue encore l'amplitude des tachycardies. Ce résultat confirme la participation de neuromédiateurs, autres que β_1 -adrénergiques, à la transmission des activations sympathiques vers le coeur. Outre la participation déjà évoquée des β_2 , le rôle des neuropeptides est maintenant reconnu, notamment celui du neuropeptide Y (voir Yang et Levy, 1993).

La comparaison de l'amplitude des accélérations cardiaques après la section vagale et le blocage sympathique nous amène à penser que, chez une préparation intacte, les hausses d'origine pyramidale résultent d'une double contribution: levée du frein vagal et activation sympathique.

3.3 Les connexions cortico-bulbaires

Nos résultats montrent que le CSM envoie des projections directes vers le NDV et le NFS. Dans la présente étude, comme dans un travail mené chez le chat par Yasui et al. (1991), le site d'injection implique les deux noyaux. Par conséquent, il n'est pas possible d'identifier les neurones qui projettent individuellement vers le NDV ou le NFS. Nous suggérons que le CSM projette directement vers le NDV, ou indirectement par l'intermédiaire du NFS. En effet, il a été proposé que des projections corticales vers les NFS puissent se terminer sur les dendrites des neurones du NDV lesquels atteignent le NFS (Altschuler et al., 1990; Ruggiero et al., 1987). Nos résultats confirment en outre ceux de travaux ayant démontré des projections du cortex insulaire (Kooy et al., 1984; Cechetto et Chen, 1990; Yasui et al., 1991) et du cortex préfrontal médian (Terryberry et Neafsey, 1983; Kooy et al., 1984; Hurley-Gius et Neafsey, 1986; van Bockstaele et al., 1989) vers les mêmes noyaux.

Nous avons également établi que le CSM contient des neurones marqués par le DR injecté dans la RVLB. A notre connaissance, aucune recherche n'a étudié ce type de connexions. Cependant, il a été montré que la RVLB recevait quelques projections du cortex insulaire (Yasui et al., 1991) et du cortex médian préfrontal (van Bockstaele et al., 1989). Ces projections sont confirmées par la présente recherche. Par ailleurs, plusieurs données montrent que des neurones de la RVLB envoient des efférences excitatrices vers les neurones sympathiques vasomoteurs impliqués dans le contrôle des mécanismes toniques et phasiques de la pression artérielle (Ross et al., 1984; Sun et Guyenet, 1987; Guyenet, 1990). Par conséquent, le CSM peut moduler directement les neurones impliqués dans le contrôle vasomoteur sympathique.

En dernier lieu, l'identification, dans ce travail, de neurones doublement marqués dans le CSM et dans le cortex insulaire, après injection de traceurs dans les NDV/NFS et dans la RVLB, montre que les projections d'une cellule peuvent atteindre les centres de contrôle cardiaque (NDV), des réflexes cardiovasculaires (NFS) et des réponses cardiovasculaires toniques (RVLB). Ce fait implique qu'un groupe de neurones situés dans le CSM exerce un double contrôle à la fois sur des centres cardioinhibiteurs et vasopresseurs. Si l'on se réfère aux résultats obtenus chez le chat, on peut faire l'hypothèse que l'action sur les centres cardioinhibiteurs se traduirait par une levée de l'inhibition vagale alors que les influences sur les centres vasopresseurs seraient plutôt activatrices.

En conclusion, le CSM semble exercer une commande probablement complexe mais directe sur les centres cardiovasculaires du bulbe. Même s'il est pour l'instant difficile de quantifier la proportion de fibres cortico-bulbaires directes, de fibres parapyramidales et de collatérales pyramidales participant à cette commande, il est certain que des fibres empruntant le faisceau pyramidal se terminent dans les centres cardiovasculaires. En effet, des expériences préliminaires récentes portant sur le marquage antérograde de neurones du CSM ont permis d'observer des terminaisons de fibres pyramidales dans le NFS (Ba M'Hamed et al., résultats non publiés). Nous venons de montrer en outre, chez le chat, l'implication du CSM dans le contrôle cardiovasculaires, préparatoires ou concomitants, des actes moteurs. Les données de ce chapitre renforcent l'idée d'une commande nerveuse centrale unique, permettant le couplage somato-végétatif suivant les modèles de Brener (1974) et de Mitchell et al. (1981).

ANALYSE UNITAIRE D'EFFERENCES VEGETATIVES: STIMULATIONS ET ENREGISTREMENTS DE NEURONES VEGETATIFS SPINAUX

Nous avons montré la participation du cortex cérébral et du faisceau pyramidal dans les commandes de l'activité électrodermale et de réponses cardiovasculaires. Cette approche globale doit être complétée par une étude fine des neurones végétatifs de ces commandes. Par ailleurs nous avons déjà décrit l'intérêt de la médullosurrénale dans le couplage somato-végétatif. Lors d'un séjour dans le laboratoire du Pr. J.L. Henry (Université McGill, Canada), nous avons pu étudier les neurones préganglionnaires responsables du contrôle des médullosurrénales. Cette étude, dont les résultats sont exposés ici, est la première étape de l'analyse unitaire des influences pyramidales sur les neurones préganglionnaires.

1. INTRODUCTION

Les neurones préganglionnaires sympathiques (NPS) sont considérés comme la voie finale sympathomotrice, responsable de la régulation sympathique des régions périphériques (Calaresu, 1982; Jänig, 1986). L'étude des NPS s'avère particulièrement difficile dans la mesure où ces neurones ne sont pas en contact direct avec l'effecteur qu'ils contrôlent. Par exemple, dans le cas de l'activité électrodermale, une population de neurones postganglionnaires s'interpose entre le niveau spinal et les glandes sudoripares.

Dans le cadre de l'analyse unitaire des influences pyramidales sur des neurones préganglionnaires, il faut s'assurer que ces neurones commandent effectivement l'organe cible dont on mesure les variations globales. Dans l'exemple donné, il est impossible, à ce jour, d'identifier précisément les neurones préganglionnaires sudomoteurs parmi les neurones pilomoteurs et vasomoteurs qui innervent une région déterminée de la peau. Le même problème se présente dans le cas de la commande préganglionnaire des réponses cardiovasculaires. L'étude de la

médullosurrénale peut en revanche aider à résoudre ce problème méthodologique. Cette glande est l'analogue d'un ganglion sympathique car les cellules chromaffines qui la composent sont du point de vue embryologique et fonctionnel similaires aux neurones postganglionnaires. De ce fait, les cellules de la médullosurrénale reçoivent une innervation préganglionnaire directe, cas unique dans la structure du système sympathique. Les NPS qui projettent vers les glandes surrénales peuvent donc être identifiés par stimulation antidromique des terminaisons axoniques qui aboutissent à l'intérieur de ces glandes. Cette facilité structurelle peut par conséquent permettre la différenciation fonctionnelle avec un autre groupe de NPS.

L'étude des NPS à destination des surrénales s'inscrit en outre dans le cadre de la généralisation de la commande pyramidale à la médullosurrénale. Dans ce sens, divers travaux ont pu mettre en relation les projections pyramidales et la secrétion de catécholamines d'origine médullosurrénalienne. Ferguson et al. (1957) stimulent le cortex péricrucié et obtiennent des hausses dans la secrétion d'adrénaline surrénale. Les fibres qui transmettent cette influence descendent par la capsule interne et les pédoncules cérébraux sans faire relais dans l'hypothalamus, car après la destruction de celui-ci, des réponses similaires peuvent être encore déclenchées par stimulation des régions péricruciées et des fibres de la capsule interne. Euler et Folkow (1958) montrent que la stimulation des mêmes régions corticales entraîne des effets variables (des hausses ou des baisses) sur la libération de catécholamines, accompagnés par des hausses de pression artérielle. Les résultats de la stimulation corticale sont à rapprocher de ceux obtenus par stimulation du bulbe ventral (Lindgren et al., 1959). En effet, les sites de stimulation sont localisés sur le bord externe du faisceau pyramidal droit et si l'on considère le voltage de la stimulation employé (jusqu'à 5 V), il est possible que les hausses de catécholamines observées soient dues en partie à la stimulation de fibres pyramidales. Ces influences corticales, probablement pyramidales, avec d'autres d'origine hypothalamique (Folkow et Euler, 1954; Francke et al., 1982; Stoddard et al., 1986), mésencéphalique (Culberson et al., 1977) et ponto-bulbaire (Lindgren et al., 1959; Ross et al., 1984; Chai et al., 1991) sont certainement intégrées par les NPS à destination des surrénales.

Les NPS contrôlent la libération de catécholamines à partir des cellules chromaffines de la médullosurrénale. Or les catécholamines jouent un rôle prépondérant dans la régulation des manifestations cardiovasculaires, notamment celles en rapport avec les comportements d'urgence. Rappelons ici que la libération de catécholamines surrénales favorise la vasodilatation des vaisseaux des muscles squelettiques et contracte ceux des régions cutanées et splanchniques (Lindgren et Uvnas, 1953). Il y a donc redistribution de la circulation des zones les moins actives vers les régions les plus actives au cours de ces comportements, ce qui contribue évidemment à l'adaptation des expressions somatiques. Nous résumons ci-après les principales connaissances sur l'organisation spinale intégrant les NPS.

2. ORGANISATION SPINALE DES EFFERENCES VEGETATIVES

2.1 Les neurones préganglionnaires sympathiques

Les NPS sont localisés dans la moelle, entre les segments C8 et L3-L5 selon les espèces (Langley, 1891; Jänig, 1985), d'où parfois l'appellation de *neurones préganglionnaires sympathiques thoracolombaires*. Quelques aspects structurels et fonctionnels des NPS seront abordés; des informations complémentaires sont disponibles dans des revues récentes (Jänig, 1985, 1988; Schramm, 1986; Coote, 1988; Laskey et Polosa, 1988; McCall, 1988; Polosa et al., 1988; Cabot, 1990).

Organisation anatomique

Les NPS font le lien entre les centres végétatifs supraspinaux et les neurones postganglionnaires ou les cellules chromaffines des glandes surrénales, situés à l'extérieur du système nerveux central. Si l'on considère les axes médio-latéral et dorso-ventral de la moelle, les NPS sont localisés dans quatre noyaux de la région intermédiaire de la substance grise, à savoir: le noyau intermédiolatéral, le noyau funiculaire latéral, le noyau intercalaire et le noyau végétatif central (Figure 6.1).

Le noyau intermédiolatéral regroupe la majorité des NPS. Dans l'axe rostrocaudal, la distribution des NPS ressemble, sur une coupe horizontale de la moelle, à une "échelle" dont les deux montants correspondent aux colonnes formées par les noyaux intermédio-latéraux. Le long de ces colonnes, les NPS se regroupent à distance régulière par groupes de 20 à 100 neurones pour former des configurations spatiales appelées "*nids*" (Oldfield et McLachlan, 1981). La distance entre les "*nids*" varie selon les espèces (Oldfield et McLachlan, 1981; Rando et al., 1981; Barber et al., 1984; Morgan et al., 1986). De nombreux travaux ont permis de préciser la localisation des NPS dont les axones atteignent les ganglions paravertébraux, prévertébraux, terminaux ou directement les glandes surrénales (voir Cabot, 1990). De l'ensemble des travaux, quatre groupes de données peuvent être retenus.



Figure 6.1: Schéma illustrant la topographie des quatre principaux noyaux de neurones préganglionnaires sympathiques (CA, IC, ILf, IML) de l'hémi-moelle droite des mammifères. Des coupes dans les plans frontal, sagittal et horizontal permettent de représenter le corps cellulaire et les arborisations dendritiques de neurones préganglionnaires. Abréviations: CA: noyau végétatif central; cc: canal central; dh: corne dorsale; IC: noyau intercalaire; ILf: noyau funiculaire latéral; ILM: noyau intermédiolatéral; vh: corne ventrale. (Adapté de Cabot, 1990)

En premier lieu, les NPS se distribuent bilatéralement et de manière anatomiquement symétrique. Les NPS localisés dans la moitié gauche de la moelle épinière influencent préférentiellement le côté gauche du corps et ceux de la moitié droite influencent le côté droit. En effet, des injections de peroxydase du raifort (HRP) dans le ganglion stellaire marquent surtout des NPS du côté ipsilatéral par rapport au site d'injection (Oldfield et McLachlan, 1981). Cependant, certains auteurs ont relevé des projections spinales bilatérales, à la suite d'injections unilatérales de HRP dans les ganglions paravertébraux lombaires (Petras et Faden, 1978), dans le ganglion mésentérique inférieur (Dalsgaard et Elfvin, 1979), dans le nerf hypogastrique (Hancock et Peveto, 1979) et dans le tronc intermésentérique (Hancock, 1982). Ceci implique que des axones préganglionnaires traversent la ligne médiane de la moelle. Toutefois, d'après Cabot (1990), l'organisation anatomique des NPS semble être un faible indicateur de l'organisation fonctionnelle des efférences préganglionnaires.

En deuxième lieu, la localisation des NPS détermine une organisation systématique rostro-caudale des efférences. Par exemple, les NPS qui régulent l'activité végétative de la tête et de la nuque prennent origine dans les segments spinaux C8-T5 alors que ceux qui projettent vers les glandes surrénales prennent origine dans les segments spinaux T4-T12 (Strack et al., 1988). Ceci illustre le fait général selon lequel un ganglion sympathique reçoit des afférences préganglionnaires en provenance de plusieurs segments spinaux.

En troisième lieu, chaque NPS est à l'origine d'un axone qui sort par la racine ventrale correspondante au segment où est localisé le corps cellulaire d'origine (Langley, 1891; Oldfield et McLachlan, 1981). A la sortie de la racine ventrale, les axones préganglionnaires empruntent les rameaux communicants blancs avant d'établir des synapses avec un ou plusieurs neurones postganglionnaires dans les ganglions para-, pré-vertébraux ou terminaux, localisés rostro- ou caudalement par rapport au segment spinal d'origine du NPS. Cette organisation divergente des terminaisons axoniques des NPS permet de mieux comprendre la coordination fonctionnelle de diverses réponses périphériques sympathiques (voir Cabot, 1990).

En dernier lieu, il est intéressant de noter que les efférences sympathiques vers les membres postérieurs et les organes pelviens ont une localisation selon l'axe médio-latéral. En effet, les axones qui empruntent le nerf hypogastrique pour atteindre les organes pelviens prennent origine dans des régions plus médianes que celles envoyant des fibres à destination des muscles et de la peau des membres postérieurs (Baron et al., 1985a, b; Nadelhaft et McKenna, 1987). De plus, cet arrangement topographique particulier varie selon les espèces (Jänig, 1990).

Propriétés physiologiques

Les axones préganglionnaires peuvent être myélinisés ou amyéliniques (voir Cabot, 1990). Chez le chat, environ 60% des axones préganglionnaires sont myélinisés (Coggeshall et Galbraith, 1978). Ce pourcentage peut cependant varier grandement pour une même espèce (Kuo et al., 1982). Divers travaux ont permis le calcul de vitesses de conduction, qui varient de 0,2 à 15 m/s pour l'ensemble des vertébrés étudiés (voir Cabot, 1990). Il est à noter aussi que la vitesse de conduction des axones préganglionnaires dans les rameaux communicants blancs excède d'environ 80% la vitesse de conduction intraspinale (Lebedev, 1971; Yoshimura et al., 1986).

Une autre caractéristique importante des NPS concerne leur niveau d'activité unitaire spontanée: les fréquences de décharge varient habituellement entre 1 et 4 potentiels d'action (PA) par seconde (voir revues de Polosa et al., 1982, Jänig, 1988) et la majeure partie des NPS semblent "silencieux", c'est-à-dire ne présentent pas de PA spontanés. Ce fait demeure matière à spéculation, mais certains auteurs proposent que ces NPS recevraient continuellement des influx excitateurs subliminaires et des influx inhibiteurs supraliminaires (McLachlan et Hirst, 1980; Dembowsky et al., 1985a). Nous reviendrons sur cette hypothèse lors de la discussion de nos propres résultats. Enfin, en réponse à des stimulus électriques ou physiologiques (somatiques, viscéraux), les NPS génèrent rarement des salves de potentiels d'action dont la fréquence excède 20 c/s (Yoshimura et al., 1986). Ceci résulterait de l'intégration postsynaptique d'évènements excitateurs et inhibiteurs (Cabot, 1990).

Caractéristiques neurochimiques

Les NPS sont des cellules cholinergiques. Certains sous-groupes de NPS contiennent également d'autres neuropeptides tels la substance P, la neurotensine, des enképhalines ou la somatostatine (voir les revues de Coote, 1988; McCall, 1988). La colocalisation de plusieurs de ces neurotransmetteurs avec l'acétylcholine a également été démontrée (Kondo et al., 1985). L'analyse ultrastructurale des afférences préganglionnaires a permis d'identifier, dans les éléments présynaptiques qui s'articulent avec ces neurones, diverses substances neuroactives dont le GABA, la sérotonine, les enképhalines et la substance P (Chiba et Masuko, 1987; Bacon et Smith, 1988; Davis et al., 1988). Chez le rat, dans les afférences vers les NPS du noyau intermédiolatéral, Bacon et Smith (1988) ont identifié, à partir de la réactivité des vésicules, deux types de boutons synaptiques immunoréactifs à la sérotonine. Il est probable que l'analyse des caractéristiques neurochimiques des NPS et des projections descendantes puisse permettre l'identification de circuits fonctionnels spécifiques (McAllen et May, 1990).

2.2 Influences supraspinales

Les régions ventrolatérales du bulbe, la portion caudale du pont, les noyaux du raphé et les noyaux hypothalamiques contiennent divers groupes de neurones qui projettent directement vers les NPS. De nombreux travaux ont pu démontrer comment divers paramètres électriques des NPS et des neurones postganglionnaires pouvaient être modifiés en fonction des afférences d'origine supraspinale (voir Laskey et Polosa, 1988).

Bulbe et Pont

La région bulbaire ventrolatérale exerce une nette influence excitatrice sur les NPS afin de maintenir le tonus vasomoteur (Guertzenstein et Silver, 1974; Ross et al., 1984). Les effets bulbo-spinaux ont été clairement démontrés par des études de lésion locale de type mécanique ou chimique (Guertzenstein et Silver, 1974) et de stimulation orthodromique ou antidromique (Caverson et al., 1983; Reis et al., 1984; Brown et Guyenet, 1985). La même région contient des neurones bulbo-spinaux immunoréactifs à la sérotonine, à l'adrénaline et à la substance P (Lorenz et al., 1985; Marson et Loewy, 1985).

La stimulation des noyaux du raphé altère l'activité spontanée ou provoquée des NPS (e.g., Gilbey et al., 1981) et les études neuroanatomiques montrent des projections raphéo-spinales vers les noyaux de localisation des NPS (Bowker et al., 1982). L'ensemble des études électrophysiologiques et anatomiques montre que les neurones du raphé qui projettent vers les NPS jouent un rôle important dans l'intégration spinale des informations végétatives (Laskey et Polosa, 1988). Comme nous l'avons déjà précisé, le raphé exerce notamment des effets inhibiteurs sur les NPS cardiovasculaires spinaux (Loewy et Neil, 1981). Les noyaux interfasciculaires et réticulaires gigantocellulaires exercent un contrôle excitateur sur les NPS à travers leurs projections neuroniques contenant de la sérotonine ou de la substance P (Loewy et McKellar, 1981; Helke et al., 1982). Enfin, la formation réticulée pontique ventrolatérale, dont le groupe de neurones est connu sous l'appellation de groupe A5, exerce des effets sur les NPS mais leur prédominance excitatrice (Byrum et al., 1984; Guyenet, 1984) ou inhibitrice (Neil et Loewy, 1982) reste à confirmer. En bref, les NPS reçoivent du tronc cérébral une double influence, excitatrice et inhibitrice, transmise par les fibres spinales des faisceaux latéraux et ventraux (voir Coote, 1988 et Holstege, 1992).

Diencéphale

Les neurones du diencéphale, notamment ceux des noyaux hypothalamiques, exercent une influence directe ou indirecte sur les NPS. Des liaisons directes hypothalamo-préganglionnaires ont été démontrées par des méthodes de marquage fluorescent (Sawchenko et Swanson, 1982), radioactif (Saper et al., 1976) ou par transport rétrograde (Kuypers et Maisky, 1975; Saper et al., 1976), chez le rat (Luiten et al., 1985), le chat (Yamashita et al., 1984) et le singe (Castiglioni et al., 1978). Les influences indirectes s'exercent par l'intermédiaire de relais synaptiques dans divers noyaux du tronc cérébral (Calaresu et al., 1975; Saper et al., 1976; Loewy et McKellar, 1981).

La stimulation électrique de l'hypothalamus (noyau paraventriculaire) déclenche des réponses excitatrices des NPS (Yamashita et al., 1984). En outre, les neurones paraventriculaires peuvent être activés par des stimulations antidromiques des NPS thoraciques (Caverson et al., 1984). Du point de vue neurochimique, les projections du noyau paraventriculaire libèrent de l'ocytocine et de la vasopressine dans les noyaux des NPS (voir la revue de Swanson et Sawchenko, 1983; Krukoff et al., 1985a).

2.3 Objectifs expérimentaux

Les NPS ont fait l'objet, ces dernières années, de nombreuses recherches de type anatomique, électrophysiologique et neurochimique. Un tableau assez cohérent de leur localisation, de leur activité ainsi que de leurs projections a pu être dressé. Des progrès importants ont également été accomplis dans l'exploration neurochimique de leurs connexions. Cependant, parmi les questions non résolues, demeure celle de savoir si les NPS impliqués dans l'innervation d'un organe particulier peuvent être identifiés par des caractéristiques électrophysiologiques et neurochimiques particulières.

Les travaux passés en revue sur les NPS montrent une population hétérogène du point de vue anatomique (Deuschl et Illert, 1981; Oldfield et McLachlan, 1981; Dembowsky et al., 1985b), physiologique (Jänig et Szulczyk, 1980; Bahr et al., 1986b; Dembowsky et al., 1986) et de leurs afférences (Henry et Calaresu, 1974a; Jänig et Szulczyk, 1980; Bahr et al., 1986a, b). Ces données sont donc en faveur de l'idée que des groupes déterminés de NPS peuvent exercer des activations fonctionnelles sur tel ou tel effecteur. Les NPS surrénaliens constituent un modèle de choix pour identifier des paramètres physiologiques et neurochimiques d'un groupe de NPS dont la fonction est connue. Cette particularité pourrait faciliter l'identification expérimentale d' *"unités fonctionnelles sympathiques spinales"*, modèle théorique proposé par Jänig (1986). Ces dernières mettraient en jeu des NPS, des interneurones, des voies descendantes et certaines structures supraspinales participant au contrôle d'une fonction périphérique. Par ailleurs, les propriétés physiologiques des NPS surrénaliens n'ont jamais été explorées et leur sensibilité neurochimique est peu connue (Edwards, 1990).

Nous avons donc choisi d'étudier les propriétés physiologiques et neurochimiques de deux groupes de neurones: l'un projetant vers les surrénales (NPS-S), l'autre innervant les viscères abdominaux voisins (NPS-NS). Aidés par la possibilité d'identifier les NPS-S, nous avons comparé leur sensibilité à celle des NPS-NS pour trois substances: la sérotonine (5-HT), la substance P et la thyréolibérine (TRH). Divers travaux ont montré l'existence de terminaisons axoniques sur des NPS-S et NS, immunoréactives à la 5-HT, à la TRH et à la substance P (Holets et Helde, 1982; Appel et al., 1986, 1987; Appel et Elde, 1988; Bacon et Smith, 1988). De plus, quelques unes de ces études ont démontré que les terminaisons axoniques peuvent contenir à la fois une, deux ou les trois substances citées (Appel et al., 1986; Blessing et al., 1987). Le site d'origine des terminaisons contenant de la 5-HT, de la TRH et de la substance P correspondrait aux novaux du raphé (Hokfelt et al., 1978; Johansson et al., 1981; Gilbert et al., 1982), aux régions bulbaires ventrolatérales (Loewy et McKellar, 1981; Helke et al., 1982, 1986; Takano et al., 1984; Ciriello et al., 1988; Hirsch et Helke, 1988) ou encore à la moelle épinière (Holets et Elde, 1982; Davis et al., 1984; Krukoff et al., 1985a). Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'étude de la sensibilité à la 5-HT car divers travaux contradictoires rapportent, soit une prédominance des effets excitateurs (de Groat et Ryall, 1967; Ryall, 1967; Coote et al., 1981; Yoshimura et Nishi, 1982; Kadzielawa, 1983; McCall, 1983, 1984; Ma et Dun, 1986), soit des effets inhibiteurs de cette substance sur la neurotransmission sympathique dans la moelle (Hare et al., 1972; Coote et MacLeod, 1974; Neumayr et al., 1974; Gilbey et al., 1981; Yen et al., 1983). Certains de ces travaux suggèrent aussi que la 5-HT peut exercer des effets différents sur divers sous-groupes de NPS. Enfin, considérant que Jordan et al. (1972) ont rapporté des effets excitateurs ou inhibiteurs de la 5-HT sur des neurones corticaux en fonction du pH de la solution d'éjection iontophorétique, nous avons également contrôlé cette variable.

3 ETUDE EXPERIMENTALE DE DEUX POPULATIONS DE NEURONES PREGANGLIONNAIRES SYMPATHIQUES THORACIQUES: SURRENALIENS (NPS-S) ET NON SURRENALIENS (NPS-NS).

3.1 Méthodes

Préparation chirurgicale

Soixante quatre chats (2-4 kg) étaient anesthésiés avec du α -chloralose (60 mg/kg, i.v.) après induction au fluothane. Les segments spinaux thoraciques T8-T10

étaient exposés après laminectomie. Ces segments contiennent le plus grand nombre de neurones préganglionnaires dont les axones projettent vers les glandes surrénales; les données disponibles proviennent de l'expérimentation chez le rat et chez le chien (Cummings 1969; Schramm et al. 1975; Haase et al. 1982; Holets et Elde 1982; Appel et al. 1986, 1987; Appel et Elde, 1988; Bacon et Smith 1988; Kesse et al. 1988). Le nerf grand splanchnique et la glande surrénale gauches étaient exposés en pratiquant une approche dorsolatérale juste en arrière de la dernière côte et latéralement à la colonne vertébrale. Après la séparation des plans musculaires, il était possible d'exposer le nerf splanchnique près de la base du diaphragme; le nerf était alors séparé du tissu conjonctif environnant jusqu'au ganglion coeliaque. Cette approche chirurgicale permettait également le dégagement de la glande surrénale, séparée avec soin du tissu environnant afin de ne pas endommager le réseau de nerfs afférents. Le nerf phrénique, habituellement le droit, était dégagé par une approche dorsolatérale. Afin de prévenir toute dessiccation, la moelle épinière était recouverte d'huile minérale tiède; les surfaces exposées des nerfs splanchnique et phrénique et de la glande surrénale étaient également recouvertes de coton embibé d'huile minérale. Chez certaines préparations, les nerfs vagues étaient disséqués, séparés du nerf aortique dépresseur et du tronc sympathique cervical et sectionnés bilatéralement.

Les animaux étaient fixés dans un appareil stéréotaxique; les vertèbres T7 et T11 ainsi que l'os iliaque étaient fixés dans un dispositif stéréotaxique adapté au maintien de la moelle épinière. Les chats étaient immobilisés par curarisation (1 mg/kg, i.v., pancuronium bromide) et mis sous respiration artificielle. La décharge rythmique du nerf phrénique constituait le critère pour réguler les paramètres de ventilation. Dans ces conditions, le taux de CO2, enregistré par un analyseur (Beckman LB-2), était voisin de 4%; cette variation était celle observée chez les animaux lors de la respiration spontanée qui précédait la ventilation artificielle. Des pneumothorax bilatéraux étaient effectués afin de réduire les mouvements de la moelle dus à la respiration. Le collapsus des poumons était évité par l'installation d'une résistance expiratoire de 1-2 cm H2O (1 cmH2O=98,1 Pa). La température centrale était maintenue à environ 36-37,5°C par une lampe chauffante disposée audessus de la préparation et commandée par un thermostat.

La pression artérielle était captée par une jauge (Statham) connectée à un cathéter inséré dans l'artère fémorale et enregistrée sur un polygraphe (Grass modèle 7). Une solution de Ringer était perfusée en continu (environ 7 ml/kg/h) via un cathéter inséré dans la veine fémorale. Si la pression artérielle venait à chuter endessous de 70 mm Hg, l'expérience était arrêtée. Considérant les effets possibles

directs ou indirects des substances pressives sur les neurones préganglionnaires sympathiques, leur usage était évité. Le niveau normal d'anesthésie était maintenu par des doses supplémentaires de chloralose (i.v.). Ce niveau était mesuré en tenant compte des caractéristiques respiratoires et des variations de la pression artérielle en réponse à une stimulation nociceptive appliquée sur les coussinets plantaires. La circulation sanguine spinale était vérifiée régulièrement à l'aide d'un microscope de dissection (Zeiss Jena). En outre, le bon fonctionnement du tronc cérébral était vérifié par les décharges régulières du nerf phrénique et par la présence du réflexe pupillaire ipsilatéral. Lorsque la circulation sanguine spinale devenait trop lente ou le bon fonctionnement du tronc cérébral ne paraissait plus assuré, l'expérimentation était arrêtée. Ces précautions permettaient de maintenir les préparations dans un bon état général et d'éviter de perturber l'activité des NPS par une diminution importante des influences supraspinales.

Stimulation électrique des axones préganglionnaires

En vue de stimuler les terminaisons axoniques des NPS qui projettent vers la glande surrénale, deux électrodes monopolaires en acier inoxydable, fabriquées selon la technique de Green (1958), étaient insérées dans la surrénale (diamètre de la pointe: 5-10 μ m). Les axones des NPS projetant ailleurs que vers la surrénale étaient stimulés par des électrodes bipolaires en argent entourant le nerf grand splanchnique (Figure 6.2).

Les électrodes étaient connectées, par l'intermédiaire d'une unité d'isolement (Grass PSIU6), à un stimulateur Grass S88. L'intensité des courants nécessaires au déclenchement de potentiels antidromiques propagés étaient initialement sélectionnés sur la base de ceux nécessaires au déclenchement de hausses de pression artérielle (impulsions rectangulaires de 0,5 ms, 0,5-10 mA pour la surrénale; 0,5 ms, 0,1-5,0 mA pour le grand splanchnique). A la fin de chaque expérience, l'introduction des électrodes de stimulation dans la surrénale était vérifiée sans toutefois aboutir à un contrôle histologique. Dans les cas où la surrénale a été enlevée et sectionnée pour vérifier la position des électrodes, les marques de stimulation se trouvaient invariablement dans la région médullaire ou dans le cortex adjacent (n=3).



Figure 6.2: Schéma d'ensemble montrant les circuits spino-surrénaliens: les NPS qui projettent vers les surrénales (nps-s) passent, soit par le nerf grand splanchnique, soit par le petit splanchnique; les NPS étudiés qui projettent vers d'autres viscères (nps-ns) passent par le grand splanchnique. Abréviations: CSP: chaîne sympathique paravertébrale; E: électrode d'enregistrement unitaire; GC: ganglion coeliaque; GS: nerf grand splanchnique; PS: nerf petit splanchnique; T8-T10: segments thoraciques.

Enregistrements et iontophorèse

Le nerf phrénique était sectionné et le bout central placé dans une électrode d'argent bipolaire afin d'enregistrer les décharges des centres respiratoires. L'électrode d'enregistrement était connectée à un préamplificateur (Tektronix RM112; x1000; bande passante 0,2 - 10 kHz) lui-même connecté à un oscilloscope (Tektronix 5111), à un haut parleur et à un polygraphe (Grass, modèle 7).

Les potentiels unitaires extracellulaires des NPS étaient enregistrés à l'aide d'une microélectrode constituée d'un assemblage de 7 pipettes et dont le diamètre

global variait de 5 à 10 μ m. La micropipette centrale était remplie de NaCl (2,7 M) et avait une impédance de 4-7 M Ω testée avec un courant de 60 Hz dans une solution de NaCl. Les six autres micropipettes étaient remplies de substances neuroactives, décrites plus loin. L'électrode était attachée à la tête d'un micromanipulateur permettant des mouvements dans les trois plans de l'espace. La descente et la remontée de l'électrode s'effectuait à l'aide d'un microdescendeur. La moelle était ensuite explorée en profondeur, en-dessous du sulcus dorsolatéral. L'électrode d'enregistrement était connectée, par l'intermédiaire d'une tête de haute impédance (150-300 kHz), à un préamplificateur (Tektronix; xl000, 0,2 Hz-10 kHz) et le signal était visualisé sur un oscilloscope (Tektronix 5111). Les sorties de l'oscilloscope étaient ensuite envoyées vers une unité ayant les fonctions suivantes: discrimination d'amplitude, intégration d'impulsions et production d'un signal auditif. Le produit de l'intégration d'impulsions était envoyé sur le polygraphe où la fréquence des potentiels d'action (PA) était reconstituée sous la forme d'histogrammes en fonction du temps. Afin d'effectuer le test de collision entre un PA orthodromique et un PA antidromique survenant le long d'un axone préganglionnaire, une unité facilitait la synchronisation entre la sortie du discriminateur d'amplitude, le balayage de l'oscilloscope et le déclenchement d'une stimulation par le neurostimulateur (Isabel et al., 1983). Les enregistrements observés à l'oscilloscope étaient ponctuellement photographiés par une caméra (Tektronix C5-B); une deuxième caméra (Grass Kimograph) servait à photographier l'activité spontanée, au besoin, en continu. Une partie des données analogiques était enregistrée sur bande magnétique en vue d'une analyse ultérieure.

Les canaux de la microélectrode destinés à l'iontophorèse contenaient respectivement du sodium L-glutamate (1 M, pH 7,4), de la sérotonine (50 mM dans 0,16 M NaCl, pH 3,3 ou 4,5, acidifié avec de l'acide ascorbique), du méthysergide (10 mM 0,16 M NaCl, pH 4,0), de la substance P (1 mM dans 0,16 M NaCl, pH 5,5), de la thyréolibérine (5 mM dans 0,16 NaCl, pH 5,5) et une solution contrôle (0,16 M NaCl, pH 3,3 ou 4,5 ou acide ascorbique à 0,1% dans 165 mM de NaCl, pH 3,3 ou 4,5). Les électrodes étaient remplies quelques heures avant leur utilisation. Le canal contenant de la substance P avait fréquemment une grande résistance (40-80 M Ω) ce qui rendait parfois son application difficile. La résistance des autres canaux variait de 20 à 40 M Ω . Toutes les substances, à l'exception du glutamate, étaient éjectées avec un courant positif par rapport à la préparation mise à la terre. Les intensités des courants d'iontophorèse pour éjecter les diverses substances n'étaient jamais supérieures à 100 nA. Un courant de rétention de 10 nA, de polarité inverse de celle utilisée pour les éjections, était appliqué sur chaque canal afin d'éliminer les flux spontanés de substances par diffusion. L'effet d'une substance neuroactive était considéré comme authentique s'il était réversible, reproductible et non provoqué par un courant de même intensité et polarité, éjecté par le canal contenant la substance contrôle. Les effets de l'application iontophorétique des substances neuroactives étaient toujours analysés à partir de décharges neuroniques spontanées; les neurones sans activité spontanée étaient rares et n'ont pas fait l'objet d'études pharmacologiques.

Localisation des sites d'enregistrement

La localisation précise de la pointe de l'électrode était obtenue par l'éjection de Bleu de Pontamine (Gurr, 2% dans 0,5 M d'acétate de sodium) à partir d'un canal de l'électrode et en appliquant un courant négatif (10 nA) pendant 10 min. A la fin de l'expérience, la région de la moelle contenant le dépôt de Pontamine était prélevée et fixée dans du formol à 10% pendant environ 72 h. Après la fixation, le tissu nerveux était lavé et plongé dans une série de solutions à base d'alcool et de xylène, puis inclus dans de la paraffine. Il était ensuite procédé à des coupes frontales (15 μ m d'épaisseur), colorées avec de la thionine ou du rouge neutre.

2.2 Résultats

Propriétés physiologiques

* Identification des neurones préganglionnaires sympathiques

Un neurone est classé comme neurone préganglionnaire sympathique s'il est envahi par des potentiels antidromiques déclenchés par la stimulation du grand splanchnique ou de la surrénale. Cela doit se traduire par un potentiel d'action antidromique avec les caractéristiques suivantes: obéit à la loi du tout ou rien, suit des stimulations dont la fréquence est au moins égale à 100 Hz, survient avec une latence constante après chaque stimulation et entre en collision avec un potentiel d'action orthodromique, ce dernier prenant origine dans le corps cellulaire du neurone préganglionnaire. Le test de collision traduit le fait que deux potentiels d'action se déplaçant le long du même axone entrent en collision et s'annulent. Ce phénomène est illustré par la figure 6.3.



Figure 6.3: Exemple du test de collision entre un potentiel orthodromique et un potentiel antidromique survenant à l'intérieur d'une période critique et provoqué par la stimulation du nerf splanchnique ou de la surrénale. Chaque balayage (de A à E) est déclenché par le potentiel orthodromique (flèche verticale). Le stimulateur est alors synchronisé pour délivrer une stimulation (marqué par un triangle) dans le nerf splanchnique 22 ms après la survenue du potentiel orthodromique (A); dans ce cas, le potentiel antidromique est toujours présent et par conséquent il n'y a pas de collision. La réduction de la période critique à 16,3 ms entraîne la collision et donc la disparition du potentiel antidromique du tracé (B, C, D, E).

Un neurone est classé comme neurone préganglionnaire sympathique surrénalien (NPS-S) s'il peut être activé par la stimulation de la surrénale. Un neurone pouvant être activé par la stimulation électrique du grand splanchnique, et non par la stimulation de la surrénale, est considéré comme un neurone préganglionnaire sympathique non surrénalien (NPS-NS). Les neurones dont les axones empruntent le trajet du nerf splanchnique sont activés de manière antidromique par la stimulation des deux structures et classés par conséquent comme NPS-S.

Dans le cas des NPS-NS, la surrénale était stimulée avec des courants de haute intensité (1-10 ms, 15 mA); la cathode des courants de stimulation surrénaliens

était régulièrement inversée. Cette procédure avait comme but de recruter un maximum d'axones ou de terminaisons axoniques à l'intérieur de la surrénale afin d'éviter de classer de manière incorrecte un neurone NPS-NS. Il est important de préciser que ces mesures n'ont jamais conduit à reclasser un neurone NPS-NS en NPS-S. Un exemple typique de la réponse d'un neurone préganglionnaire lors de stimulations antidromiques de la surrénale et du nerf splanchnique est présenté sur la figure 6.4.



Figure 6.4: Exemple de neurone préganglionnaire sympathique activé de manière antidromique par la stimulation de la surrénale et du nerf splanchnique. La latence de la réponse antidromique déclenchée par la stimulation de la surrénale (A1) est plus longue que celle de la réponse évoquée par la stimulation du grand splanchnique (B1). Le test de collision pour le même neurone apparaît sur les tracés A2 et B2. La médullosurrénale (A) ou le grand splanchnique (B) sont stimulés avec une fréquence régulière de 0,5 Hz. Les potentiels d'action spontanés (marqués d'un astérisque) surviennent à l'intérieur d'une période critique sur les tracés A2 et B2 ce qui entraîne une annulation des potentiels antidromiques. Les flèches indiquent l'artefact de stimulation.

Les réponses antidromiques déclenchées lors de la stimulation électrique de la surrénale (A1) et du nerf splanchnique (B1) peuvent ainsi être comparées. Avec des NPS-S recrutés de manière antidromique à partir des deux sites de stimulation, la

161

latence des réponses antidromiques déclenchée par la stimulation de la surrénale était toujours plus longue que celle de la réponse antidromique obtenue par la stimulation électrique du nerf splanchnique (voir plus loin). Pour le même neurone, les tracés A2 et B2 montrent le test de collision. Les potentiels d'action spontanés (marqués avec un astérisque) surviennent à l'intérieur d'une période critique ce qui entraîne l'annulation des potentiels d'action antidromiques.

* Localisation des sites d'enregistrement

Les PA unitaires étaient enregistrés à partir de NPS-S et NPS-NS situés pour la plupart, d'après l'analyse histologique, dans le noyau intermédiolatéral. Les neurones étaient localisés à une profondeur variant de 900 à 2000 μ m à partir de la surface de la moelle. L'activité unitaire pour l'un (NPS-S) ou l'autre (NPS-NS) type de neurones pouvait être enregistrée, sans distinction topographique nette, dans les mêmes noyaux. La figure 6.5 montre, sur une photographie d'une coupe histologique, un exemple typique de dépôt de bleu de Pontamine correspondant au site d'enregistrement d'un NPS-S, dans le noyau funiculaire latéral de la moelle.



Figure 6.5: Section frontale de la moelle épinière au niveau du segment Th9. La flèche indique le dépôt de Bleu de Pontamine dans le noyau funiculaire latéral correspondant au site d'enregistrement d'un neurone préganglionnaire surrénalien. Abréviations: cc, canal central; cd, corne dorsale; cv, corne ventrale. Echelle: 1 mm.

* Vitesse de conduction des fibres préganglionnaires

La vitesse de conduction a été calculée à partir des valeurs de la latence de la réponse antidromique et de la distance entre électrodes de stimulation et d'enregistrement. D'après les mesures obtenues chez deux animaux, l'électrode de stimulation du nerf splanchnique était à environ 10 cm de la limite proximale de la racine ventrale de T9. La surrénale est innervée par divers nerfs plutôt que par un tronc nerveux; de ce fait, la distance entre la surrénale et la moelle épinière est difficile à mesurer. La distance entre le site de stimulation du splanchnique et la surrénale est de 2 cm; si l'on admet que les axones spino-surrénaliens empruntent le splanchnique ou un autre trajet de longueur similaire, la distance de conduction entre la surrénale et la moelle vaut environ 12 cm.

La vitesse de conduction moyenne des axones des NPS-S est de 6,6 m/s (σ =1,8; n=35), et de 6,7 m/s (σ =1,5; n=107) pour les axones des NPS-NS. La figure 6.6 présente la distribution des valeurs de vitesse pour les deux populations de neurones; leur distribution unimodale superposée ne permet pas de définir deux populations différentes sur la base de ce paramètre. Dix-sept NPS-S ont pu être activés par voie antidromique en stimulant le splanchnique ou la surrénale; ceci suggère que ces NPS projettent vers la surrénale par l'intermédiaire du splanchnique et que les vingt autres empruntent un autre trajet, probablement le petit splanchnique.

Un coefficient de corrélation a été calculé sur les latences des réponses antidromiques obtenues pour les deux populations de neurones et ceci afin d'évaluer la possibilité de diffusion du courant appliqué dans la surrénale vers des axones préganglionnaires projetant dans les viscères voisins. Dans ce dernier cas, les réponses antidromiques ne sont probablement pas transmises par un même nerf et de ce fait la distance de conduction peut varier suivant les trajets empruntés; en conséquence, la valeur du coefficient devrait être basse. Or les deux groupes de mesures de latence sont corrélés de manière significative (r=0,91, p<0,001). Ce résultat montre indirectement qu'au moins pour les dix-sept neurones identifiés comme NPS-S, les réponses antidromiques ne résultent pas du recrutement, par diffusion du courant, d'axones passant au voisinage de la surrénale. Par analogie, il est permis de déduire que pour les vingt NPS-S restant, la diffusion du courant en dehors de la surrénale n'est pas un facteur suffisant pour ne pas les classer NPS-S.



Figure 6.6: Distribution de la vitesse de conduction des fibres préganglionnaires projetant vers la surrénale (NPS-S, n=35) ou dans les viscères voisins (NPS-NS, n=107). La distribution unimodale est similaire pour les deux populations de neurones.

* Activité unitaire spontanée des neurones préganglionnaires

Des potentiels d'action spontanés ont été enregistrés à partir de 37 NPS-S et 123 NPS-NS. Environ 84% de NPS-S (31/37) et 90% de NPS-NS (104/116) étaient spontanément actifs. Notre opinion est que les neurones "silencieux", c'est-à-dire sans décharges spontanées sur de longues périodes, même s'ils sont enregistrés lorsque les animaux ont un réflexe pupillaire intact et une décharge du nerf phrénique régulière, caractérisent plus fréquemment les préparations physiologiques en cours de dégradation. Les neurones NPS-S spontanément actifs déchargent avec une fréquence moyenne de 1,4 PA/s (σ =1,1; variant de 0,25 à 4 PA/s). Pour les NPS-NS les valeurs sont de 1,8 PA/s (σ =1,4; 0,25-8 PA/s)(Figure 6.7).



Figure 6.7: Ce graphique illustre la distribution des fréquences de décharge unitaire spontanée pour les neurones projetant vers les surrénales (NPS-S) ou dans les viscères voisins (NPS-NS). Noter le faible nombre de neurones sans activité unitaire spontanée (16/100), également réparti dans les deux populations: NPS-S=3/19; NPS-NS=13/81.

* Types de décharges unitaires spontanées

Le pattern des décharges unitaires spontanées a été analysé chez 25 NPS-S et 98 NPS-NS. Pour les deux groupes de neurones, le type de décharge était, soit régulier, soit irrégulier. Lorsque le type de décharge était régulier, les salves périodiques avaient une fréquence similaire à celle des oscillations de la pression artérielle, des décharges du nerf phrénique et du rythme respiratoire. Les éventuelles décharges en rapport avec le rythme cardiaque ne pouvaient être détectées avec notre dispositif expérimental. Le tableau 6.1 résume les types de décharges des NPS-S et des NPS-NS et la figure 6.8 en montre quelques exemples. Le tableau 6.1 permet de constater que les décharges de type irrégulier sont trois fois plus fréquentes que celles de type régulier pour les deux populations de neurones.

165
	PROFIL DE DECHARGE	
	REGULIER	IRREGULIER
NPS-S	n=7 (8B)	n=18 (8A)
NPS-NS	n=26 (8D)	n=72 (8C)

 Tableau 6.1:
 Regroupement des neurones selon leur type de décharge unitaire spontanée. Les chiffres et les lettres entre parenthèses se réfèrent aux composantes de la figure 6.8 qui illustrent le type de décharges correspondant.

Ces expériences n'avaient pas comme objectif direct d'évaluer l'influence du système cardiovasculaire et respiratoire sur les modes de décharge des NPS, mais il est intéressant de noter que l'activité régulière spontanée était toujours présente chez les préparations dont les vagues avaient été sectionnés et chez les préparations où l'activité du nerf phrénique était absente. Dans quelques cas, nous avons pu observer qu'en ajustant la fréquence et le volume de la ventilation il y avait une baisse conséquente de l'amplitude des oscillations de la pression artérielle et, au niveau des NPS, les décharges de type régulier se transformaient en décharges de type irrégulier.

Propriétés neurochimiques

* Effets de la sérotonine

L'application iontophorétique de sérotonine avec des courants de 10-100 nA augmente la fréquence de décharge de 17/19 NPS-S et de 54/60 NPS-NS. Les deux NPS-S restants n'y étaient pas sensibles. Parmi les six autres NPS-NS, quatre n'étaient pas influencés et les deux derniers présentaient des effets inconsistants et de ce fait ont été exclus des résultats. Il n'a jamais été observé d'effets inhibiteurs. Les réponses étaient similaires lors de l'application de sérotonine avec un pH de 3,3 ou 4,5 ce qui suggère que l'absence d'effets inhibiteurs ne peut être imputée à la valeur du pH, comme il a été observé avec des neurones corticaux (voir section 2.3). Les résultats sont résumés dans le tableau 6.2.



Figure 6.8: Exemples typiques de décharges unitaires spontanées de type régulier et de type irrégulier des neurones préganglionnaires surrénaliens (NPS-S) et non surrénaliens (NPS-NS) dans diverses situations expérimentales.

A: Décharges spontanées de type irrégulier d'un NPS-S. Du haut vers le bas: enregistrement graphique de l'activité unitaire spontanée où les décharges sont intégrées sur une période de 4 s; décharges régulières du nerf phrénique; pression artérielle systémique; taux de variation de CO2 dans l'air expiré. Les mêmes annotations sont reprises pour l'ensemble de la figure.

B: Décharges de type régulier d'un NPS-S.

C: Décharges de type irrégulier d'un NPS-NS.

D: Décharges de type régulier d'un NPS-NS, en phase avec les décharges du nerf phrénique. Noter les différences d'échelle pour les divers tracés.

Les réponses excitatrices obtenues par l'application de sérotonine sont similaires pour les deux populations de neurones (voir deux exemples typiques dans la Figure 6.9). La réponse excitatrice du NPS-S à la sérotonine (pH 4,5), illustrée dans la figure 6.9A, peut être décrite comme ayant un démarrage lent avec une latence d'environ 45 s. La réponse est maximale vers la fin de l'application et se prolonge parfois pendant 3 min; au-delà, la fréquence de décharge revient au niveau d'activité initial. L'amplitude de la réponse augmente avec la durée d'application du courant d'éjection, et l'application contrôle de NaCl (pH 4,5) n'a pas d'effet excitateur. Les réponses excitatrices des NPS-NS à l'application de sérotonine sont illustrées dans la figure 6.9B. Elles peuvent aussi être décrites comme ayant un démarrage lent et se prolongent en post-décharge après la fin de l'application du courant d'éjection. La même figure illustre aussi le fait que l'amplitude des réponses croît avec l'augmentation de courant de 25 à 100 nA. En général, les réponses excitatrices des NPS-NS peuvent être décrites comme étant lentes avec une latence variant de 10 à 100 s (moyenne=36; $\sigma=21$ s). La durée de la postdécharge peut varier de 20-420 s (m=115; $\sigma=70$ s). L'installation lente des effets de la sérotonine contraste avec les effets rapides caractéristiques de l'application du glutamate (Figure 6.9; voir aussi Backman et Henry, 1983).

	NEURONES PREGANGLIONNAIRES	
	NPS-S	NPS-NS
SEROTONINE (pH 3.3)		
Hausse	7	29
Baisse	o	0
Sans effets	1	2
SEROTONINE (pH 4.5)		
Hausse	10	25
Baisse	0	0
Sans effets	1	22
SUBSTANCE P		
Hausse	4	14
Baisse	0	0
Sans effets	2	8
TRH		
Hausse	3	15
Baisse	O	0
Sans effets	7	12

Tableau 6.2: Effets sur la fréquence de décharge de neurones préganglionnaires projetant vers la surrénale (NPS-S) et dans les viscères voisins (NPS-NS) de l'application iontophorétique de sérotonine, de substance P et de TRH.



Figure 6.9: Enregistrements illustrant les réponses excitatrices de NPS-S (A) et NPS-NS (B) à l'application iontophorétique de sérotonine (5-HT). La sérotonine est éjectée dans une solution de pH 4.5 (A) ou pH 3.3 (B). Noter que l'amplitude des réponses augmente avec l'intensité du courant d'éjection (B). Les barres sous l'enregistrement montrent la durée d'application de la substance. Les nombres expriment l'intensité des courants iontophorétiques en nanoampères (nA). L'application d'une solution contrôle (NaCl) n'a pas d'effets significatifs. Calibration: l'échelle graduée à gauche montre le nombre de potentiels d'action intégrés par période de 4 ou 9 s, respectivement en A et B.

* Effets du méthysergide

Les réponses excitatrices à la sérotonine sont inhibées par l'application de méthysergide (20-100 nA), antagoniste de la 5-HT, sur 1 NPS-S et sur 8 NPS-NS. Un exemple des effets du méthysergide sur les NPS-NS est donné par les figures 6.10 et 6.11. Après l'application de méthysergide, il s'installe une inhibition progressive de la fréquence de décharge spontanée, observée sur tous les neurones testés. Après la fin de l'application de méthysergide, la réponse neuronique à la sérotonine est grandement réduite alors que la réponse à l'application de glutamate n'est pas affectée. Le retour d'une réactivité normale à la sérotonine s'observe environ 10 min après la fin de l'application du méthysergide (la récupération complète à l'application de sérotonine a varié de 10 à 46 min dans le cas de trois neurones). Le

fait que le méthysergide bloque la réponse à la sérotonine sans amoindrir celle à l'application de glutamate montre que les effets du méthysergide peuvent être spécifiques. Cependant, dans certains cas, la réponse au glutamate apparaissait un peu réduite, surtout lorsqu'il y avait une réduction importante dans la fréquence de décharge pendant ou après l'application de méthysergide.



Figure 6.10: Enregistrement continu illustrant les effets du méthysergide sur l'activité unitaire spontanée et l'excitation neuronique, induite par l'application de sérotonine, d'un NPS-NS. Le tracé du haut montre une excitation rapide et de brève durée à l'application de glutamate ainsi qu'une réponse excitatrice plus longue lors de l'application de sérotonine. L'éjection de méthysergide réduit l'activité unitaire spontanée, diminue grandement la réponse du neurone à la sérotonine et n'affecte pas la réponse à l'application de glutamate. Mêmes annotations que pour la figure 6.9.



Figure 6.11 : Représentation graphique de la fréquence de décharge unitaire dans le temps, de l'enregistrement montré dans la figure 6.10. Ce graphique illustre les effets du méthysergide sur les réponses spontanées, l'excitation induite par la sérotonine et les réponses au glutamate. L'espace compris entre deux traits en pointillés correspond à la durée d'application d'une substance, notée en haut du graphique.

* Effets de la substance P

La substance P (20-100 nA) augmente la fréquence de décharge de 4/6 NPS-S et de 14/23 NPS-NS. Les deux autres NPS-S ne sont pas influencés. Parmi les 9 NPS-NS restants, huit neurones ne sont pas influencés par la substance P et le dernier, montrant des effets inconstants, a de ce fait été exclu des résultats. Des effets inhibiteurs n'ont jamais été observés. Ces résultats sont résumés dans le tableau 6.2. Les réponses excitatrices obtenues sont similaires pour les deux populations de neurones et des exemples typiques sont présentés dans les figures 6.12, 6.13 et 6.14.



Figure 6.12: Enregistrements illustrant les réponses d'un NPS-S à l'application iontophorétique de substance P, de TRH et d'une solution contrôle. Les trois substances sont appliquées avec la même intensité de courant et la même durée. Les effets de la substance P sont plus importants que ceux déclenchés par la TRH. La solution contrôle n'a pas d'effets sur l'activité neuronique.

Les réponses des NPS-S à la substance P peuvent être décrites comme présentant une hausse progressive de la fréquence de décharge avec une latence d'environ 40 s. La fréquence de décharge maximale est observée au cours des dernières 30 s de l'application de la substance P. Le retour à l'activité initiale s'effectue environ 2 min après la fin de l'application. L'application d'une solution contrôle de NaCl n'a pas d'effet. Les réponses excitatrices des NPS-NS à la substance P, illustrées par la figure 6.14, présentent une hausse progressive suivie d'une phase de post-décharge après la fin de l'application. La lente installation de ces réponses (latence moyenne=42 s; σ =27 s, variant de 15 à 85 s; post-décharge moyenne=96; σ =42 s, variant de 45 à 180 s) contraste avec la rapidité des réponses au glutamate, et est comparable à celles obtenues par l'application de sérotonine, décrites plus haut.



Figure 6.13: Représentation graphique des décharges unitaires, illustrées par la figure 12. Noter la similitude du décours temporel des réponses excitatrices à la substance P et à la thyréolibérine (TRH). De plus, les réponses à cette dernière ont une moindre amplitude. La solution contrôle n'a pas d'effets sur l'activité du neurone.



Figure 6.14: Effets excitateurs de la TRH et de la substance P sur l'activité unitaire d'un NPS-NS. A: Enregistrement illustrant les réponses excitatrices lors de l'application iontophorétique de substance P et de TRH.

B: Représentation graphique de l'enregistrement présenté en A. Noter qu'avec la même durée d'application et la moitié de l'intensité de courant, la substance P évoque une réponse plus ample que celle provoquée par la TRH.

* Effets de la thyréolibérine

Lors de l'application de TRH (25-100 nA), la vitesse de décharge augmente pour 3/10 NPS-S et pour 15/32 NPS-NS. Les autres NPS-S ne sont pas influencés. Parmi les 17 NPS-NS restants, 12 ne sont pas influencés et les 5 autres ont présenté des effets trop changeants et ont été par conséquent exclus des résultats. Ces résultats sont résumés dans le tableau 6.2. Les réponses excitatrices à la TRH sont similaires pour les deux populations de neurones et des exemples typiques sont présentés dans les figures 6.12, 6.14. Les réponses des NPS-S (Figure 6.12) ont un démarrage lent avec une latence d'environ 1 mn. La fréquence de décharge augmente progressivement durant l'application et atteint son maximum après la fin du passage du courant. Le retour au niveau de décharge initial survient environ 2 min après la fin de l'application.

Les réponses excitatrices des NPS-NS (Figure 6.13) ont aussi une phase d'installation lente et une post-décharge longue. Les figures 6.13 et 6.14 illustrent aussi le fait que les effets de la TRH sont plus faibles que ceux de la substance P et ceci lorsque les deux substances étaient appliquées avec une même intensité de courant. De même, la figure 6.14 montre que la réponse à la TRH est toujours plus faible lorsque celle-ci est appliquée avec une intensité double de celle de la substance P. La faible vitesse d'installation des réponses à la TRH (latence moyenne=48 s; σ =27 s, variant de 10 à 95 s; post-décharge moyenne=78 s; σ =35, 25-130 s) ressemble aux réponses lentes obtenues lors de l'application de la substance P et de la sérotonine.

Le dernier objectif de l'analyse neurochimique des NPS était d'explorer l'interaction possible entre diverses substances appliquées par iontophorèse. Dans ce cadre, nous avons obtenu des résultats préliminaires montrant un phénomène de potentialisation des effets excitateurs lorsque la sérotonine et la TRH sont appliquées ensemble avec des courants qui, administrés individuellement, demeurent inefficaces. Un exemple typique de cette potentialisation, obtenue avec un NPS-NS, est illustré par la figure 6.15. Une potentialisation similaire était constatée lors de l'administration conjointe de sérotonine et de substance P, lors de l'étude de NPS-S.



Figure 6.15: L'application conjointe de TRH (25 nA) et de 5-HT (10 nA) potentialise les effets individuels de ces substances appliquées séparemment avec les mêmes intensités. La potentialisation se traduit par une augmentation importante de la fréquence de décharge du neurone préganglionnaire. La réponse de potentialisation a une dynamique de démarrage lente (latence d'environ 30 s, à partir du début d'application de la TRH) et se prolonge (environ 2 min) après la fin de l'éjection de TRH.

La présente étude comparait, du point de vue de leurs propriétés physiologiques et neurochimiques, deux populations de neurones préganglionnaires, l'une projetant vers les surrénales (NPS-S), l'autre projetant dans les viscères voisins (NPS-NS).

Propriétés physiologiques

A notre connaissance, ce travail constitue la première recherche consacrée à l'étude de l'activité unitaire de neurones préganglionnaires projetant directement vers les surrénales. Par ailleurs, il existe peu d'études dans la littérature où l'activité neuronique préganglionnaire ait été enregistrée *in vivo* dans le noyau intermédiolatéral de la moelle (Henry et Calaresu, 1974a; Backman et Henry, 1984b; Dembowsky et al., 1985a). Des travaux d'ordre anatomique ont pu localiser dans ce noyau des NPS dont les axones partent vers les glandes surrénales (Cummings, 1969; Schramm et al., 1975; Haase et al., 1982; Holets et Elde, 1982; Appel et Elde, 1988; Kesse et al., 1988). Nos résultats confirment ces données et sont en faveur d'une distribution topographique similaire pour les deux populations de neurones préganglionnaires, NPS-S et NPS-NS (voir Holets et Elde, 1982; Apple et al., 1986, 1987; Appel et Elde, 1988;).

* Identification des neurones préganglionnaires

L'identification de NPS projetant vers les surrénales, n'écarte pas la possibilité que des axones de NPS-NS aient pu être activés par le courant de stimulation appliqué dans la surrénale; cette possibilité semble néanmoins peu probable. En premier lieu, les glandes surrénales sont entourées par une capsule de tissu conjonctif épais qui limite certainement la diffusion du courant (Ham et Cormack, 1979). En second lieu, pour les NPS-S qui répondent à des stimulations antidromiques du splanchnique, on a pu trouver une corrélation significative entre les latences des réponses antidromiques déclenchées par la stimulation de ce nerf et les latences des réponses évoquées à partir des surrénales. Les réponses antidromiques sont probablement transmises par des fibres de même diamètre à partir des deux sites de stimulation. Une corrélation aussi forte ne peut être obtenue que si la distance de conduction des sites de stimulation au site d'enregistrement spinal est constante d'un neurone à l'autre. Si toutefois il y avait une diffusion du courant, d'autres voies

177

seraient recrutées, la distance de conduction varierait d'un neurone à un autre et par conséquent le coefficient serait peu élevé. En troisième lieu, la distance de conduction, environ 120 mm, est proche de la distance calculée de 127 mm. En quatrième lieu, chez le chat, il a été estimé qu'environ 50% des NPS-S passent par le grand splanchnique, l'autre moitié empruntant le petit splanchnique (Young, 1939). Dans la présente étude, 46% des NPS-S sont activés par voie antidromique en stimulant le grand splanchnique; ceci démontre que ces neurones projettent vers les surrénales par l'intermédiaire du splanchnique. Il est aussi important d'envisager la possibilité d'avoir classé des NPS-S comme étant des NPS-NS du fait que le courant délivré à l'intérieur des surrénales n'ait pas atteint les axones préganglionnaires. Cette éventualité est peu probable car un courant maximal dans les surrénales était délivré dans le cas où les neurones étaient classés NPS-NS; de plus, dans les cas où deux électrodes étaient insérées dans les surrénales, le courant cathodique était régulièrement inversé. Enfin, dans aucun cas il n'a été nécessaire de reclasser des NPS-S, ce qui suggère que le courant délivré à l'intérieur des surrénales était adéquat pour recruter les axones et terminaisons préganglionnaires.

* Vitesse de conduction des fibres préganglionnaires

Les vitesses de conduction obtenues dans ce travail sont similaires à celles résultant de stimulations du grand splanchnique (Hongo et Ryall, 1966), du tronc sympathique cervical (Jänig et Schmidt, 1970) et des rameaux communicants blancs lombaires (Jänig et Szulczyk, 1980; Bahr et al. 1986c). En outre, notre étude révèle l'existence d'une faible proportion (< 2%) de NPS-S et NPS-NS ayant une vitesse de conduction inférieure à 2 m/s contre environ 15-30% dans les travaux cités. Il est intéressant de noter que d'après une étude portant sur l'enregistrement de NPS dans les segments thoraciques hauts, environ 15% des neurones ont une vitesse de conduction inférieure à 2 m/s (Backman et Henry, 1984b). La vitesse de conduction des NPS-S et NPS-NS est généralement plus élevée que celle des axones dont les corps cellulaires sont localisés dans les segments thoraciques rostraux (Fernandez de Molina et al., 1965; Hongo et Ryall, 1966; Polosa, 1968; Lebedev, 1971; McLachlan et Hirst, 1980; Backman et Henry, 1984b; Dembowsky et al., 1986). Les mesures sont néanmoins sous-estimées dans ces études. En effet, la distance de conduction périphérique entre le site de stimulation (rameaux communicants blancs) et le point d'entrée dans la moelle épinière est relativement courte en comparaison de la distance intraspinale qui est d'ailleurs fondée sur des valeurs estimées. De plus, certains travaux montrent qu'au niveau intraspinal la vitesse des axones des NPS

diminue (Lebedev, 1971; Yoshimura et al., 1986). Dans la présente étude, la distance de conduction extra-spinale est bien plus longue que la distance intra-spinale; de ce fait, la vitesse de conduction intraspinale influencerait peu la vitesse de conduction globale.

En conclusion, la vitesse de conduction des fibres préganglionnaires pourrait constituer un paramètre permettant de discriminer des cibles végétatives avec des rôles fonctionnels précis. Dans ce sens, divers travaux ont montré une différence de vitesse de conduction dans les axones de NPS impliqués, d'une part dans le contrôle de la vasoconstriction des muscles et de la peau (Jänig et Szulczyk, 1980), des organes viscéraux et de la motilité viscérale d'autre part (Bahr et al., 1986c).

* Activité unitaire spontanée

1

L'un des résultats les plus intéressants du présent travail est le haut pourcentage de NPS spontanément actifs (>80%). Dans d'autres études portant sur des chats anesthésiés et intacts, des enregistrements unitaires extracellulaires de NPS des segments thoraciques rostraux (Polosa, 1968; Mannard et Polosa, 1973; Backman et Henry, 1984b), cervicaux (Jänig et Schmidt, 1970) et lombaires (Jänig et Szulczyk, 1980) n'ont révélé qu'un faible nombre (20-25%) de neurones spontanément actifs. Le haut pourcentage de notre étude peut, soit traduire une réelle différence entre populations de neurones localisés à des endroits différents de la moelle, soit un meilleur état physiologique de nos préparations. En effet, lors des enregistrements, nous nous sommes assurés du maintien des afférences vers les NPS en provenance des centres supraspinaux (voir section 3.1). A cet égard, il est significatif de noter que les NPS reçoivent un contingent important d'influences des centres respiratoires (Adrian et al., 1932; Cohen et Gootman, 1970; Koisumi et al., 1971; Preiss et al., 1975; Gerber et Polosa, 1978, 1979; Bainton et al., 1985; Bachoo et Polosa, 1987); or, dans la présente étude, les animaux étaient ventilés de manière à préserver des décharges stables et régulières du nerf phrénique. (Dans les travaux cités plus haut et rapportant un faible taux de NPS déchargeant spontanément, les auteurs n'ont pas enregistré les décharges du nerf phrénique).

Les NPS-S et NPS-NS ont des fréquences de décharge similaires (respectivement 1,4 et 1,8 pa/s). Ces fréquences sont proches de celles rapportées par d'autres études lors d'enregistrements de NPS dans les segments thoraciques rostraux (Mannard et Polosa, 1973; Polosa et al., 1979; Backman et Henry, 1984b), lombaires (Jänig et Schmidt, 1970; Seller, 1973; Jänig et Szulczyk, 1980) ou à partir de NPS projetant vers les surrénales chez le rat (Ito et al. 1984).

* Types de décharges unitaires spontanées

Le profil des décharges spontanées des NPS-S et NS était irrégulier ou périodique. Dans ce dernier cas, la fréquence était similaire à celle de la pression artérielle, de la respiration ou encore à celle des décharges du nerf phrénique. Certains travaux, effectués chez le chat, ont montré que les NPS déchargeaient avec un pattern irrégulier ou avec une périodicité en rapport avec les rythmes respiratoire ou cardiaque (voir les revues de Polosa et al., 1979; Laskey et Polosa, 1988). De plus, chez le rat, il a été montré que les NPS-S déchargent avec une périodicité en rapport avec le rythme respiratoire (Numao et al., 1987) ou le rythme cardiaque (Ito et al., 1984). Il est probable que nous ayons sous-estimé le pourcentage de NPS avec un pattern régulier de décharges car des techniques de calcul de movennes n'ont pu être employées à cet effet (voir Mannard et Polosa, 1973; Gilbey et al., 1986). Toutefois, la similitude des patterns de décharge des NPS-S et NS dans les diverses conditions expérimentales (c'est-à-dire, présence ou absence de décharges du nerf phrénique, nerfs vagues intacts ou sectionnés) suggèrent qu'ils recoivent le même type d'afférences. Dans le cas de neurones avec un pattern régulier de décharges, l'importance des influences respiratoires ou cardiaques n'a pu être déterminée. Il est à noter que l'activité régulière était encore présente chez des préparations sans activité du nerf phrénique: dans certains cas, le fait de varier la fréquence et le volume respiratoire entraînait une baisse de l'amplitude des oscillations de la pression artérielle et une modification du pattern de décharge des NPS, de régulier en irrégulier. Ces observations suggèrent donc que dans certains cas, le pattern régulier de décharge peut être en rapport avec d'autres afférences que celles générées par les centres respiratoires. Il est alors possible que le pattern régulier de décharges soit dû à l'activation périodique des barorécepteurs artériels lors de la phase de gonflement du cycle respiratoire (Bahr et al., 1986b).

Propriétés neurochimiques

* Effets de la sérotonine et du méthysergide

Environ 90% de NPS-S et NS ont montré des réponses excitatrices lors de l'application iontophorétique de sérotonine et aucune réponse inhibitrice n'a jamais été observée. De plus, les réponses excitatrices étaient similaires pour des solutions de sérotonine avec un pH de 3.3 ou de 4.5. Ces résultats sont donc en faveur du fait

que des NPS ayant des rôles fonctionnels différents puissent avoir un même type de réponses excitatrices à la sérotonine. Il est en outre possible d'affirmer que l'absence de réponses inhibitrices ne peut être attribuée à la valeur du pH, comme cela a été rapporté dans le cas de neurones corticaux (Jordan et al., 1972). Ces résultats sont particulièrement intéressants à la lumière des données rapportées dans la littérature et suggérant des effets inhibiteurs ou excitateurs de la sérotonine dans la neuromédiation sympathique spinale (voir l'introduction). A ce jour, les études où la sérotonine a été appliquée directement par iontophorèse près des NPS ont montré des effets excitateurs s'échelonnant, selon les études, de 45 à 100% des neurones analysés, des effets inhibiteurs, de 0 à 25%, ou pas d'effets, de 0 à 34% (de Groat et Ryall, 1967; Coote et al., 1981; Kadzielawa, 1983; McCall, 1983). Dans le cas d'effets inhibiteurs, la baisse dans la fréquence de décharge survient typiquement durant l'application de sérotonine et une hausse lui succède, souvent après la fin de l'application (Coote et al. 1981; Kadzielawa 1983). Certaines observations indiquent cependant que l'application de courants cathodiques peut provoquer des effets inhibiteurs sur les NPS (Backman et Henry 1984a, b). Il nous semble donc probable que les effets "inhibiteurs" observés puissent être un artefact dû au courant d'éjection; la hausse observée après l'application traduirait la nature excitatrice globale de la réponse. Dans le même sens, dans des études in vitro d'une préparation de moelle, chez le rat nouveau-né (Ma et Dun, 1986) et chez le chat adulte (Yoshimura et Nishi, 1982), il a été démontré qu'au cours d'une superfusion de sérotonine, une dépolarisation est obtenue dans 70-90% des NPS testés alors qu'aucune hyperpolarisation n'a pu être enregistrée. On peut noter que dans certains cas, la dépolarisation induite par la sérotonine pouvait être partiellement éliminée lorsque la solution contenait de la tétrodotoxine (Ma et Dun, 1986). Ceci permet d'envisager que la sérotonine puisse avoir des effets indirects par l'intermédiaire des afférences excitatrices des NPS.

L'hypothèse de l'existence d'effets inhibiteurs de la sérotonine sur les NPS repose sur des arguments indirects. Par exemple, les stimulations électriques du noyau du raphé, d'où partent des efférences sérotoninergiques vers les NPS spinaux (e.g., Dahlstrom et Fuxe, 1965), déclenchent une baisse de l'activité sympathique (Coote et MacLeod, 1974; Gilbey et al., 1981). Ces résultats sont néanmoins contradictoires avec ceux obtenus par Futuro-Neto et Coote (1982) et Yusof et Coote (1988c). Par ailleurs, l'injection intraveineuse d'un précurseur de la sérotonine, le 5-hydroxytryptophane, produit une depression des réflexes sympathiques spinaux (Hare et al., 1972; Coote et MacLeod, 1974; Neumayr et al., 1974). Les résultats de ces études peuvent s'expliquer par l'existence d'interneurones spinaux qui seraient

excités par des voies sérotoninergiques descendantes et ayant à leur tour des effets inhibiteurs sur les neurones préganglionnaires (Coote et al., 1981; Gilbey et al., 1981). Yusof et Coote (1988b) ont suggéré que les effets inhibiteurs et excitateurs de la sérotonine puissent s'exprimer par le recrutement de divers sous-types de récepteurs à la sérotonine, localisés dans les NPS. En conclusion, les résultats du présent travail ne permettent pas d'écarter la possibilité que deux populations de NPS fonctionnellement différentes (autres que celles étudiées ici) puissent avoir des réponses différentes à la sérotonine (Yusof et Coote, 1988b).

La réponse excitatrice déclenchée par l'application de sérotonine était antagonisée par l'application concomitante de méthysergide dans les deux types de neurones, NPS-S et NS. Des résultats similaires ont été observés sur des NPS des segments thoraciques rostraux (Kadzielawa, 1983; McCall, 1983). De même, sur des préparations de la moelle *in vitro* du rat nouveau-né, la dépolarisation des NPS induite par la sérotonine est bloquée de manière réversible par le méthysergide (Ma et Dun, 1986). Dans la présente étude, l'application iontophorétique de méthysergide a entraîné une réduction de la fréquence des décharges spontanées chez tous les NPS testés, ce qui est cohérent avec l'idée selon laquelle la sérotonine serait impliquée dans une activité excitatrice tonique des afférences à ces neurones. Des effets similaires sur l'activité spontanée ont été observés sur des NPS thoraciques rostraux (Kadzielawa, 1983; McCall, 1983). L'idée de l'implication de la sérotonine dans le contrôle excitateur tonique vers les NPS est renforcée par le fait que l'application iontophorétique ou l'injection intraveineuse de méthysergide n'a pas d'effet sur les décharges spontanées des NPS chez une préparation spinale (McCall, 1983).

* Effets de la substance P et de la thyréolibérine

L'application iontophorétique de la substance P a entraîné des effets excitateurs chez environ 60% des NPS-S et NS et aucun effet inhibiteur n'a été observé. Ces effets sont similaires à ceux obtenus sur des NPS thoraciques rostraux chez le chat (effets excitateurs sur environ 70% des NPS et sans effets sur 30% des neurones; Backman et Henry, 1984a) et chez le rat (effets excitateurs sur environ 60% des neurones, 32% sans effet et des effets inhibiteurs sur environ 8%; Gilbey et al., 1983). Dans des préparations *in vitro* de la moelle, chez le rat nouveau-né, la substance P appliquée soit par superfusion, soit par éjection sous pression produit la dépolarisation de 60% des NPS (Dun et Mo, 1988). La dépolarisation n'est pas affectée par la superfusion d'une solution contenant de la tetrodotoxine; ceci suggère que la dépolarisation est induite par une action directe sur les NPS. Chez certains

neurones, la substance P produit une hyperpolarisation initiale suivie d'une dépolarisation ou de faibles potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI); l'hyperpolarisation initiale et les PPSI sont abolis par de la tétrodotoxine ce qui permet de penser que la substance P peut exercer des effets inhibiteurs de manière indirecte sur certains NPS.

D'autres arguments plaident en faveur de l'action de la substance P comme neuromédiateur excitateur dans l'activation synaptique de NPS spinaux. Chez le rat, l'administration intrathécale de substance P augmente la pression artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que le taux plasmatique des catécholamines (Yashpal et al., 1985; Yashpal et al., 1987). En outre, des injections d'acide kaïnique dans la région bulbaire ventrale, site d'origine des axones contenant de la substance P et qui projettent vers le noyau intermédiolatéral (Helke et al., 1982), entraînent une hausse de la pression artérielle et de la quantité de l'immunoréactivité à la substance P au niveau spinal (Takano et al., 1984). Enfin, même si les effets de l'administration intrathécale d'antagonistes de la substance P sur les efférences sympathiques sont en accord avec le rôle excitateur de la substance P dans la transmission synaptique sympathique (Loewy et Sawyer, 1982; Togashi et al., 1987), l'interprétation des résultats ainsi obtenus demeure sujette à discussion. En effet, des effets neurotoxiques non spécifiques ont pu être observés lors de l'utilisation d'antagonistes de la substance P (Yashpal et al., 1985; Yusof et Coote, 1987).

En ce qui concerne les effets de la TRH, environ 30% des NPS-S et 50% des NPS-NS présentaient des réponses excitatrices. Les effets excitateurs sur les deux types de neurones étaient similaires et aucune inhibition n'a été observée. Globalement, les effets de la TRH étaient plus faibles que ceux produits par la substance P. Les effets ainsi obtenus étaient comparables à ceux dus à l'application de la TRH sur des NPS localisés dans les segments thoraciques rostraux: excitation faible pour environ 30% des neurones et aucune inhibition observée (Backman et Henry, 1984a). L'action excitatrice de la TRH sur les NPS est aussi attestée par le fait que l'administration intrathécale de TRH ou de substances analogues augmente la pression artérielle, la fréquence cardiaque (Yashpal et al., 1989) et a des effets vasoconstricteurs au niveau de la peau, des muscles, du rein et des intestins (Helke et Phillips 1988). Une hausse de l'activité enregistrée dans les nerfs sympathiques postganglionnaires projetant vers les reins a également été observée (Yusof et Coote, 1988b). Cependant, toujours par voie intrathécale, des effets inhibiteurs de la TRH ont pu être démontrés sur l'activité des nerfs postganglionnaires sympathiques à destination de la musculature squelettique (Yusof et Coote, 1988b). Au total, des populations de NPS ayant des rôles fonctionnels différents peuvent avoir des

réponses à la TRH différentes (voir Cridland et Henry, 1988). Nos résultats sur les interactions 5-HT x TRH et 5-HT x Substance P, quoique préliminaires, vont dans le sens des données d'immuno-histochimie obtenues chez le rat (Appel et al., 1986) et chez le chaton (Holets et Elde, 1983). Ces résultats nous amènent à penser que des interactions neurochimiques complexes régulent les efférences sympathiques. C'est peut-être l'analyse de ces interactions qui permettra l'identification de groupes de NPS aux rôles fonctionnels précis.

4. CONCLUSIONS

Les NPS-S et NS analysés dans la présente étude ne peuvent pas être différenciés d'après les propriétés physiologiques habituelles telles l'activité unitaire spontanée, le profil de décharge de cette activité ou encore la vitesse de conduction de leurs axones. Des études, menées avec des méthodes comparables et portant sur des populations de NPS de la moelle thoracique haute, n'ont pas permis d'identifier des sous-groupes de NPS sur la base de propriétés physiologiques similaires (Coote et Westbury, 1979; Backman et Henry, 1984b, c). En revanche, Dembowsky et al. (1986), à l'aide de techniques intracellulaires, ont pu différencier des groupes de NPS d'après la forme du potentiel d'action, de la valeur du potentiel de repos de la membrane et de la résistance du courant d'entrée. Même si notre étude a clairement démontré que les deux populations de NPS partagent plusieurs propriétés communes, il est probable que l'analyse d'autres propriétés physiologiques puisse contribuer à distinguer NPS-S et NS et de manière générale à identifier des groupes de neurones fonctionnellement individualisés. D'après les données récentes, l'analyse des afférences aux NPS devrait être l'un des meilleurs indicateurs de l'appartenance de NPS à des voies fonctionnelles spécifiques (Dembowsky et al., 1991).

Nos résultats sur l'analyse neurochimique des NPS montrent que la 5-HT, la TRH et la substance P exercent des effets similaires sur deux populations fonctionnellement différentes. Ces substances pourraient donc participer à une activation globale du système nerveux végétatif telle que l'envisageait Cannon (1929). Tenant compte de la distribution généralisée de ces substances dans les régions de contrôle végétatif de la moelle, Krukoff et al. (1985b) leur attribuent un rôle majeur dans le fonctionnement du système nerveux végétatif. Cette proposition est soutenue par le fait que les trois neuromédiateurs discutés sont présents dans les terminaisons axoniques qui se terminent sur des NPS (surrénaliens et non surrénaliens) aux fonctions dissemblables (Appel et al., 1987). Demeure la question,

déjà posée dans le cas des propriétés physiologiques, de savoir quelles sont les substances pouvant permettre de différencier des sous-groupes fonctionnels de NPS. Par exemple, si l'on considère la substance P, environ 40% des NPS thoraciques caudaux et rostraux y sont insensibles, in vivo ou in vitro. Ceci permet de faire l'hypothèse de l'existence de spécificités neurochimiques au sein de la population préganglionnaire; rien ne s'oppose à l'idée d'une spécificité neurochimique selon la localisation, le rôle fonctionnel ou le type d'afférences reçues par un groupe particulier de NPS. Dans les recherches à venir, il est souhaitable que l'activité des NPS-S et NS puisse être étudiée en réponse à l'application de substances libérées par des projections supraspinales fonctionnellement identifiées, telles que des fibres hypothalamo-spinales, classiquement associées aux activations surrénaliennes. L'ocytocine et la vasopressine, libérées par ces fibres au voisinage des neurones préganglionnaires, pourraient aider à identifier des groupes de NPS fonctionnellement spécifiques (Holets et Elde, 1982; Luiten et al., 1985; Coote, 1988; Edwards, 1990).

En somme, l'analyse physiologique et neurochimique de deux populations de neurones préganglionnaires contribue à faire progresser la problématique et les techniques en vue de l'exploration des circuits spinaux impliqués dans les interactions somato-végétatives. Nous sommes d'abord confortés dans l'idée que l'axe spino-surrénalien, par son action sur un organe cible dûment identifié, constitue une voie végétative efférente privilégiée lorsqu'il s'agit d'analyser les centres végétatifs spinaux. Ensuite, nous devons admettre que l'analyse physiologique et neurochimique extracellulaire, souvent utilisée dans l'identification des neurones préganglionnaires aux fonctionnalités particulières, doit être complétée par des techniques permettant l'analyse fine des afférences préganglionnaires de nature électrique et neurochimique (Dembowsky et al., 1991; Dun et al., 1991). En effet, Dembowsky et al. (1991) ont pu distinguer trois populations de NPS d'après les caractéristiques électriques des afférences reçues des neurones du réseau respiratoire du tronc cérébral. Par ailleurs, Dun et al., (1991), en procédant à une analyse neurochimique approfondie des récepteurs glutaminergiques, ont pu identifier deux types de NPS.

En résumé, l'étude des propriétés électrophysiologiques et neurochimiques peut contribuer à définir des voies nerveuses centrales étroitement associées à des efférences fonctionelles bien individualisées. Par exemple, dans le cadre des interactions somato-végétatives, à mieux comprendre le rôle de l'axe spinosurrénalien, voire supraspinal, dans les adaptations et troubles cardiovasculaires associés aux comportements d'urgence. Dans ce cas, les stimulations du faisceau pyramidal devraient permettre le recrutement concomittant d'efférences somatiques et surrénaliennes.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

1. RAPPEL DES RESULTATS ET DES PRINCIPALES CONCLUSIONS

Le but principal de ce travail était de mettre en évidence la participation du faisceau pyramidal dans la commande de l'activité électrodermale et d'indices cardiovasculaires. Le deuxième objectif consistait à analyser ces commandes au niveau cellulaire.

Dans l'introduction générale nous avons réuni des arguments en faveur de l'hypothèse d'une commande centrale unique pouvant contrôler les efférences somatiques et végétatives. Après avoir analysé des arguments d'ordre anatomique et fonctionnel, nous avons considéré le faisceau pyramidal comme l'une des voies pouvant assurer une telle commande.

Nous avons mis au point une *préparation pyramidale* qui nous a permis de supprimer les influences hypothalamo- et réticulospinales et démontrer ainsi la participation du faisceau pyramidal et du cortex sensorimoteur à la commande de l'AED, de la FC et de la PA. Nous avons ensuite utilisé des techniques neuroanatomiques en vue d'identifier certains circuits nerveux de la commande cardiovasculaire et avons caractérisé, du point de vue électrophysiologique et neurochimique, les neurones préganglionnaires projetant vers la médullosurrénale.

1.1 Commande électrodermale

Nos résultats montrent l'existence d'une commande corticospinale directe de l'AED. Avant toute section transbulbaire, des stimulations électriques du cortex sensorimoteur déclenchent des RED sur les quatre coussinets plantaires. La stimulation du cortex pariétal déclenche également des RED, mais les intensités de stimulation sont notablement plus élevées que pour le cortex sensorimoteur. Chez la préparation intacte, la commande corticale de l'AED bénéficie certainement de la participation réticulaire. Après la section bulbaire épargnant le faisceau pyramidal, avec les mêmes critères, seul le cortex sensorimoteur déclenche encore des RED. La stimulation directe du faisceau pyramidal, avant et après la section bulbaire, déclenche toujours des RED et ceci après l'élimination du tissu réticulaire postérieur au site de stimulation. Ces résultats démontrent que la commande de l'AED, prenant son origine dans le cortex sensorimoteur, peut atteindre le niveau spinal par l'intermédiaire des fibres corticospinales indépendamment de l'hypothalamus et des structures réticulaires.

Nous avons également montré que les résultats ne sont pas en faveur d'une commande corticale latéralisée de l'AED. Même si les centres corticaux à l'origine de réponses somatomotrices génèrent une commande électrodermale latéralisée, notre expérimentation chez l'animal apporte la preuve que les influx nerveux d'origine corticale diffusent bilatéralement dans les circuits réticulaires du tronc cérébral, puis dans le réseau spinal, avant d'atteindre les NPS sudomoteurs. Nous avons montré également que des facteurs périphériques peuvent influencer l'amplitude des RED. L'interaction probable entre ces facteurs et la perte, le long des trajets descendants, de la latéralisation d'origine corticale permet de déduire que l'AED n'est pas un indice adéquat d'un fonctionnement hémisphérique latéralisé.

Une expérimentation chez l'homme nous a permis en outre de montrer que, pour un même individu, la direction de la latéralisation de l'AED varie d'une séance à l'autre. Cette variation est d'autant plus grande que l'on utilise la technique d'enregistrement en potentiel dermal. En bref, nos données sur la latéralisation de la commande corticospinale permettent d'affirmer que l'utilisation de l'AED comme indice d'asymétries hémisphériques n'est justifiée que dans un paradigme de mobilisation hémisphérique unilatérale.

1.2 Commande cardiovasculaire

Nous avons fait l'hypothèse que le cortex sensorimoteur participait, par l'intermédiaire du faisceau pyramidal, à la régulation de la FC et de la PA. Nous avons postulé que la commande pyramidale s'exerçait à la fois sur les centres bulbaires et les neurones spinaux. Après des sections bulbaires basses, nos résultats ne permettent pas de conclure quant à un éventuel effet de la commande pyramidale sur les neurones spinaux. En revanche, nous avons pu démontrer l'influence du faisceau pyramidal sur les centres bulbaires, chez le chat et chez le rat; après des sections bulbaires hautes, les stimulations pyramidales et corticales déclenchent dans tous les cas des hausses de FC et de PA, indépendamment de toute autre influence descendante. Nous avons ensuite montré que l'influence pyramidale sur le coeur s'exerce par l'intermédiaire d'une levée du frein vagal et d'une activation de la voie sympathique.

L'utilisation de méthodes de marquage cellulaire par transport rétrograde nous a permis de vérifier l'existence de projections directes entre le cortex sensorimoteur et les centres cardiovasculaires du bulbe. Les résultats montrent que le cortex sensorimoteur envoie des fibres directes vers les noyaux dorsal du vague et du faisceau solitaire ainsi que vers la région rostro-ventro-latérale du bulbe. Ils confirment par ailleurs les données existantes sur les projections du cortex limbique vers ces mêmes régions du bulbe. Il est important de signaler en outre l'existence d'un groupe de neurones corticaux projetant à la fois vers les noyaux de contrôle cardiaque et vasopresseur. Ce dernier résultat traduit certainement la complexité de la commande cardiovasculaire directe d'origine corticale. Le fait que, lors d'études préliminaires, nous ayons obtenu des marquages de fibres pyramidales entrant dans le NFS nous assure qu'une partie de la commande corticale passe par le faisceau pyramidal. Mais les prochaines recherches devraient permettre de dire s'il s'agit de fibres parapyramidales, de collatérales pyramidales ou des deux.

1.3 Commande spinale de la médullosurrénale

Dans le sixième chapitre nous avons présenté la première étape qui devrait nous permettre l'analyse unitaire des influences pyramidales sur les neurones sympathiques. Nous y avons analysé les caractéristiques électrophysiologiques et neurochimiques des NPS qui projettent vers la médullosurrénale; nous comparons en plus ces caractéristiques avec celles d'un groupe de NPS dont la fonction n'est pas connue avec précision. Les résultats montrent que les deux groupes de neurones ne peuvent être différenciés d'après leurs propriétés physiologiques et leur sensibilité à la 5-HT, à la TRH et à la substance P. Cette expérimentation nous a familiarisé avec les caractéristiques d'une population de neurones dont l'étude est réputée difficile; ce fait nous semble un acquis en vue de l'analyse des circuits spinaux végétatifs où semble s'exercer l'influence pyramidale.

Nos résultats apportent aussi de nouveaux éléments à un débat qui dépasse le domaine strict de notre sujet et celui du système nerveux végétatif. Ce débat s'articule autour de la question suivante: les analyses électrophysiologique et neurochimique extracellulaires permettent-elles de distinguer deux populations fonctionnellement différentes ? La réponse est négative et nos résultats rejoignent en

cela ceux de la plupart des auteurs (voir Gabella, 1987). Le codage d'une fonction a souvent été envisagé à partir des neuropeptides présents dans un neurone, mais un problème d'identification est vite apparu car ces neuropeptides, en plus de leur association avec des neurotransmetteurs traditionnels, peuvent être jusqu'à cinq par neurone (voir Jänig et McLachlan, 1992). La détermination de groupes fonctionnels s'appuie par ailleurs sur certaines caractéristiques biophysiques des neurones. Ainsi, trois types de neurones sympathiques post-ganglionnaires ont été définis sur la base des caractéristiques des canaux au potassium et au calcium, chez le cobaye (McLachlan et Meckler, 1989). Nous avons déjà signalé des techniques d'analyse unitaire similaires qui devraient permettre de progresser sur ce terrain.

2 DISCUSSION DU ROLE DES VOIES PYRAMIDALES COMME AXE DE TRANSMISSION DE COMMANDES SOMATO-VEGETATIVES

L'ensemble de nos résultats permet de suggérer l'existence de deux modalités de contrôle cortical des systèmes d'expression végétative: la première met en jeu les systèmes réticulaire et hypothalamique; la seconde, implique une transmission par le faisceau pyramidal et ses collatérales, vers le bulbe et les réseaux d'interneurones spinaux. Le déclenchement de réponses végétatives à partir du cortex sensorimoteur permet donc de mobiliser, dans le cas de l'AED, un double circuit: cortico-réticulo-spinal et corticospinal. La commande cardiovasculaire atteindrait directement les centres bulbaires par l'intermédiaire des voies pyramidales.

2.1 Commandes somato-dermales

La première modalité du contrôle cortical de l'AED comporte une mise en jeu du système réticulaire, soit par l'intermédiaire des collatérales du faisceau pyramidal, soit par des fibres parapyramidales, soit enfin par les voies cortico-réticulaires non pyramidales. On sait que l'activation réticulaire s'accompagne notamment d'une élévation du tonus sympathique. Dans cette perspective, les structures réticulaires joueraient un rôle amplificateur des activations d'origine corticale. En accord avec cette conception, on observe une importante augmentation des seuils corticaux de déclenchement des RED après suppression des effets réticulaires descendants. La deuxième modalité de contrôle cortical de l'activité électrodermale réside dans une transmission directe jusqu'au niveau spinal des influx d'origine corticale. Ces influx viendraient alors converger sur le réseau des interneurones avec les influx réticulospinaux (Figure 7.1).

Si l'on considère le rôle prédominant des structures réticulaires dans le contrôle de l'AED, la commande corticospinale est certainement moins importante dans des conditons de fonctionnement normal; cependant elle peut être interprétée comme une manifestation de l'activation végétative qui anticipe ou accompagne les actes moteurs. Les réactions électrodermales peuvent être considérées comme un indicateur de l'activité de sudation qui améliore l'adhérence cutanée lors de la mobilisation des extrémités chargées de la motricité habile. Comme cela a été proposé par Keizer et Kuypers (1984) dans le domaine de la motricité somatique, le système pyramidal pourrait exercer, au niveau spinal, une modulation des efférences végétatives transmises par les voies réticulo-spinales. La plus grande rapidité des projections réticulo-spinales par rapport aux fibres corticospinales (Gokin et al., 1978; Strauss et al., 1982; Alstermark et al., 1983a, b) est également en faveur de cette hypothèse dans le cas de la commande électrodermale. Le fait que la région rostrale du cortex péricrucié contienne un large pourcentage de neurones avant des collatérales vers les structures réticulaires bulbaires suggère que le double contrôle pourrait être exercé par les mêmes neurones. Ces derniers pourraient être à l'origine de programmes nerveux couplant les commandes somatiques et électrodermales.

2.2 Commandes somato-cardiaques

La commande cardiovasculaire transmise par le faisceau pyramidal pourrait s'exercer selon des modalités similaires mais plutôt au niveau bulbaire. En effet l'existence de neurones, localisés dans le cortex sensorimoteur ayant une double projection vers les centres de contrôle cardiaque et vasopresseur nous permet de penser que la voie pyramidale pourrait transmettre des programmes à destination des cibles somatiques et cardiovasculaires. L'influence pyramidale sur les variables cardiovasculaires analysées dans ce travail s'exerce probablement selon un pattern de fonctionnement végétatif, dit réciproque ou de non co-activation, décrit d'abord par Koizumi et Kollai (1981) et développé par Berntson et al. (1991).

Ces auteurs ont analysé plusieurs patterns de régulation cardiaque en stimulant l'hypothalamus. Le premier, nommé pattern de non réciprocité ou de coactivation, comprend une bradycardie suivie d'une baisse ou d'une hausse de la PA. Un second pattern a été obtenu par la stimulation de l'aire de défense de l'hypothalamus: c'est un pattern de réciprocité encore appelé de non co-activation. Ce pattern comprend des tachycardies, des hausses de PA et de la circulation dans les musclés striés. Ces réponses résulteraient d'une levée du frein vagal et d'une excitation sympathique concomitante. Le même pattern peut être provoqué à la suite d'une stimulation des barorécepteurs artériels (Kollai et Koizumi, 1989); les centres respiratoires exercent également une modulation de type réciproque sur les deux composantes du système nerveux végétatif.

Nous avons déduit plus haut que l'action pyramidale de type cardiovasculaire s'exerce certainement par l'inhibition des neurones du vague et l'excitation des neurones des centres sympathiques. L'influence pyramidale s'inscrit donc dans le modèle de contrôle réciproque ou de non co-activation. Il s'agit maintenant de discuter les circuits probables d'influence pyramidale dans le bulbe, laquelle peut s'exercer directement ou indirectement sur les centres concernés.

Nos résultats, obtenus chez le rat, sont en faveur d'une liaison directe corticovagale (NDV/NFS). Des connexions directes relieraient également le cortex aux centres sympathiques de la région rostro-ventro-latérale du bulbe; les centres vagal et sympathique étant en plus reliés au cortex par un même groupe de neurones. L'interaction de ces trois types de voies déclencherait une inhibition vagale et une excitation des centres sympathiques bulbaires. Dans ce cadre, et pour les explorations futures, il est tout à fait possible d'envisager l'hypothèse d'une influence directe d'origine corticale sur les entrées présynaptiques des afférences cardiovasculaires vers les NFS.

Une action pyramidale indirecte ne peut toutefois être exclue. L'influence sur le vague pourrait s'effectuer par l'intermédiaire des olives inférieures alors que les effets sur la branche sympathique pourraient avoir comme intermédiaire le noyau réticulaire latéral, noyau bilatéral qui s'étend rostro-caudalement en position latérale par rapport aux olives inférieures. Il est connu que les olives et le noyau réticulaire latéral reçoivent des collatérales pyramidales (voir Armand, 1984). Une influence inhibitrice des olives inférieures sur les NDV/NFS a également été décrite (Kuo et al., 1984). Par ailleurs, la stimulation du noyau réticulaire latéral permet de déclencher des hausses de PA et de FC (Thomas et al., 1977; Ciriello et Calaresu, 1977) et les projections de ce noyau atteignent les neurones sympathiques spinaux (Henry et Calaresu, 1974b). L'influence excitatrice de la voie pyramidale sur les olives inférieures se traduirait donc par une levée du frein vagal et, sur le noyau réticulaire latéral, par une augmentation des décharges sympathiques. L'action conjointe des deux effets aboutit par conséquent à une hausse de la FC et de la PA.

En résumé, les programmes corticaux de mobilisation somatique coactivent directement les centres sympathiques bulbaires et spinaux dans le cas de l'AED, soit

191

directement par l'intermédiaire des fibres corticospinales, soit par des relais dans la formation réticulée. La commande cardiovasculaire résulterait plutôt d'un mécanisme de contrôle de type réciproque mettant en jeu une inhibition vagale accompagnée d'une excitation des centres bulbaires et spinaux. D'après nos résultats et les données de la littérature, le cortex sensorimoteur exercerait cette commande, soit par l'intermédiaire des voies pyramidales, soit par l'hypothalamus, soit enfin par des voies directes non pyramidales (voir fig 7.1).



Figure 7.1: Schéma de synthèse illustrant les voies de transmission des commandes électrodermale (1-2-3) et cardiovasculaire (4-5-6-7-8) prenant leur origine dans le cortex sensorimoteur. Abréviations: 1: voies cortico-réticulaires; 2: voies parapyramidales; 3: voies corticospinales avec collatérales (C) projetant vers la formation réticulée (FR); 4: fibres corticospinales ayant des effets sur les centres sympathiques et parasympathiques du contrôle cardiovasculaire, probablement par l'intermédiaire de collatérales (c); 5: neurones dont les axones ont une double projection, vers la région rostro-ventro-latérale du bulbe (RVLB) et vers les noyaux dorsal du vague (NDV) et du faisceau solitaire (NFS); 6: neurones corticaux projetant individuellement vers le NDV/NFS et vers la RVLB (les fibres 5 et 6 sont probablement parapyramidales); 7: fibres cortico-bulbaires directes non pyramidales; 8: projections par l'intermédiaire de l'hypothalamus; CS: centres sympathiques; gs: ganglion sympathique; H: hypothalamus; nps: neurones préganglionnaires sympathiques; RIS: réseau d'interneurones spinaux. Les points d'interrogation signalent quelques connexions importantes non élucidées.

En somme, nous apportons de nouveaux éléments en faveur de l'idée selon laquelle le faisceau pyramidal n'est pas une voie exclusivement impliquée dans la conduction d'ordres moteurs somatiques, mais fait partie d'un système complexe aux fonctions diverses y compris de type végétatif (Armand, 1981; Wiesendanger, 1984). Il déclencherait, par les nombreuses collatérales émises aux différentes étapes de son trajet descendant, les programmes propres aux structures nerveuses atteintes, parmi lesquelles pourraient figurer des séquences végétatives (Paillard, 1978). De la sommation de ces programmes, en interaction avec le programme d'origine corticale, résulterait, au sein des réseaux du tronc cérébral et de la moelle épinière, une configuration d'activités efférentes somatiques et végétatives. Les voies pyramidales pourraient donc être considérées comme l'un des axes de transmission de la commande centrale unique participant au couplage somato-végétatif.

Il subsiste le problème de la nature des fibres mises en jeu dans la conduction végétative pyramidale. II est connu qu'environ 70 % des fibres pyramidales ont un diamètre inférieur à 2 μ m (Armand, 1982). Le rôle de ces fibres reste obscur (Wiesendanger, 1984), mais on peut rappeler l'hypothèse proposée par Paillard (1976) selon laquelle: "La fonction de l'important contingent de fibres amyéliniques ... dans les manifestations végétatives qui accompagnent les stimulations ou les ablations du cortex demeure probable" (p. 672). Une étude morphométrique de la moelle menée chez des sujets atteints du syndrome de Shy-Drager (SSD) ou de la sclérose amyotrophique latérale (SAL) apporte des éléments en faveur de cette hypothèse. Précisons que les patients qui souffrent de SSD présentent divers troubles végétatifs tels l'anhidrose, l'hypotension et l'incontinence; ceux souffrant de SAL ne présentent aucun déficit végétatif. Les résultats montrent que les fibres fines corticospinales sont presque totalement atrophiées chez les SSD alors qu'elles sont bien préservées chez les SAL. L'intégrité des fonctions végétatives semble bien en rapport avec les fibres pyramidales de petit diamètre.

3. PERSPECTIVES THEORIQUES

Après avoir décelé les informations pertinentes de l'environnement, l'organisme doit sélectionner dans son répertoire comportemental les meilleures réponses en fonction de l'évolution probable de la situation. C'est grâce à la musculature striée que l'organisme peut répondre aux exigences de l'environnement. Ce système effecteur représente environ 50% de la masse totale du corps et en est le principal consommateur d'énergie. Il faut donc que les muscles striés puissent répondre de manière adaptée tout en économisant l'énergie disponible de l'organisme. Celui-ci doit anticiper sur la survenue des variations du milieu afin d'y apporter des réponses adéquates. C'est le processus de préparation à l'action.

La préparation à l'action réduit l'incertitude sur les conditions d'intervention et conduit l'organisme à mieux adapter l'énergie disponible à l'énergie requise par la nouvelle situation (Brener, 1987). Ce processus exige une coordination adéquate entre les ordres nerveux commandant les activités somatiques et les divers ajustements qui facilitent leur expression. La mise en jeu du système cardiovasculaire lors de la mobilisation de la musculature squelettique en est l'exemple type. De nombreux faits démontrent en outre l'implication d'autres variables végétatives dans la préparation ou l'accompagnement d'actes moteurs. Les émotions, interprétées parfois comme une "preparation to respond" (Sperry, 1952; cité par Germana, 1969, p.88), peuvent également être considérées comme une forme particulière de préparation à l'action.

3.1 Préparation à l'action

La préparation à l'action concerne l'ensemble des processus grâce auxquels un organisme est prêt à percevoir les évènements à venir et à y répondre. La préparation à l'action comprend une phase tonique qui se traduit par des ajustements posturaux et végétatifs qui surviennent avant ou au cours de l'activité motrice proprement dite, qualifiée de phasique (voir Requin et al., 1991). Seule la première nous intéresse ici.

L'existence d'ajustements posturaux est bien établie et de manière générale ils tendent à anticiper la perturbation de l'équilibre qu'entraîne l'éxecution des mouvements volontaires (Massion et Dufossé, 1988). Ils peuvent concerner autant des mouvements amples du tronc ou de l'ensemble du corps, des pré-positionnements des extrémités qui facilitent les activités de préhension ou encore une augmentation de la tension musculaire, préparatoire à l'action (Duffy, 1932).

Les programmes nerveux destinés aux ajustements végétatifs pourraient être spécifiques ou diffus; dans le premier cas ils conduiraient à des ajustements d'effecteurs précis, tels ceux du système cardiovasculaire; dans le second cas les programmes seraient générés ou transmis par des structures à rôle activateur diffus dont les effets excitateurs entraînent une augmentation générale du tonus sympathique. L'AED serait un bon exemple de ce type d'ajustement. En effet on constate le déclenchement de RED bilatérales par une commande pyramidale latéralisée. Ce fait implique donc une répartition uniforme des activités sympathiques au niveau spinal. L'intérêt de l'AED dans le cadre de la préparation à l'action est de révéler une activité sympathique périphérique dont la principale incidence est d'augmenter la sensibilité cutanée, la capacité d'adhérence et donc l'efficacité de préhension (Edelberg, 1961).

Mais les ajustements végétatifs concernent principalement les modifications cardiovasculaires en anticipation ou en réponse à une demande musculaire. Les ajustements cardiorespiratoires comprennent des mécanismes autorégulateurs périphériques, réflexes et résultant d'une commande centrale. L'importance de cette commande lors de la phase d'anticipation à l'exécution d'un travail musculaire est attestée par divers travaux; en particulier, l'ampleur des variations cardiorespiratoires qui anticipent cet exercice est en rapport avec la demande musculaire qu'il exige. Dans ce sens, Mäntysaari et al. (1988) ont montré que les variations cardiovasculaires qui précèdent un exercice de préhension sont similaires à celles obervées lors de son exécution ce qui conduit à penser que les mécanismes d'activation centrale avant et pendant l'exercice sont similaires. Notre travail apporte de nouveaux arguments en faveur de l'existence d'un axe de commande central pouvant influencer à la fois les efférences somatiques et cardiovasculaires.

L'excitation pyramidale, qui peut être considérée comme une activation somatique artificielle, déclenche des variations cardiovasculaires dues à une levée du frein vagal et à une excitation sympathique; ces résultats peuvent être rapprochés des données obtenues chez l'homme par Pollak et Obrist (1988). Ces auteurs montrent que lors d'une tâche de préhension, l'accélération cardiaque est due à un retrait vagal suivi d'une augmentation de l'activité sympathique. De plus, le même groupe (Howard et al., 1974) a obtenu, chez le chat, une diminution parallèle de l'activité multiunitaire pyramidale, du rythme cardiaque et de l'activité somatique générale. Ces résultats sont donc en accord avec l'hypothèse générale sur l'intervention du faisceau pyramidal dans le fonctionnement cardiaque.

Sur un plan plus général, Hess (1954) avait attribué aux structures et voies extrapyramidales un rôle préparatoire à l'action. Rappelons que le circuit septohippocampique mettrait en relation les programmes moteurs extrapyramidaux nécessaires à l'élaboration du mouvement et les ajustements végétatifs correspondants (Powell et al., 1985). A cet égard, le noyau accumbens est considéré par certains comme l'interface qui modifierait le flux d'information d'origine limbique vers les structures nerveuses responsables de la coordination des programmes moteurs (Depue et Iacono, 1989). Nos résultats permettent d'envisager en outre que les influences extrapyramidales dans le domaine végétatif sont d'abord déclenchées par des programmes communs au domaine somatique. Les programmes

195

générés par le cortex sensorimoteur atteindraient les centres végétatifs souscorticaux; cette région corticale jouerait ainsi un rôle régulateur de la vie végétative tel que Hess l'avait envisagé.

3.2 Expressions somatiques et végétatives des émotions

L'activation pyramidale entraîne la mise en jeu de systèmes végétatifs dont les réponses constituent des indices des émotions. Le modèle de couplage somatovégétatif s'applique en premier lieu aux émotions liées à des situations d'alarme demandant de s'engager dans un ensemble de réactions motrices: fuite, agression, etc. C'est un couplage, déjà évoqué, que l'on obtient chez l'animal lors de stimulations du système limbique et du tronc cérébral. Chez l'homme, malgré les contraintes sociales, les comportements émotionnels sont fréquemment accompagnés d'une activation somatique qui se manifeste par des actes moteurs désorganisés (agitation, mouvements parasites).

Le couplage somato-végétatif semble également exister lors de situations d'inhibition comportementale extrême. C'est le cas des comportements d'immobilisation (*playing dead*) qui apparaissent chez l'animal en réponse à une situation de menace; dans cette situation, l'immobilisation s'accompagne de fortes bradycardies (voir Berntson et al., 1991). Le cortex préfrontal (voir Brutkowski, 1965) et l'hypothalamus latéral (Spencer et al., 1989) pourraient être à l'origine de l'inhibition conjointe des composantes somatiques et végétatives. L'une des voies du contrôle préfrontal concernerait la formation réticulée bulbaire (Wang et Brown, 1956; Roy et al., 1974; Wilcott, 1984) ou la région rostro-ventro-latérale du bulbe (Sun, 1992).

Cependant il est paradoxal de conclure à un couplage somato-végétatif alors que l'on sait que les activations végétatives des émotions s'accompagnent fréquemment d'inhibition motrice. Il faut donc s'interroger sur le statut de cette inhibition motrice. Au-delà du modèle fonctionnaliste attribuant une valeur adaptative aux réponses végétatives qui accompagnent l'émotion, comme ajustements de préparation à l'action, il faut envisager la possibilité d'une valeur adaptative de l'inhibition motrice dans le cadre social. Certains processus de dissociation cardiosomatique ont été bien décrits par le groupe d'Obrist (Obrist, 1981; Sherwood et al., 1986; Pollak et Obrist, 1988). Il ressort de leurs travaux que lorsque le sujet a des difficultés à maîtriser les données d'une situation psychologique, le système cardiovasculaire est mobilisé en excès par rapport à la demande métabolique. Lors de ces situations, contrairement à celles qui impliquent davantage le système somatomoteur, le contrôle cardiovasculaire est sous l'emprise du système sympathique. Cette dissociation est l'un des facteurs les plus souvent évoqués pour expliquer le développement des états hypertensifs (voir Krantz et Manuck, 1984).

Il faut admettre que nos résultats sur la commande pyramidale ne permettent pas d'expliquer la dissociation cardio-somatique qui semble plutôt mettre en jeu des composantes non somatiques. La recherche des mécanismes nerveux de cette dissociation doit s'orienter vers l'étude du rôle des structures limbiques et diencéphaliques, lieux d'intégration somato-végétative fortement impliquées dans les comportements émotionnels (voir Smith et DeVito, 1984 et Macchi, 1989). Gray (1978) postule, à partir d'arguments d'ordre pharmacologique, l'existence de systèmes d'activation (behavioral activation system: BAS) et d'inhibition comportementale (behavioral inhibition system: BIS) impliquant le système septohippocampique. On peut penser que la mise en jeu du BIS puisse aboutir à une inhibition motrice qui se traduirait par un découplage avec les efférences végétatives.

En conclusion, en tenant compte des idées développées par Obrist (1981) et Brener (1987) d'une part et de nos résultats d'autre part il est possible d'élargir l'explication des trois situations émotionnelles que nous venons de décrire.

Dans les deux premières, il y a soit une activation cardiaque accompagnée d'une activation somatique, soit une inhibition cardiaque en même temps qu'une inhibition motrice. Dans l'un et l'autre cas il y a couplage somato-végétatif. On peut supposer que l'individu en présence d'une situation procède à une évaluation de ses capacités d'adaptation. Il décide ensuite s'il peut produire ou non les réponses exigées par la situation. L'une ou l'autre décision implique que l'individu a maîtrisé l'incertitude ayant trait aux divers paramètres qui peuvent intervenir dans le nouvel environnement. Dans le premier cas, il mobilise les ressources adéquates à la demande énergétique exigée par la nouvelle situation; cette mobilisation se traduit par une activation comportementale et végétative. Dans le second cas, l'individu décide qu'il ne sert à rien d'agir et cela se traduit par une inhibition comportementale, sous-tendue par une inhibition végétative; l'énergie mobilisée est toujours en adéquation avec l'énergie demandée mais corrélée avec l'inhibition générale.

Dans la troisième situation, caractérisée par une dissociation somatocardiaque, l'individu n'a pas les éléments lui permettant d'évaluer correctement la situation. Il n'a donc pas les moyens de maîtriser l'incertitude liée à cette situation. C'est dans ce cadre qu'il peut être amené à mobiliser le système cardiovasculaire audelà des exigences métaboliques nécessaires à l'intervention motrice. Il y aurait donc inadéquation entre l'énergie mobilisée et l'énergie requise à l'émission de réponses adaptées et de ce fait dissociation cardio-somatique, c'est-à-dire découplage somatovégétatif.

L'inhibition motrice ne serait pas ici la conséquence de l'émotion mais celle de la prise de conscience de l'impossibilité d'une réaction motrice adaptée. Une telle inhibition serait alors un élément supplémentaire amplifiant l'expérience émotive.

RESUME

Nous avons fait l'hypothèse que le faisceau pyramidal, classiquement considéré comme purement somatomoteur, pouvait exercer un contrôle sur les centres végétatifs bulbaires et spinaux.

Sur une préparation pyramidale, chez le chat, la stimulation du cortex sensorimoteur et du faisceau pyramidal permet le déclenchement de réponses électrodermales indépendamment d'influences réticulaires et hypothalamiques. Ce résultat démontre que la commande de l'activité électrodermale (AED) peut atteindre le niveau spinal par l'intermédiaire des fibres corticospinales. Nous montrons en outre que la commande de l'AED prenant origine dans le cortex sensorimoteur n'est pas latéralisée. Les influx nerveux d'origine corticale diffusent bilatéralement dans les circuits réticulaires du tronc cérébral, puis dans le réseau spinal, avant d'influencer les neurones préganglionnaires sudomoteurs. La même préparation nous a permis de montrer que la stimulation du faisceau pyramidal et du cortex sensorimoteur déclenchent des accélérations cardiaques et des hausses de pression artérielle, même après l'élimination des influences d'origine hypothalamique. On peut penser que la commande cardiovasculaire d'origine pyramidale exerce des effets inhibiteurs sur les centres vagaux et des effets excitateurs sur les centres sympathiques bulbaires. En accord avec cette hypothèse, nous avons montré, par des marquages neuroanatomiques, l'existence de projections directes du cortex sensorimoteur vers les noyaux du nerf vague et du faisceau solitaire ainsi que vers la région rostro-ventro-latérale du bulbe. Dans la perspective d'études unitaires de la commande pyramidale d'efférences végétatives, nous avons analysé les caractéristiques électrophysiologiques et neurochimiques (5-HT, TRH et la substance P) de neurones préganglionnaires qui projettent vers la médullosurrénale et vers les viscères voisins. Ces caractéristiques, similaires pour les deux types de neurones, apportent de nouveaux éléments au débat général sur la pertinence des analyses extracellulaires dans l'identification de populations de neurones fonctionnellement distinctes.

Les voies pyramidales peuvent être considérées comme l'un des axes nerveux pouvant participer à la transmission intégrée de commandes somatiques et végétatives. Ce rôle intégrateur pourrait s'exercer notamment lors des processus physiologiques de préparation à l'action et au cours de l'expression des émotions.


Les recherches personnelles utilisées dans ce travail on fait l'objet des publications suivantes:

Chapitre I

Brochard, J., Delerm, B., Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C. (1985)

Effets d'une procédure de conditionnement instrumental de l'AED chez le chat curarisé: rôle du cortex.

Journal de Physiologie, 80, p. 43A..

Brochard, J., Delerm, B., Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C. (1991)

Instrumental conditioning of skin potential responses in curarized cats: non specific effects of a punishment procedure.

Archives Italiennes de Biologie, 129, 97-112.

Chapitre II

Desquesne, B., Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C. (1990)

Computer management of autonomic psychophysiological data: ECG, BP and EDA. *Abstracts of the Vth International Congress of Psychophysiology*, Budapest, p. 68.

Chapitre III

Sequeira-Martinho, H., Ba-M'Hamed, S., Roy, J. C. (1982)

Déclenchement de réponses électrodermales par stimulation corticale chez le chat : rôle du faisceau pyramidal.

Journal de Physiologie, 78, p. 23A.

Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C., Brochard, J. (1982)

Participation du faisceau pyramidal à la commande d'une réponse végétative, la réponse électrodermale, chez le chat.

Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, 294, 271-274.

Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C., Ba-M'Hamed, S. (1984)

Corticospinal control of sweat glands activity in the cat. Abstracts of the XIXth International Congress of Neurovegetative Research, Berlin, p. 309.

Roy, J. C., Sequeira-Martinho, H., Brochard, J. (1984)

Pyramidal control of skin potential responses in the cat. *Experimental Brain Research*, **54**, 283-288.

Corticospinal control of electrodermal activity in the cat. Journal of the Autonomic Nervous System, Suppl., 567-570.

Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C. (1990)

The nervous control of electrodermal activity: the contribution of animal research. Abstracts of the Vth International Congress of Psychophysiology, Budapest, p. 278.

Sequeira-Martinho, H. (1990)

Actividade electrodérmica e psicologia. I. Introdução historica e metodologia. Jornal de Psicologia, 9, 3-10.

Sequeira-Martinho, H. (1992)

Actividade electrodérmica e psicologia. II. Bases fisiologicas e aplicações. Jornal de Psicologia, 10, 3-12.

Roy, J. C., Sequeira, H. (1993)

Neural control of electrodermal activity: spinal and reticular mechanisms. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. Fowles and J. Gruzelier (Eds.), *Progress on Electrodermal Activity*. Plenum Press, New York, pp. 73-91.

Sequeira, H., Roy, J. C. (1993)

Cortical and hypothalamo-limbic control of electrodermal responses. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. Fowles and J. Gruzelier (Eds.), *Progress on Electrodermal Activity*. Plenum Press, New York, pp. 92-114.

Sequeira, H., Roy, J. C.

Frontal command of electrodermal responses. Journal of the Autonomic Nervous System (soumis).

Chapitre IV

Ba-M'Hamed, S., Sequeira-Martinho, H, Roy, J. C. (1985)

Skin potential responses elicited by reticular stimulation are not lateralized in the cat. *Biological Psychology*, **21**, 250-251.

Sequeira-Martinho, H., Roy, J. C., Ba-M'Hamed, S. (1986)

Cortical and pyramidal stimulation elicite non lateralized skin potential responses in the cat. *Biological Psychology*, 23, 85-86.

Ba-M'Hamed-Benis, S., Ciancia, F., Delerm, B., Roy, J. C., Sequeira-Martinho, H. (1986) Influence of skin temperature on latency and amplitude of skin potential responses in the cat. *Biological Psychology*, 22, 59-67.

Miossec, Y., Catteau, M. C., Freixa I Baqué, E., Sequeira-Martinho, H. (1986) Activité électrodermale bilatérale et asymétrie hémisphérique chez les malades psychiatriques: problèmes théoriques et méthodologiques. *Psychologie Médicale*, 18, 1227-1230.

Sequeira-Martinho, H., Naveteur, J. (1989) Reliability of bilateral evoked electrodermal activity. Journal of Psychophysiology, 3, p. 204.

Naveteur, J., Sequeira-Martinho, H. (1990)

Reliability of bilateral differences in electrodermal activity. *Biological Psychology*, **31**, 47-56.

Ba-M'Hamed, S., Sequeira, H., Roy, J. C. (1993)

Bilateral electrodermal activity during sleep and waking in the cat. Sleep (sous presse).

Sequeira, H., Ba-M'Hamed, S., Roy, J. C.

Lateralization of the electrodermal activity in the cat. International Journal of Psychophysiology (en préparation).

Chapitre V

Sequeira-Martinho, H., Benachouba, M., Roy, J. C (1986)

Commande pyramidale d'activités végétatives: indices cardiovasculaires et activité électrodermale. Comptes Rendus du Colloque National Neurosciences du CNRS, Bordeaux, p. 47.

Benachouba, M., J. C. Roy, Sequeira-Martinho, H. (1987)

Pyramidal control of heart rate in the cat. Journal of Psychophysiology, **2**, 182-183.

Sequeira-Martinho, H., Benachouba, M., Roy, J. C. (1991)

Autonomic functions of corticospinal tract: electrodermal and cardiovascular responses. Abstracts of IIId IBRO World Congress of Neuroscience, Montréal, p. 133.

Sequeira, H., Ba-M'Hamed, S., Poulain, P., Bennis, M., Roy, J. C. (1993)

Sensorimotor cortex projections to medullary cardiovascular nuclei in the rat. *European Neuroscience Association, Madrid*, p. 149.

Ba'Hamed, S., Sequeira, H., Poulain, P., Bennis, M., Roy, J. C. (1993)

Sensorimotor cortex projections to the ventrolateral and to the dorsomedial medulla in the rat. *Neurosciences Letters, sous presse.*

Chapitre VI

Sequeira-Martinho, H. (1987)

Etude unitaire et neurochimique de neurones préganglionnaires sympathiques. Document de l'Organisation du Traité de l'Atlantique Nord (OTAN), 51 p.

Sequeira-Martinho, H., Backman, S. B., Henry, J. L. (1988)

Effets de l'application iontophorétique de la sérotonine et de la TRH sur deux populations de neurones préganglionnaires sympathiques (NPS).

Archives Internationales de Physiologie et Biochimie, 96, p. A130.

Backman, S. B., Sequeira-Martinho, H., Henry, J. L. (1988)

Substance P and TRH: effects on adrenal and non-adrenal sympathetic preganglionic neurons in cat thoracic intermediolateral nucleus.

Society of Neuroscience Abstracts., 14, p. 190.

Backman, S. B., Sequeira-Martinho, H., Henry, J. L. (1990)

Adrenal versus non-adrenal sympathetic preganglionic neurones in the lower thoracic intermediolateral nucleus of the cat: effects of serotonin, substance P and thyrotropin-releasing hormone.

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 68, 1108-1118.

Backman, S. B., Sequeira-Martinho, H., Henry, J. L. (1990)

Adrenal versus non-adrenal sympathetic preganglionic neurones in the lower thoracic intermediolateral nucleus of the cat: physiological properties. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **68**, 1447-1456.

Chapitre VII

Roy, J. C., Sequeira-Martinho, H. (1986) Interactions entre programmes moteurs et expressions végétatives des émotions. Bulletin de Psychologie, 39, 963-967.

.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABDI, H. (1987). Introduction au traitement statistique des données expérimentales. Presses Universitaires de Grenoble, Grenoble.

ABELES, M., MAGNES, J., SAMUELOFF, F. (1964). Effect of alveolar ventilation on the EEG of the "encéphale isolé" cat. Archives Italiennes de Biologie, **102**, 40-55.

ABRAHAMS, V. C., HILTON, S. M., ZBROZYNA, A. (1960). Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defence reaction. *Journal of Physiology*, **154**, 491-513.

ADAIR, J. R., HAMILTON, B. L., SCAPPATICCI, K. A., HELKE., C. J., GILLIS, R. A. (1977). Cardiovascular responses to electrical stimulation of the medullary raphe area of the cat. *Brain Research*, **128**, 141-145.

ADAMS, D. B., BACCELLI, G., MANCIA, G., ZANCHETTI, A. (1968). Cardiovascular changes during preparation for fighting behaviour in the cat. *Nature*, **220**, *1239-1240*.

ADAMS, T. (1966). Characteristics of eccrine sweat gland activity in the footpad of the cat. *Journal* of Applied Physiology, **21**, 1004-1012.

ADAMS, T., HUNTER, W. S. (1969). Modification of skin mechanical properties by eccrine sweat gland activity. *Journal of Applied Physiology*, **26**, 417-419.

ADELMAN, S., TAYLOR, C. R., HEGLUND, N. C. (1975). Sweating on paws and palms: what is its function ? American Journal of Physiology, 229, 1400-1402.

ADRIAN, E. D., BRONK, D. W., PHILLIPS, G. (1932). Discharges in mammalian sympathetic nerves. Journal of Physiology, 74, 115-133.

ALSTERMARK, B., ISA, T., TANTISIRA, B. (1991a). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. *Experimental Brain Research*, **84**, 561-568.

ALSTERMARK, B., ISA, T., TANTISIRA, B. (1991b). Pyramidal excitation in long propriospinal neurones in the cervical segments of the cat. *Experimental Brain Research*, **84**, 569-582.

ALSTERMARK, B., LUNDBERG, A., NORRSELL, U., SYBIRSKA, E. (1981). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 9. Differential behaviour defects after spinal cord lesions interrupting defined pathways from higher centres to motoneurones. *Experimental Brain Research*, **42**, 299-318.

ALSTERMARK, B., PINTER, M., SASAKI, S. (1983a). Brainstem relay of disynaptic pyramidal EPSPs to neck motoneurons in the cat. *Brain Research*, **259**, 147-150.

ALSTERMARK, B., PINTER, M., SASAKI, S. (1983b). Convergence on reticulospinal neurons mediating contralateral pyramidal disynaptic EPSPs to neck motoneurons. *Brain Research*, 259, 151-154.

ALTSCHULER, S. M., FERENCI, D. A., LYNN, R. B., MISELIS, R. R. (1990). Representation of the cecum in the lateral dorsal motor nucleus of the vagus nerve and commissural subnucleus of the nucleus tractus solitarii in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **304**, 261-274.

AMENDT, K., CZACHURSKI, J., DEMBOWSKY, K. (1979). Bulbospinal projections to the intermediolateral cell column: a neuroanatomical study. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 1, 103-117.

APPEL, N. M., ELDE, R. P. (1988). The intermediolateral cell column of the thoracic spinal cord is comprised of target-specific subnuclei: evidence from retrograde transport studies and immunohistochemistry. *Journal of Neuroscience*, **8**, 1767-1775.

APPEL, N. M., WESSENDORF, M. W., ELDE. R. P. (1986). Coexistence of serotonin- and substance P-like immunoreactivity in nerve fibers apposing identified sympathoadrenal preganglionic neurons in rat intermediolateral cell column. *Neuroscience Letters*, **65**, 241-246.

APPEL, N. M., WESSENDORF, M. W., ELDE, R. P. (1987). Thyrotropin-releasing hormone in spinal cord: coexistence with serotonin and with substance P in fibers and terminals apposing identified sympathetic preganglionic neurons. *Brain Research*, **415**, 137-143.

APPELGATE, C. D., KAPP, B. S., UNDERWOOD, M. D., MENALL, C. L. (1983). Autonomic and somatomotor effects of amygdala central nucleus stimulation in awake rabbits. *Physiology and Behaviour*, **31**, 353-360.

APPENZELLER, O. (1990). Autonomic nervous system, fourth revised and enlarged edition. An introduction to basic and clinical concepts. Elsevier, New York.

ARMAND, J. (1981). Contribution à l'Etude de la Voie Pyramidale. Thèse, Université d'Aix-Marseille III.

ARMAND, J. (1982). The origin course and terminations of corticospinal fibers in various mammals. In H. G. J. M. Kuypers and G. F. Martin (Eds.), *Descending Pathways to the Spinal Cord, Progress in Brain Research*, Vol. 57. Elsevier, Amsterdam, pp. 329-360.

ARMAND, J. (1984). La voie pyramidale, données anatomiques et physiologiques récentes. Revue neurologique, 140, 309-329.

ARMAND, J., KUYPERS, H. G. J. M. (1980). Cells of origin of crossed and uncrossed corticospinal fibers in the cat. *Experimental Brain Research*, **40**, 23-34.

ASANUMA, H., STONEY, S. D., THOMPSON, W. D. (1971). Characteristics of cervical interneurons which mediate cortical motor outflow to distal forelimb muscles of cats. *Brain Research*, 27, 79-95.

ASANUMA, H., WATERS, R. S., YUMIYA, H. (1982). Physiological properties of neurons projecting from area 3a to area 4γ of feline cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*, **48**, 1048-1057.

ASHBY, W. R., BASSET, M. (1950). The effect of prefrontal leucotomy on the psychogalvanic response. *Journal of Mental Sciences*, 96, 458-469.

ASMUSSEN, E., JOHANSEN, M., NIELSEN, M. (1965). On the nervous factors controlling respiration and circulation during exercise. Experiments with curarization. Acta Physiologica Scandinavica, 63, 343-350.

AUER, J. (1936). Terminal degeneration in the diencephalon after ablation of the frontal cortex in the cat. *Journal of Anatomy*, **90**, 30-41. Cité par Timms (1977).

BACHOO, M., POLOSA, C. (1987). Properties of the inspiration-related activity of sympathetic preganglionic neurones of the cervical trunk in the cat. *Journal of Physiology*, **385**, 545-564.

BACKMAN, S. B., HENRY, J. L. (1983). Effects of glutamate and aspartate on sympathetic preganglionic neurons in the upper thoracic intermediolateral nucleus of the cat. *Brain Research*, 277, 370-374.

BACKMAN, S. B., HENRY, J. L. (1984a). Effects of substance P and thyrotropin-releasing hormone on sympathetic preganglionic neurones in the upper thoracic intermediolateral nucleus of the cat. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, **62**, 248-251.

BACKMAN, S. B., HENRY, J. L. (1984b). Physiological properties of sympathetic preganglionic neurones in the thoracic intermediolateral nucleus of the cat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **62**, 1133-1193.

BACKMAN, S. B., HENRY, J. L. (1984c). Effects of oxytocin and vasopressin on sympathetic preganglionic neurons in the upper thoracic intermediolateral nucleus of the cat. *Brain Research Bulletin*, 13, 679-684.

BACKMAN, S. B., SEQUEIRA-MARTINHO, H., HENRY, J. L. (1987). Adrenal and non-adrenal sympathetic preganglionic neurones in the cat: physiological properties and responses to serotonin. *Society of Neuroscience*, **13**, 285.

BACKMAN, S. B., SEQUEIRA-MARTINHO, H., HENRY, J. L. (1988). Subsance P and TRH: effects on adrenal and nonadrenal sympathetic preganglionic neurones in cat thoracic intermediolateral nucleus. *Society of Neuroscience*, **14**, 190.

BACKMAN, S. B., SEQUEIRA-MARTINHO, H., HENRY, J. L. (1990). Adrenal versus nonadrenal sympathetic preganglionic neurones in the lower thoracic intermediolateral nucleus of the cat: effects of serotonin, substance P, and thyrosin-releasing hormone. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **68**, 1108-1118.

BACON, S. J., SMITH, A. D. (1988). Preganglionic sympathetic neurones innervating the rat adrenal medulla: immunocytochemical evidence of synaptic input from nerve terminals containing substance P, GABA or 5-hydroxytryptamine. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 24, 97-122.

BACON, S. J., ZAGON, A., SMITH, A. D. (1990). Electron microscopic evidence of a monosynaptic pathway between cells in the caudal raphe nuclei and sympathetic preganglionic neurons in the rat spinal cord. *Experimental Brain Research*, **79**, 589-602.

BAGSHAW, M. H., BENZIES, S. (1968). Multiple measures of the orienting reaction and their dissociation after amygdalectomy in monkeys. *Experimental Neurology*, **20**, 175-187.

BAGSHAW, M. H., COPPOCK, H. W. (1968). Galvanic skin response conditioning deficit in amygdalectomized monkeys. *Experimental Neurology*, 20, 188-196.

BAGSHAW, M. H., KIMBLE, D. P., PRIBRAM, K. H. (1965). The GSR of monkeys during orienting and habituation and after ablation of the amygdala, hippocampus, and inferotemporal cortex. *Neuropsychologia*, 3, 111-119.

BAHR, R., BARTEL, B., BLUMBERG, H., JÄNIG, W. (1986a). Functional characterization of preganglionic neurons projecting in the lumbar splanchnic nerves: neurons regulating motility. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **15**, 109-130.

BAHR, R., BARTEL, B., BLUMBERG, H., JÄNIG, W. (1986b). Functional characterization of preganglionic neurons projecting in the lumbar splanchnic nerves: vasoconstrictor neurons. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 15, 131-140.

BAHR, R., BARTEL, B., BLUMBERG, H., JÄNIG, W. (1986c). Secondary functional properties of lumbar visceral preganglionic neurons. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **15**, 141-152.

BAINTON, C. R., RICHTER, D. W., SELLER, H., BALLANTYNE, D., KLEIN, J.P. (1985). Respiratory modulation of sympathetic activity. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 12, 77-90.

BA-M'HAMED-BENNIS, S. (1984). Asymétrie de l'AED chez le chat en fonction du niveau de vigilance et rôle des facteurs périphériques. Thèse de 3ème cycle, Université de Lille I.

BA-M'HAMED-BENNIS, S., CIANCIA, F., DELERM, B., ROY, J. C., SEQUEIRA-MARTINHO, H. (1986). Influence of skin temperature on latency and amplitude of skin potential responses in the cat. *Biological Psychology*, **22**, 59-67.

BA-M'HAMED-BENNIS, S., SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C. (1985). Skin potential responses elicited by reticular stimulation are not lateralized in the cat. *Biological Psychology*, **21**, 250.

BAN, T. (1966). The septo-preoptico-hypothalamic system and its autonomic function. In T. Tokizane and J. P. Schade (Eds.), Correlative neurosciences: Part A. Fundamental mechanisms. Elsevier, Amsterdam.

BANUAZIZI, A. (1972). Discriminative shock avoidance learning of an autonomic response under curare. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 81, 336-346.

BARBER, R. P., PHELPS, P. E., HOUSER, C. R., CRAWFORD, G. D., SALVATERRA, P. M., VAUGHN, J. E. (1984). The morphology and distribution of neurons containing choline acetyltransferase in the adult rat spinal cord: an immunocytochemical study. *Journal of Comparative Neurology*, 229, 329-346.

BARD, P. (1929). The central representation of the sympathetic system. Archives of Neurology and Psychiatry, 22, 230-246.

BARNEOUD, P., NEVEU, P. J., Le MOAL, M. (1987). Functional heterogenity of the right and left neurocortex in modulation of the immune system. *Physiology and Behaviour*, **41**, 525-530.

BARON, R., JÄNIG, W., McLACHLAN, E. M. (1985a). The afferent and sympathetic components of the lumbar spinal outflow to the colon and pelvic organs in the cat. I. The hypogastric nerve. *Journal of Comparative Neurology*, 238, 135-146.

BARON, R., JÄNIG, W., McLACHLAN, E. M. (1985b). The afferent and sympathetic components of the lumbar spinal outflow to the colon and pelvic organs in the cat. II. The lumbar splanchnic nerves. *Journal of Comparative Neurology*, 238, 147-157.

BARTFAI, A., LEVANDER, S. E., NYBACK, H., SCHALLING, D. (1987). Skin conductance nonresponding and non-habituation in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **75**, 321-329.

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

BEATTIE, J., BROW, G. R., LONG, C. N. H. (1930). Physiological and anatomical evidence for the existence of nerve tracts connecting the hypothalamus with spinal sympathetic centers. *Proceedings of the Royal Society* (London), B, 106, 253-275.

BECHTEREW, W. (1905). Der Einfluss der Hirnrinde auf die Thränen Schweiss und Harnabsonderung. Archiv für Physiologie, n°?, 297-305. Cité par Darrow (1937).

BECHTEREW, W. (1913). La psychologie objective. Librairie Alcan, Paris.

BENACHOUBA, M. (1990). Le contrôle pyramidal de la fréquence cardiaque chez le chat. Thèse d'Université, Université des Sciences et Technologies de Lille.

BENACHOUBA, M., SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C. (1988) Cardiovascular responses elicited by stimulation of the pyramidal tract. *European Journal of Neurosciences*, Suppl., p. 31.

BENOIT, O., BLOCH, V. (1960). Seuil d'excitabilité réticulaire et sommeil profond chez le chat. Journal de Physiologie, 52, 17-18.

BEREITER, D. A. (1989). Partial transection of the ipsilateral cervical spinal cord evokes a sustained increase in the adrenal secretion of catecholamines in the cat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 27, 180-192.

BERMAN, A. L. (1968). The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. The University of Wisconsin Press, Madison.

BERNTHAL, P. J., KOSS, M. C. (1978). Effects of clonidine and chlorpromazine on a sympatheticcholinergic reflex. *European Journal of Pharmacology*, **60**, 23-29.

BERNTSON, G. G., CACIOPPO, J. T., QUIGLEY, K. S. (1991). Autonomic determinism: the modes of autonomic control, the doctrine of autonomic space, and the laws of autonomic constraint. *Psychological Review*, **98**, 459-487.

BERREVOETS, C. E., KUYPERS, H. G. J. M. (1975). Pericruciate cortical neurons projecting to brain stem reticular formation, dorsal column nuclei and spinal cord in the cat. *Neuroscience Letters*, 1, 257-262.

BIEDENBACH, M. A., DEVITO, J. L. (1980). Origin of the pyramidal tract determined with horseradish peroxydase. Brain Research, 193, 1-17.

BIRK, L., CRIDER, A., SHAPIRO, D., TURSKY, B. (1966). Operant electrodermal conditioning under partial curarization. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, **62**, 165-166.

BLACK, A. H. (1967). Operant conditioning of heart rate under curare. Technical report n°12, Department of Psychology, McMaster University, Hamilton, Ontario. Cité par Brochard (1981).

BLESSING, W. W., OLIVER, J. R., HODGSON, A. J., JOH, T. H., WILLOUGHBY, J. O. (1987). Neuropeptide Y-like immunoreactive C1 neurons in the rostral ventrolateral medulla of the rabbit project to sympathetic pregranglionic neurons in the spinal cord. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **18**, 121-129.

BLOCH, V. (1965). Le contrôle central de l'activité électrodermale. Journal de Physiologie, 57, Suppl. 13, 1-132.

BLOCH, V. (1993). On the centennial of the discovery of electrodermal activity. In J. C. Roy, Boucsein W., Fowles D. C. and Gruzelier J. (Eds.), *Progress in Electrodermal Research*. Plenum Press, New York, pp. 1-5.

BLOCH, V., BONVALLET, M. (1959). Contrôle cortico-réticulaire de l'activité électrodermale (réponse psychogalvanique). Journal de Physiologie, 51, 405-406.

BLOCH, V., BONVALLET, M. (1960a). Le déclenchement des réponses électrodermales à partir du système réticulaire facilitateur. Journal de Physiologie, 52, 25-26.

BLOCH, V., BONVALLET, M. (1960b). Le contrôle inhibiteur bulbaire des réponses électrodermales. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 154, 42-45.

BLOCH, V., BONVALLET, M. (1961). Interactions des formations réticulaires mésencéphalique et bulbaire. *Journal de Physiologie*, **53**, 280.

BLOCH, V., VALAT, M., ROY, J. C. (1965). Influences des afférences musculaires sur le tonus réticulaire. Journal de Physiologie, 57, 561-562.

BLONDIN, J. P., FREIXA I BAQUE, E., BERGERON, J., ROY, J. C. (1990). Classification et nomenclature des phénomènes électriques cutanés (activité électrodermale). *Revue Canadienne des Sciences du Comportement*, **22**, 151-161.

BOCHEFONTAINE, L. T. (1876). Etude expérimentale de l'influence exercée par la faradisation de l'écorce grise du cerveau sur quelques fonctions de la vie organique. Archives de Physiologie Normale et Pathologique, 2, 140-172. Cité par Timms (1977).

BONIS de, M., FREIXA I BAQUE, E. (1980). Stress, verbal cognitive activity and bilateral electrodermal responses. *Neuropsychobiology*, **6**, 249-259.

BOUCHARD, C. (1976). La régulation volontaire de la fréquence cardiaque chez les humains. Canadian Psychological Reviews, 17, 182-195.

BOUCSEIN, W. O., FOWLES, D., GRUZELIER, J., ROY, J. C. (1993). Préface. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles and J. H. Gruzelier (Eds), *Progress in Electrodermal Research*. Plenum Press, New York, pp. V-VI.

BOWKER, R. M., WESTLUND, K. N., SULLIVAN, M. C., COULTER, J. D. (1982). Organization of serotonergic projections to the spinal cord. *Progress in Brain Research*, 57, 239-265.

BREMER, F., TERZUOLO, C. (1954). Contribution à l'étude des mécanismes physiologiques du maintien de l'activité vigile du cerveau. Interaction de la formation réticulée et de l'écorce cérébrale dans le processus du réveil. Archives Internationales de Physiologie, **62**, 157-178.

BRENDE, J. O. (1982). Electrodermal responses in post-traumatic syndromes. A pilot study of cerebral hemisphere functioning in Vietnam veterans. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **170**, 352-361.

BRENER, J. (1974). A general model of voluntary control applied to the phenomena of learned cardiovascular change. In P. A. Obrist, A. H. Black, J. Brener and L. V. DiCara (Eds.), *Cardiovascular Psychophysiology*. Aldine, Chicago, pp. 365-391.

BRENER, J. (1981). Control of internal activities. British Medical Bulletin, 37, 169-174.

BRENER, J. (1986). Factors influencing the covariation of heart rate and oxygen consumption. In P. Grossman, K. H. L. Janssen and D. Vaitl (Eds.), *Cardiorespiratory and Cardiosomatic Psychophysiology*. Plenum Press, New York, pp. 173-193.

BRENER, J. (1987). Behavioural energetics: some effects of uncertainty on the mobilization and distribution of energy. *Psychophysiology*, 24, 499-512.

BRENER, J., EISSENBERG, E., MIDDAUGH, S. (1974). Respiratory and somatomotor factors associated with operant conditioning of cardiovascular responses in curarized rats. In P. A. Obrist, A. H. BIack, J. Brener and L. V. DiCara (Eds.), *Cardiovascular Psychophysiology*. Aldine, Chicago, pp. 251-275.

BRENER, J., GOESLING, W. J. (1970). Avoidance conditioning of activity and immobility in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **70**, 276-280.

BRENER, J., HOTHERSALL, D. (1966). Heart rate control under conditions of augmented sensory feedback. *Psychophysiology*, **3**, 23-28.

BRENER, J., PHILLIPS, K. C., CONNALLY, S. R. (1977). Oxygen consumption and ambulation during operant conditioning of heart rate increases and decreases in rats. *Psychophysiology*, **14**, 483-491.

BRENER, J., PHILLIPS, K. C. CONNALLY, S. R. (1980). Energy expenditure, heart rate, and ambulation during shock-avoidance conditioning of heart rate increases and ambulation in freely-moving rats. *Psychophysiology*, **17**, 64-74.

BROCHARD, J. (1981). Etude du conditionnement classique et instrumental de l'activité électrodermale chez le chat curarisé. Thèse de 3e cycle en Physiologie nerveuse et musculaire (Psychophysiologie), Université de Lille I.

BROCHARD, J., DELERM, B., SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C. (1991). Instrumental conditioning of skin potential responses in curarized cats: non specific effects of a punishment procedure. Archives Italiennes de Biologie, **129**, 97-112.

BRODAL, A., TAER, E., NALBERG, F. (1960). The raphe nuclei of the brain stem in the cat. II. Efferent connections. *Journal of Comparative Neurology*, **114**, 239-254.

BRODAL, P., MARSALA, J., BRODAL, A. (1967). The cerebral cortical projection to the lateral reticular nucleus in the cat, with special reference to the sensorimotor cortical areas. *Brain Research*, **6**, 252-274.

BROWN, C. C. (1967). A proposed standard nomenclature for psychophysiologic measures. *Psychophysiology*, **4**, 260-264.

BROWN, D. L., GUYENET, P. G. (1985). Electrophysiological study of cardiovascular neurons in the rostral ventrolateral medulla. *Circulation Research*, **56**, 359-369.

BRUTKOWSKI, S. (1965). Functions of the prefrontal cortex in mammals. *Physiological Reviews*, **45**, 721-746.

BRUNIA, C. H. M., DAMEN, E. J. P. (1985). Evoked cardiac responses during a fixed 4 sec foreperiod preceding four different responses. In J. F. Orlebeke, G. Muldor and L. J. P. van Doornen (Eds.), *Psychophysiology of Cardiovascular Control*. Plenum Press, New York, pp. 613-527.

BUCK, R. (1986). The psychology of emotion. In J. E. Ledoux and W. Hirst (Eds.), Mind and Brain: Dialogues in Cognitive Neuroscience. Cambridge University Press, Cambridge, pp. 275-300.

BYRUM, C. E., STORNETTA, R. L., GUYENET, P. G. (1984). Electrophysiological properties of spinally projecting to A5 noradrenergic neurons. *Brain Research*, 303, 15-29.

CABOT, J. B. (1990). Sympathetic preganglionic neurons: cytoarchitecture, ultrastructure, and biophysical properties. In Loewy A. D. and Spyer K. M. (Eds.), *Central Regulation of Autonomic Functions*. Oxford University Press, Oxford.

CAILLE, D., VIBERT, J. F., BERTRAND, F., GROMYSZ, H., HUGELIN, A. (1979). Pentobarbitone effects on respiration related units; selective depression of bulbopontine reticular neurones. *Respiration Physiology*, **36**, 201-216.

CALARESU, F. R. (1982). Introduction: autonomic preganglionic neurons. The final column pathway of physiological regulations. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 5, 3-7.

CALARESU, F. R., FAIERS, A. A., MOGENSON, G. J. (1975). Central neural regulation of heart and blood vessels in mammals. *Progress in Neurobiology*, 5, 1-35.

CALARESU, F. R., PEARCE, J. W. (1965). Electrical activity of efferent vagal fibres and dorsal nucleus of the vagus during reflex bradycardia in the cat. *Journal of Physiology*, **176**, 228-241.

CANNON, T. D., FUHRMANN, M., MEDNICK, S. A., MACHON, R. A., PARNAS, J., SCHULSINGER, F. (1988). Third ventricle enlargement and reduced electrodermal responsiveness. *Psychophysiology*, **25**, 153-156.

CANNON, W. B. (1929). Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. Appleton, New York.

CANNON, W. B. (1939). The Wisdom of the Body. Norton, New York.

CARRIERO, N. J., FITE, J. (1977). Cardiac deceleration as an indicator of correct performance. *Perceptual Motor Skills*, 44, 275-282.

CARRIVE, P., BANDLER, R., DAMPNEY, R. A. L. (1989). Somatic and autonomic integration in the midbrain of the unanesthetized decerebrate cat: a distinctive pattern evoked by excitation of neurons in the subtentorial portion of the midbrain periaqueducal gray. *Brain Research*, 483, 251-258.

CASTIGLIONI, A. J., GALLAWAY, M. C., COULTER, J. D. (1978). Spinal projections from the midbrain in monkey. Journal of Comparative Neurology, 178, 329-346.

CATSMAN-BERREVOETS, C. E., KUYPERS, H. G. J. M. (1981). A search for corticospinal collaterals to thalamus and mesencephalon by means of multiple retrograde fluorescent tracers in cat and rat. *Brain Research*, **218**, 15-33.

CAVERSON, M. M., CIRIELLO, J., CALARESU, F. R. (1983). Cardiovascular afferent input to neurons in the ventrolateral medulla projecting to the central autonomic area of the thoracic cord in the cat. *Brain Research*, **274**, 354-358.

CAVERSON, M. M., CIRIELLO, J., CALARESU, F. R. (1984). Paraventricular nucleus of the hypothalamus: an electrophysiological investigation of neurons projecting directly to intermediolateral nucleus in the cat. *Brain Research*, **305**, 380-383.

CECHETTO, D. F., CHEN, S. J. (1990). Subcortical sites mediating sympathetic responses from insular cortex in rats. American Journal of Physiology, 246, R245-R255.

CECHETTO, D. F., SAPER, C. B. (1988). Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **272**, 579-604

CECHETTO, D. F., SAPER, C. B. (1990). Role of the Cortex in autonomic function. In A. C. Loewy and K. M. Spyer (Eds.), *Central regulation of autonomic functions*. Oxford University Press, New York, pp. 208-223.

CELESIA, G. G., WANG, G. H. (1964). Sudomotor activity induced by single shock stimulation of the hypothalamus in the anesthetized cats. *Archives Italiennes de Biologie*, **102**, 599-607.

CHAI, C. Y., LIN, A. M. Y., SU, C. K., LU, S. R., YUAN, C., KAO, L. S., KUO, J. S., GOLDSTEIN, D. S. (1991). Sympathoadrenal excitation and inhibition by lower brainstem stimulation in cats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **33**, 35-46.

CHAI, C. Y., WANG, S. C. (1962). Localisation of central cardiovascular control mechanism in the lower brain stem of the cat. American Journal of Physiology, **202**, 25-30.

CHIBA, T., MASUKO, S. (1987). Synaptic structure of the monoamine and peptide nerve terminals in the intermediolateral nucleus of the guinea pig thoracic spinal cord. *Journal of Comparative Neurology*, **262**, 242-255.

CHUNG, J. M., CHUNG, K., WURSTER, R. D. (1975). Sympathetic preganglionic neurons of the cat spinal cord; horseradish peroxidase study. *Brain Research*, **91**, 126-131.

CIANCIA, F., DELERM, B., ROY, J. C. (1973). Effets de la température périphérique sur les caractéristiques des réponses électrodermales chez le chat. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 167, 1823-1828.

CICARDO, V. H., GARCIA, J. C. (1958). Neurogenic arterial hypertension by the cortical-spinal pathway. Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie, **66**, 309-317.

CIRIELLO, J., CALARESU, F. R. (1977). Lateral reticular nucleus: a site of somatic and cardiovascular integration in the cat. American Journal of Physiology, 233, R100-R109.

CIRIELLO, J., CAVERSON, M. M., CALARESU, F. R., KRUKOFF, T. L. (1988). Neuropeptide and serotonin immunoreactive neurons in the cat ventrolateral medulla. *Brain Research*, 440, 53-66.

CLARKE, N. P., SMITH, O. A., SHEARN, D. W. (1968). Topographical representation of vascular smooth muscle of limbs in primate motor cortex. *American Journal of Physiology*, **214**, 122-129.

COGGESHALL, R. E., GALBRAITH, S. L. (1978). Categories of axons in mammalian rami communicantes. Part II. Journal of Comparative Neurology, 181, 349-359.

COHEN, D. H., OBRIST, P. A. (1975). Interactions between behavior and the cardiovascular system. *Circulation Research*, **37**, 693-706.

COHEN, D. H., PITTS, L. H. (1968). Vagal and sympathetic components of conditioned cardioacceleration in the pigeon. *Brain Research*, 9, 5-31.

COHEN, M. I., GOOTMAN, P. M. (1970). Periodicities in efferent discharges of splanchnic nerve of the cat. American Journal of Physiology, 218, 1092-1101.

COHEN, M. J. (1973). The relation between heart rate and electromyographic activity in a discriminated escape-avoidance paradigm. *Psychophysiology*, **10**, 8-21.

COOTE, J. H. (1988). The organisation of cardiovascular neurons in the spinal cord. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 110, 147-285.

COOTE, J. H., HILTON, S. M., ZBROZYNA, A. W. (1973). The ponto-medullary area integrated the defense reaction in the cat and its influence on muscle blood flow. *Journal of Physiology*, 229, 257-274.

COOTE, J. H., MacLEOD, V. H. (1974). The influence of bulbo spinal monoaminergic pathways on sympathetic nerve activity. *Journal of Physiology*, **241**, 453-475.

COOTE, J. H., MacLEOD, V. H., FLEETWOOD-WALKER, S., GILBEU, M. P. (1981). The responses of individual sympathetic preganglionic neurones to microiontophoretically applied endogenous monoamines. *Brain Research*, 215, 135-145.

COOTE, J. H., WESTBURY, D. R. (1979). Functional grouping of sympathetic preganglionic neurones in the third thoracic segment of the spinal cord. *Brain Research*, **179**, 367-372.

COQUERY, J. M., LACEY, J. I. (1966). The effect of foreperiod duration on the components of the cardiac response during the foreperiod of a reaction-time experiment. Communication à la Society for Psychophysiological Research, Denver, Colorado.

COX, G. E., JORDAN, D., PATON, J. F. R., SPYER, K. M., WOOD, L. M. (1987). Cardiovascular and phrenic nerve responses to stimulation of the amygdala central nucleus in the anaesthetized rabbit. *Journal of Physiology*, **389**, 541-556.

CRIDLAND, R. A., HENRY, J. L. (1988). Effects of intrathecal administration of neuropeptides on a spinal nociceptive reflex in the rat: VIP, galanin, CGRP, TRH, somatostatin and angiotensin II. *Neuropeptides*, 11, 23-32.

CROUCH, R. L., THOMPSON, K. (1939). Autonomic functions of the cerebral cortex. Journal of Nervous and Mental Disease, 89, 328-334.

CULBERSON, J. L., ROBINSON, R. L., CARMICHAEL, S. W., FRANCKE, P. F. (1977). CNS control of secretion by adrenal medulla in the cat. *Anatomical Record*, **187**, 559-560.

CULP, W. C., EDELBERG, R. (1966). Regional response specificity in the electrodermal reflex. *Perceptual and Motor Skills*, 23, 623-627.

CUMMINGS, J. F. (1969). Thoracolumbar preganglionic neurons and adrenal innervation in the dog. Acta Anatomica, 73, 27-37.

DAHLSTROM, A., FUXE, K. (1965). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neuron systems. Acta Physiologica Scandinavica, Suppl. 247, 7-85.

DALLAKYAN, I. G., LATASH, L. P., POPOVA, L. T. (1970). Certain regular relationships between the expressivity of the galvanic skin responses of the EEG in local lesions of the limbic (rhinencephalic) structures of the human brain. *Doklady Akademii Nauk*, 190, 991-999.

DALSGAARD, C. J., ELFVIN, L. G. (1979). Spinal origin of preganglionic fibers projecting onto the superior cervical ganglion and inferior mesenteric ganglion of the guinea pig, as demonstrated by the horseradish peroxidase technique. *Brain Research*, **172**, 139-143. DAMASIO, A. R., TRANEL, D., DAMASIO, H. (1993). Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing. In H. Levin, H. Eisenberg and A. Benton (Eds), *Frontal Lobe Function Injury*. Oxford University Press, New York (sous presse). Cité par Raine et Lencz (1993).

DAMPNEY, R. A. L. (1981). Functional organisation of central cardiovascular pathways. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 8, 241-259.

DARROW, C. W. (1927). Sensory, secretory, and electrical changes in the skin following bodily excitation. *Journal of Experimental Psychology*, **10**, 197-225.

DARROW, C. W. (1936). The galvanic skin reflex (sweating) and blood pressure as preparatory and facilitative functions. *Psychological Bulletin*, 33, 73-94.

DARROW, C. W. (1937). Neural mechanisms controlling the palmar galvanic skin reflex and palmar sweating. Archives of Neurology and Psychiatry, 37, 641-663.

DAVIDOFF, R. A. (1990). The pyramidal tract. Neurology, 40, 332-340.

DAVIDSON, R. J. (1983). Affect, repression and cerebral asymmetry. In L. Temoshek, C. van Dyke and L.S. Zegang (Eds.), *Emotions in health*. Grune & Stratton, New York. Cité par Hugdahl et Johnsen (1993).

DAVIS, B. M., KRAUSE, J. E., BOGAN, N., CABOT, J. B. (1988). Intraspinal substance P containing projections to the sympathetic preganglionic neuropil in pigeon, *Columba livia:* HPLC, radioimmuno-essay and electron microscopic evidence. *Neuroscience*, **26**, 655-668.

DAVIS, B. M., KRAUSE, J. E., McKELVY, J. F., CABOT, J. B. (1984). Effects of spinal lesions on substance P levels in the rat sympathetic preganglionic cell column: evidence for local spinal regulation. *Neuroscience*, **13**, 1311-1326.

DAVISON, M. A., KOSS, M. C. (1975). Brainstem loci for activation of electrodermal response in the cat. American Journal of Physiology, 229, 930-934.

DE GROAT, W. C., RYALL, R. W. (1967). An excitatory action of 5-hydroxytyptamine on sympathetic preganglionic neurones. *Experimental Brain Research*, **3**, 299-305.

DELERM, B., DELSAUT, M., ROY, J. C. (1982). Mesencephalic and bulbar reticular control of skin potential responses in kittens. *Experimental Brain Research*, **46**, 209-214.

DELGADO, J. M. R. (1960). Circulatory effects of cortical stimulation, *Physiological Reviews*, 40, Suppl. 4, 146-171.

DELL, P. (1952). Corrélations entre le système végétatif et le système de la vie de relation. Mésencéphale, diencéphale et cortex cérébral. *Journal de Physiologie*, **44**, 471-557.

DEMBOWSKY, K., CZACHURSKI, J., SELLER, H. (1985a). An intracellular study of the synaptic input to sympathetic preganglionic neurons of the third thoracic segment of the cat. Journal of the Autonomic Nervous System, 13, 201-244.

DEMBOWSKY, K., CZACHURSKI, J., SELLER, H. (1985b). Morphology of sympathetic preganglionic neurons in the thoracic spinal cord of the cat: an intracellular horseradish peroxidase study. *Journal of Comparative Neurology*, **238**, 453-465.

DEMBOWSKY, K., CZACHURSKI, J., SELLER, H. (1986). Three types of sympathetic preganglionic neurones with different electrophysiological properties are identified by intracellular recordings in the cat. *Pflügers Archiv*, **406**, 112-120.

DEMBOWSKY, K., KONIG, S., CZACHURSKI, J. (1991). Respiratory modulation of sympathetic preganglionic neurones. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 33, 94.

DENNIG, H. (1924). Die Bahn des psychogalvanischen Reflexes in Zentralnervensystem. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 92, 373-377. Cité par Darrow (1937).

DEPUE, R. A., IACONO, W. G. (1989). Neurobehavioral aspects of affective disorders. Annual Review of Psychology, 40, 457-492.

DESQUESNE, B., SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C. (1990). Computer management of autonomic psychophysiological data: ECG, BP and EDA. Abstracts of the Vth Conference of the International Organization of Psychophysiology, Budapest, p. 68.

DEUSCHL, G., ILLERT, M. (1978). Location of lumbar preganglionic sympathetic neurones in the cat. Neuroscience Letters, 10, 49-54.

DEUSCHL, G., ILLERT, M. (1981). Cytoarchitectonic organization of lumbar preganglionic sympathetic neurons in the cat. Journal of the Autonomic Nervous System, 3, 193-213.

DI CARA, L. V., MILLER, N. E. (1968). Changes in heart rate instrumentally learned by curarized rat as avoidance responses. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, **65**, 1-7.

DI MARCO, A. F., ROMANIUK J. R., EULER, C. von, YAMAMOTO, Y. (1983). Immediate changes in ventilation and respiratory pattern with onset and cessation of locomotion in the cat. *Journal of Physiology*, **343**, 1-16.

DONALD, D. E., SHEPHERD, J. T. (1963). Response to exercise in dogs with cardiac denervation. *American Journal of Physiology*, **205**, 393-400.

DREW, T., DUBUC, R., ROSSIGNOL, S., (1986). Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *Journal of Neurophysiology*, 55, 375-401.

DUFFY, E. (1932). The relation between muscular tension and quality of performance. American Journal of Psychology, 44, 535-546.

DUFFY, E. (1951). The concept of energy mobilization. Psychological Review, 58, 30-40.

DUFFY, E., LACEY, O. L. (1946). Adaptation in energy mobilization: changes in general level of palmar skin conductance. *Journal of Experimental Psychology*, **36**, 437-452.

DUN, N. J., MO, N. (1988). In vitro effects of substance P on neonatal rat sympathetic preganglionic neurones. *Journal of Physiology*, **399**, 321-333.

DUN, N. J., SHEN, E., MO, N., MIYAZAKI, T. (1991). Subtypes of glutamate receptors mediate fast and slow excitatory potentials in neonate rat sympathetic neurons in vitro. *Journal of the* Autonomic Nervous System, 33, 95.

DUSSER DE BARENNE, J. G., KLEINKNECHT, F. (1924). Ueber den Einfluss der Reizung der Grosshirnrinde auf den allgemeinen arteriellen Blutdruck. Zeitschrift für Biologie, 82, 13-20. Cité par Hoff et al. (1963).

DWORKIN, B. R., MILLER, N. E. (1986). Failure to replicate visceral learning in the acute curarized rat preparation. *Behavioural Neuroscience*, **100**, 299-314.

EBLING, F. J. G. (1979). The normal skin. In A. Rook, D. S. Wilkinson and F. J. G. Ebling (Eds.). *Textbook of Dermatology*, (3rd Ed., Vol. 1). Blackwell Scientific Publications, London.

EDELBERG, R. (1961). The relationship between the galvanic skin response, vasoconstriction, and tactile sensitivity. *Journal of Experimental Psychology*, **62**, 187-195.

EDELBERG, R. (1972). Electrical activity of the skin: its measurement and uses in psychophysiology. In N. S. GreenField and R. A. Sternbach (Eds.), *Handbook of Psychophysiology*. Holt, Rinehart & Winston, New York, pp. 367-418.

EDELBERG, R. (1993). Electrodermal mechanisms: a critique of the two effector hypothesis and a proposed remplacement. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles and J. Gruzelier (Eds.), *Progress in Electrodermal Research*. Plenum Press, New York, pp. 7-29.

EDELMAN, R. I. (1970). Effects of differential afferent feedback on instrumental GSR conditioning. Journal of Psychology, 74, 3-14.

EDINGER, H. M., KRAMER, S. Z., SIEGEL, A. (1977). Effect of hypothalamic stimulation on mesencephalic neurons. *Experimental Neurology*, **54**, 91-103.

EDWARDS, A. V. (1990). Autonomic control of endocrine pancreatic and adrenal function. In A. C. Loewy and K. M. Spyer (Eds.), *Central regulation of autonomic functions*. Oxford University Press, New York, pp. 286-309.

EKMAN, P., LEVENSON, R. W., FRIESEN, W. V. (1983). Autonomic nervous system activity distinguishes among emotion. *Science*, **221**, 1208-1210.

ELDRIDGE, F. L., MILLHORN, D. E., KILEY, J. P., WALDROP, T. G. (1985). Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercice. *Respiration Physiology*, **59**, 313-337.

ELDRIDGE, F. L., MILLHORN, D. E., WALDROP, T. G. (1981). Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from hypothalamus. *Science*, **211**, 844-846.

ELIASSON, S., FOLKOW, B., LINDGREN, P., UVNAS, B. (1951). Activation of sympathetic vasodilator nerves to the skeleton muscles in the cat by hypothalamic stimulation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 23, 333-351.

ELIASSON, S., LINDGREN, P., UVNAS, B. (1952). Representation in the hypothalamus and the motor cortex in the dog of the sympathetic vasodilator outflow to the skeletal muscles. *Acta Physiologica Scandinavica*, **27**, 18-37.

ELITHORN, A., PIERCY, M. F., CROSSKEY, M. A. (1954). Autonomic change after unilateral leucotomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 17, 139-144.

ELLENBERGER, H., HASELTON, J. R., LISKOWSKI, D. R., SCHNEIDERMAN, N. (1983). The location of chronotropic cardioinhibitory vagal motoneurons in the medulla of the rabbit. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **9**, 513-529.

ELLIOT, R. (1972). The significance of heart rate for behavior: a critique of Lacey's hypothesis. *Journal of Personality and Social Psychology*, **22**, 398-409.

ENDO, K., ARAKI, T., YAGI, H. (1973). The distribution and pattern of axon branching of pyramidal tract cells. *Brain Research*, 57, 484-491.

ENGEL, B. T. (1986). An essay on the circulation as behavior. Behavioral and Brain Sciences, 9, 285-318.

ENGEL, B. T., HANSEN, S. P. (1966). Operant conditioning of heart rate slowing. *Psychophysiology*, 3, 176-187.

ERWIN, R. T., MacCLANAHAN, B. J., KLEINMAN, K. N. (1980). Effects of levels of arousal and type of task on bilateral skin conductance asymmetry and conjugate eye movements. *Pavlovian Journal of Biological Science*, **15**, 9-67.

ESCOLAR, J. G. (1950). Sportaciones al estudio de las vias piramidales y extrapiramidales. Campos corticales de projeccion centrifuga en el gato por el methodo de Marchi y Rasdolsky. Acta Medica, 36, 343-348.

EULER, U. S. von, FOLKOW, B. (1958). The effect of stimulation of autonomic areas in the cerbral cortex upon the adrenaline and noradrenaline secretion from the adrenal gland in the cat. *Acta Physiologica Scandinavica*, **42**, 313-320.

FADEN, A. J., JACOBS, T., WOODS, M. (1978). Cardioacceleratory sites in the zona intermedia of the cat spinal cord. *Experimental Neurology*, **61**, 301-310.

FERE, C. (1888). Note sur les modifications de la résistance électrique sous l'influence des excitations sensorielles et des émotions. *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie*, 5, 217-219.

FERGUSON, R. W., FOLKOW, B., MITTS, M. G., HOFF, E. C. (1957). Effect of cortical stimulation upon epinephrine activity. *Journal of Neurophysiology*, **20**, 329-339.

FERNANDEZ de MOLINA, A. M., KUNO, M., PERL, E. R. (1965). Antidromically evoked responses from sympathetic preganglionic neurones. *Journal of Physiology*, 180, 321-335.

FLINDT-EGEBAK, P. (1977). Autoradiographical demonstration of the projections from the limb areas of the feline sensorimotor cortex to the spinal cord. *Brain Research*, **136**, 153-156.

FOA, C., PESERICO, E. (1923), Le vie del riflesso neurogalvanico. Archivos de Fisiologia, 21, 119-130. Cité par Wang, 1964.

FONTARGE, A. T. (1880). Pathologie clinique du grand sympathique. Librairie J. B. Baillière, Paris.

FOLKOW, B., EULER, U. S. von (1954). Selective activation of noradrenaline and adrenaline producing cells in the cat's adrenal gland by hypothalamic stimulation. *Circulation Research*, 2, 191-195.

FOUAD, F. M., TRAZI, R. C., FERRARIO, C. M., FIGHALY, S., ALICANDRI, C. (1984). Assessment of parasympathetic control of heart rate by a non-invasive method. *American Journal of Physiology*, **246**, H838-H842.

FOWLER, R. L., KIMMEL, H. D. (1962). Operant conditioning of heart rate speeding. *Psychophysiology*, **63**, 563-567.

FOWLES, D. C., (1986). The eccrine system and electrodermal activity. In M. G. H. Coles, E. Donchin and S. G. Porges (Eds.), *Psychophysiology. Systems, processes and applications.* Elsevier, Amsterdam.

FOWLES, D. C., CHRISTIE, M. J., EDELBERG, R., GRINGS, W. W., LYKKEN, D. T., VENABLES, P. H. (1981). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, **18**, 232-239.

FOWLES, D. C., ROSENBERRY, R. (1973). Effects of epidermal hydration on skin potential responses and levels. *Psychophysiology*, **10**, 601-611.

FRANCKE, P. F., CULBERSON, J. L., CARMICHAEL, S. L., ROBINSON, R. L. (1982). Bilateral secretory responses of the adrenal medulla during stimulation of hypothalamic or mesencephalic sites. *Journal of Neuroscience Research*, **8**, 1-6.

FREEMAN, G. L. (1948). The Energetics of Human Behavior. Cornell University Press, Ithaca.

FREEMAN, G. L., KRASNO, L. (1940). Inhibitory functions of the corpus striatum. Archives of Neurology and Psychiatry, 44, 323-327.

FREIXA I BAQUE, E., BONIS, M. de (1983). Electrodermal asymmetry during human sleep. *Biological Psychology*, **17**, 145-151.

FREIXA I BAQUE, E., CATTEAU, M. C., MIOSSEC, Y., ROY, J. C. (1984). Asymmetry of electrodermal activity: a review. *Biological Psychology*, 18, 219-239.

FREIXA I BAQUE, E., DELERM, B., ROY, J. C. (1981). Spontaneous electrodermal activity during sleep and waking in cats. *Psychophysiology*, **18**, 410-414.

FRENCH, J. O. (1957). Corticifugal connections with the reticular formation. *Henry Ford Hospital International Symposium*, Londres, pp. 491-511. Cité par Bloch (1965).

FREYSCHUSS, U. (1970). Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. Acta Physiologica Scandinavica, Suppl. 342, 1-63.

FUJIMORI, B., OTSUBO, T., HOMMA, I., SHIROIWA., T. (1953). GSR by the cerebral stimulation, *Iryo (Therapy)*, 7, 425-431.

FULTON, J. F. (1949). Cerebral cortex: autonomic representation in precentral motor cortex. In J. F. Fulton (Ed.), *Physiology of the Nervous System*. Oxford University Press, New York.

FÜRHER, M. J. (1971). Effects on unilateral stimuli on the magnitude and latency of bilaterally recorded skin conductance responses. *Psychophysiology*, **8**, 740-748.

FUTURO-NETO, H. A., COOTE. J. H. (1982). Desynchronized sleep-like pattern of sympathetic activity elicited by electrical stimulation of sites in the brainstem. *Brain Research*, **252**, 269-276.

GABELLA, G. (1987). The autonomic nervous system in health and disease. Journal of the Autonomic Nervous System, 19, 175-178

GALBRECHT, C. R., DYKMAN, R. A., REESE, W. G., SUZUKI, T. (1965). Intrasession adaptation and intersession extinction of the components of the orienting response. *Journal of Experimental Psychology*, **70**, 585-597.

GELLHORN, E. (1967). Principles of autonomic-somatic integrations. University of Minnesota Press, Minneapolis.

GELSEMA, A. J., ROE, M. J., CALARESU, F. R. (1989). Neurally mediated cardiovascular responses to stimulation of cell bodies in the hypothalamus of the rat. *Brain Research*, **482**, 67-77.

GERBER, U., POLOSA. C. (1978). Effects of pulmonary stretch receptor afferent stimulation on sympathetic preganglionic neuron firing. *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, 56, 191-198.

GERBER, U., POLOSA. C. (1979). Some effects of superior laryngeal nerve stimulation on sympathetic preganglionic neuron firing. *Canadian Journal of Physiological Pharmacology*, 57, 1073-1081.

GERMANA, J. (1969). Central efferent processes and autonomic-behavioral integration. *Psychophysiology*, **6**, 78-90.

GERMANA, J., CHERNAULT, (1968). Psychophysiological correlates of conditioned response formation. *Psychological Bulletin*, **70**, 105-114.

GILBERT, R. F. T., EMSON. P. C., HUNT, S. P., BENNETT, G. W., MAADEN, C. A., SANDBERG, B. E. B., STEINBUSCH, H. W. M., VERHOFSTAD, A. A. J. (1982). The effects of monoamine neurotoxins on peptides in the rat spinal cord. *Neuroscience*, **7**, 69-87.

GILBEY, M. P., COOTE, J. H., MACLEOD, Y. H., PETERSON, D. F. (1981). Inhibition of sympathetic activity by stimulating in the raphe nuclei and the role of 5-hydroxytryptamine in this effect. *Brain Research*, **226**, 131-142.

GILBEY. M, P., MCKENNA, K. E., SCHRAMM, L. P. (1983). Effects of substance P on sympathetic preganglionic neurones. *Neuroscience Letters*, **41**, 157-159.

GILBEY, M. P., NUMAO, Y., SPYER, K. M. (1986). Discharge patterns of cervical sympathetic preganglionic neurones related to central respiratory drive in the rat. *Journal of Physiology*, **378**, 253 -265.

GILDEMEISTER, M. (1915). Der sogenannte psycho-galvanische Reflex und seine physikalischchemische Deutung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*, **162**, 489-506. Cité par Wang (1958).

GILDEMEISTER, M., ELLINGHAUS, J. (1923). Zur Physiologie der menschlichen Haut. II. Uber die Abhängigkeit des galvanischen Hautreflexes von der Temperatur der Haut. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, 200, 262-277. Cité par Wang (1964).

GIRARDOT, M.-N., KOSS, M. C. (1984). A physiological and pharmacological analysis of the electrodermal response in the rat. European Journal of Pharmacology, **98**, 185-191

GLASSER, R.L., PEREZ-REYES, M., TIPETT, J.W. (1964). Brainstem inhibition of electrodermal (galvanic skin) activity. American Journal of Physiology, 207, 1133-1138

GOKIN, A. P., PILYAVSKY, A. I., PAVLASEK, J. (1978). Synaptic activation of thoracic interneurons by lateral funiculus reticulospinal fibres. *Neurofiziologia*, **10**, 150-161.

GOODWIN, G. M., McCLOSKEY, D. I., MITCHELL, J. H. (1972). Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *Journal of Physiology*, **226**, 173-190.

GRAY, J. A. (1978). The neuropsychology of anxiety. British Journal of Psychology, 69, 417-434.

GREEN, H. D., HOFF, E. C. (1937). Effects of faradic stimulation of the cerebral cortex on limb and renal volumes in the cat and monkey. *American Journal of Physiology*, **118**, 641-658.

GREEN, J. D. (1958). A simple microelectrode for recording from the central nervous system. *Nature*, 182, 962-963.

GROSS, J. S., STERN, J. A. (1980). An investigation of bilateral asymmetries in electrodermal activity. *Pavlovian Journal of Biological Science*, **15**, 74-81.

GRUENINGER, W. E., KIMBLE, D. P., GRUENINGER, J., LEVINE, S. (1965). GSR and corticosteroid response in monkeys with frontal ablations. *Neuropsychologia*, 3, 205-216.

GRUZELIER, J. H. (1981). Hemispheric imbalances masquerading as paranoid and nonparanoid syndromes? Schizophrenia Bulletin, 7, 662-672.

GRUZELIER, J. H., VENABLES, P. H. (1973). Skin conductance responses to tones with and without attentional significance in schizophrenic and nonschizophrenic psychiatric patients. *Neuropsychology*, **11**, 221-230.

GUERTZENSTEIN, P.G., SILVER, A. (1974). Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine on lesions. *Journal of Physiology*, **242**, 489-503.

GUTTMAN, L., LIST, C. F. (1928). Die nervosen Leitungsbahnen der Schweisssekretion beim Menschen. Deutsche Zeitschrift Nervenheilkunde, 107, 61-71. Cité par Wang, 1958.

GUYENET, P. G. (1984). Baroreceptor-mediated inhibition of A5 noradrenergic neurons. Brain Research, 303, 31-40.

GUYENET, P. G. (1990). Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. In A. D. Loewy and K. M. Spyer (Eds.), *Central regulation of autonomic function*. Oxford University Press, Oxford, pp. 145-167.

HAASE, P., CONTESTABLE, A., FLUMERFELT. B. A. (1982). Preganglionic innervation of the adrenal gland of the rat using horseradish peroxidase. *Experimental Neurology*, **78**, 217-221.

HACHINSKY, V. C., OPPENHEIMER, S. M., WILSON, GUIRODON, C., CECETTO, D. F. (1992). Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Archives of Neurology*, **49**, 697-702.

HAIMOVICI, H. (1950). Evidence for adrenergic sweating in man. Journal of Applied Physiology, 2, 512-521.

HANCOCK, M. B. (1982). Leu-enkephalin, substance P, and somatostatin immunohistochemistry combined with the retrograde transport of horseradish peroxidase in sympathetic preganglionic neurons. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **6**, 263-272.

HANCOCK, M. B., PEVETO, C.A. (1979). A preganglionic autonomic nucleus in the dorsal gray commissure of the lumbar spinal cord of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **183**, 65-72.

HARDY, S. G. P., HOLMES, D. E. (1988). Prefrontal stimulus produced hypotension in rat. *Experimental Brain Research*, **73**, 249-255.

HARE, B. D., NEUMAYR, R. J., FRANZ, D. N. (1972). Opposite effects of L-Dopa and 5-HTP on spinal sympathetic reflexes. *Nature*, 239, 336-337.

HASAMA, B. (1929). Pharmakologische und physiologische Studien über die Schweisszentren: II. Ueber den Einfluss der direkten, mechanischen thermischen und elektrischen Reizung zu den Schweiss-sowie Waermezentren. Archives of Experimental and Pathological Pharmacology, 146, 129-161. Cité par Darrow (1937).

HASSLER, R., MÜHS-CLEMENT, K. (1964). Architektonischer Aufbau des sensomotorischen und parietalen Cortex der Katze. Journal für Hirnforschung, 6, 377-420.

HATA, T., KITA, R., YONEDA, R., TANADA, S. (1981). Effects of exogenous stimuli and centrally acting drugs on galvanic skin responses in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **31**, 23-31.

HAZLETT, E., DAWSON, M., BUCHSBAUM, M. S., NUECHTERLEIN, K. (1993). Reduced regional brain glucose metabolism assessed by PET in electrodermal non responder schizophrenics: a pilot study, *Journal of Abnormal Psychology (sous presse)*. Cité par Raine and Lencz (1993).

HE, X. W., WU, C. P. (1985). Connections between pericruciate cortex and the medullary reticulospinal neurons in cat: an electrophysiological study. *Experimental Brain Research*, **61**, 109-116.

HEAD, H., RIDDOCH, G. (1917). The automatic bladder, excessive sweating and some other reflex conditions, in gross injuries of the spinal cord. *Brain*, 34, 102-254.

HEILMAN, K. M., SCHWARTZ, H. D., WATSON, R. T. (1978). Hypoarousal in patients with the neglect syndrome and emotional indifference. *Neurology*, 28, 229-232.

HEILMAN, K. M., WATSON, (1989). Arousal and Emotions. In F. Boller and J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology, Vol. 3. Elsevier, Amsterdam, pp. 403-417.

HELKE, C. J., NEIL, J. J., MASSARI, V. J., LOEWY, A. D. (1982). Substance P neurons project from the ventral medulla to the intermediolateral cell column and ventral horn in the rat. Brain Research, 243, 147-152.

HELKE, C. J., PHILLIPS, E. T. (1988). Thyrotropin-releasing hormone receptor activation in the spinal cord increases blood pressure and sympathetic tone to the vasculature and the adrenals. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **245**, 41-46.

HELKE, C. J., SAYSON, S. C., KEELER, J. R., CHARLTON, C. G. (1986). Thyrotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons project from the ventral medulla to the intermediolateral cell column: partial coexistence with serotonin. *Brain Research*, **381**, 1-7.

HELLER, W., LINDSLEY, D. L., METZ, J., FARNUM, D. M. (1990). Individual differences in right-hemisphere activation are associated with arousal and antonomic response to lateralized stimuli. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **13**, 95.

HENRY, J. L., CALARESU, F. R. (1972). Topography and numerical distribution of neurons of the thoraco-lumbar intermediolateral nucleus in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, **144**, 205-213.

HENRY, J. L., CALARESU, F. R. (1974a). Excitatory and inhibitory inputs from medullary nuclei projecting to spinal cardioacceleratory neurons in the cat. *Experimental Brain Research*, **20**, 485-504.

HENRY, J. L., CALARESU, F. R. (1974b). Pathways from medullary nuclei to spinal cardioacceleratory neurons in the cat. *Experimental Brain Research*, 20, 505-514.

HERMANN, L., LUCHSINGER, B. (1878). Ueber die Sekretions-Stroeme der Schweissdrüse bei Katze. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, 17, 300-319. Cité par Wang, 1958.

HESS, W. R. (1949). Das Zwischenhirn. Benno Schwab, Bâle.

HESS, W. R. (1954). Diencephalon, Autonomic and Extrapyramidal Functions. Grune & Stratton, New York.

HESS, W. R. (1957). Functional organization of the diencephalon. Grune & Stratton, New York.

HILTON, S. M. (1965). Hypothalamic control of the cardiovascular responses in fear and rage. In *The Scientific Basis of Medicine Annual Reviews*. Athlone Press, London, pp. 217-238.

HILTON, S. M. (1984). Principles of organization of cardiovascular control. Abstracts of the XIXth International Congress of Neurovegetative Research, Berlin, p. 61.

HILTON, S. M., MARSHALL, J. M., TIMMS, R. J. (1983). Ventral medullary relay neurones on the pathway from the defence areas of the cat and their effect on blood pressure. *Journal of Physiology*, 345, 149-166.

HILTON, S. M., REDFERN, W. S. (1983). Exploration of the brainstem defence areas with a synaptic excitant in the rat. *Journal of Physiology*, 345, 134 p.

HILTON, S. M., REDFERN, W. S. (1986). A search for brain stem all groups integrating the defence reaction in the rat. *Journal of Physiology*, **378**, 213-228.

HILTON, S. M., SPYER, K. M. (1971). Participation of the anterior hypothalamus in the baroreceptor reflex. *Journal of Physiology*, 218, 271-293.

HILTON, S. M., SPYER, K. M., TIMMS, R. J. (1979). The origin of the hind vasodilatation evoked by stimulation of the motor cortex in the cat. *Journal of Physiology*, **287**, 545-557.

HILTON, S. M., ZBROZYNA, A. W. (1963). Amygdaloid region for defence reactions and its efferent pathway to the brain stem. *Journal of Physiology*, **165**, 160-173.

HINSEY, J. C., RANSON, S. W., MCNATTIN, R. F. (1930). The role of the hypothalamus and mesencephalon in locomotion. Archives of Neurology and Psychiatry, 23, 1-43.

HIRSCH, M. D., HELKE, C. J. (1988). Bulbospinal thyrotropin releasing hormone projections to the intermediolateral cell column: a double immunohistochemical-retrograde tracing study in the rat. *Neuroscience*, **25**, 625-637.

HOBBS, S. F. (1982). Central command during exercise. Parallel activation of the cardiovascular and motor systems by descending command signals. In O. A. Smith, R. A. Galosy and S. M. Weiss (Eds.), *Circulation, Neurobiology and Behaviour*. Elsevier, Amsterdam, pp. 217-231.

HOFF, E. C., GREEN, H. D. (1936). Cardiovascular reactions induced by electrical stimulation of the cerebral cortex. American Journal of Physiology, 117, 411-422.

HOFF, E. C., KELL, J. F., CARROLL, M. N. (1963). Effects of cortical stimulation and lesions on cardiovascular function. *Physiological Reviews*, **43**, 68-114.

HOKFELT, T., LJUNGDAHL, A., STEINBUSCH, H., VERHOFSTAD. A., NILSSON, G., BRODIN, E., PERNOW, B., GOLDSTEIN, M. (1978). Immunohistochemical evidence of substance P-like immunoreactivity in some 5-hydroxytyptamine-containing neurons in the rat central nervous system. *Neuroscience*, **3**, 517-538.

HOLDSTOCK, T. L., SCHWARTZBAUM, J. S. (1965). Classical conditioning of heart rate and galvanic skin response in the rat. *Psychophysiology*, **2**, 23-38.

HOLETS, V., ELDE, R. (1982). The differential distribution and relationship of serotoninergic and peptidergic fibres to sympathoadrenal neurons in the intermediolateral cell column of the rat: a combined retrograde axonal transport and immunofluorescence study. *Neuroscience*, 7, 1155-1174.

HOLETS, V., ELDE, R. (1983). Sympathoadrenal preganglionic neurons: their distribution and relationship to chemically-coded fibers in the kitten intermediolateral cell column. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 7, 149-163.

HOLLOWAY, F. A., PARSONS, O. A. (1969). Unilateral brain damage and bilateral skin conductance levels in humans. *Psychoplysiology*, 6, 138-148.

HOLSTEGE, G. (1987). Some anatomical observations on the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord: an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, **260**, 98-126

HOLSTEGE, G. (1991). Descending motor pathways and the spinal motor system: limbic and nonlimbic components. In G. Holstege (Ed.), *Progress in Brain Research*, vol. 87. Elsevier, Amsterdam, pp. 307-421.

HOLSTEGE, G. (1992). The emotional motor system. European Journal of Morphology, 30, 67-79.

HOLSTEGE, G., KUYPERS, H. G. J. M. (1982). The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in the cat. A labeled amino acid tracing study. In H. G. J. M. Kuypers and G. F. Martin (Eds.), *Progress in Brain Research*, vol. 57. Elsevier, Amsterdam, pp. 145-175.

HOLSTEGE, G., KUYPERS, H. G. J. M. (1987). Brainstem projections to spinal motoneurons: an update. *Neuroscience*, 23, 809-821.

HONGO, T., RYALL, R. W. (1966). Electrophysiological and microelectrophoretic studies on sympathetic preganglionic neurones in the spinal cat. Acta Physiologica Scandinavica, 68, 96-104.

HOPKINS, D. A., HOLSTEGE, G. (1978). Amygdaloid projections to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Experimental Brain Research*, **32**, 529-547.

HOSOYA, Y., SUGIURA, Y., OKADO, N., LOEWY, A. D., KOHNO, K. (1991). Descending input from the hypothalamic paraventricular nucleus to sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Experimental Brain Research*, **85**, 10-20.

HOTHERSALL, D., BRENER, J. (1969). Operant conditioning of changes in heart rate in curarized rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **68**, 338-342.

HOWARD, J. L., OBRIST, P. A., GAEBELEIN, C. J., GALOSY, R. A. (1974). Multiple somatic measures and heart rate during classical aversive conditioning in the cat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87, 228-236.

HOWARD, J. L., SHANKS, E. M. (1975). Operant conditioning of heart rate: somatic correlates. *Psychophysiology*, **12**, 445-456.

HOWELL, W. H., AUSTIN, M. F. (1900). The effect of stimulated various portions of the cortex cerebri, caudate nucleus and dura mater upon blood pressure. *American Journal of Physiology*, 3, 22-23.

HSU, S., HWANG, K., CHU, H. N. (1942). A study of the cardiovascular changes induced by stimulation of the motor cortex in dogs. *American Journal of Physiology*, **137**, 468-472.

HUANG, M. H., EBEY, J., WOLF, S. (1989). Manipulating the QT interval of the ECG by cognitive effort. *Pavlovian Journal of Biological Science*, 24, 102-108.

HUGDAHL, K. (1984). Hemispheric asymmetry and bilateral electrodermal recordings: a review of evidence. *Psychophysiology*, **21**, 371-393.

HUGDAHL, K. (1988). Bilateral electrodermal asymmetry: past hopes and future prospects. International Journal of Neuroscience, 39 33-44.

HUGDAHL, K., BROBECK, C. G. (1986). Hemispheric asymmetry and human electrodermal conditioning. The dichotic extinction paradigm. *Psychophysiology*, 23, 491-499.

HUGDAHL, K., FRANSON, M., ANDERSON, B., WALLBEDO, G. (1983). Heart rate responses (HRR) to lateralized visual stimuli. *Pavlovian Journal of Biological Science*, **18**, 186-198.

HUGDAHL, K., JOHNSEN, B. H. (1993). Brain asymmetry and autonomic conditioning: skin conductance responses. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles and J. Gruzelier (Eds.), *Progress in Electrodermal Research*. Plenum Press, New York, pp. 271-287.

HUGELIN, A., BONVALLET, M. (1957). Etude expérimentale des interrelations réticulocorticales. Proposition d'une théorie de l'asservissement réticulaire à un système diffus cortical. *Journal de Physiologie*, **49**, 1201-1223.

HURLEY-GIUS, K. M., NEAFSEY, E. J. (1986). The medial frontal cortex and gastric motility: microstimulation results and their possible significance for the overall pattern of organization of rat frontal and parietal cortex. *Brain Research*, **365**, 241-248.

ILLERT, M., LUNDBERG, A., PADEL, Y., TANAKA, R. (1975). Convergence on propriospinal neurones which may mediate disynaptic corticospinal excitation to forelimb motoneurones in the cat. *Brain Research*, **93**, 530-534.

ILLERT, M, LUNDBERG, A., TANAKA, R. (1977). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. *Experimental Brain Research*, **29**, 323-346.

IPECKCHIAN, N. M., BAKLAVADJIAN, O. G. (1988). Projections of the areas 5 and 7 to the subdivisions of the cat sensorimotor cortex. *Neurofiziologia*, 20, 319-326

ISABEL, G., BACKMAN, S. B., HENRY, J. L. (1983). A simple device for use in the collision test: an amplitude discriminator with variable disable interval to deliver a single stimulus following a sponaneous spike. *Journal of Electrophysiological Techniques*, **10**, 179-187. ISAMAT, F. (1961). Galvanic skin response from stimulation of limbic cortex. Journal of Neurophysiology, 24, 176-181.

ITO, K., SATO, A., SHIMAMURA, K., SWENSON, R. S. (1984). Convergence of noxious and non-noxious cutaneous afferents and baroreceptor afferents onto single adrenal sympathetic neurons in anesthetized rats. *Neuroscience Research*, 1, 105-116.

ITO, T., HEY, J. A., KOSS, M. C. (1988). Studies on the mechanism of prazosin induced sympathoinhibition. *Journal of Pharmacology*, **158**, 225-231.

IWATA, J., CHIDA, K., LEDOUX, J. E. (1987). Cardiovascular responses elicited by stimulation of neurons in the central amygdaloid nucleus in awake but not anesthetized rats resemble conditioned emotional responses. *Brain Research*, **418**, 183-188.

JACKSON, J. H. (1869). On the anatomical and physiological localization of movements in the brain. In J. Taylor (Ed.), Selected writings of John Hughlings Jackson. Hodder & Stoughton, London, pp. 37-76.

JANE, J. A., YASHON, D., DEMYER, W., BUEY, P. C. (1967). The contribution of the precentral gyrus to the pyramidal tract of man. *Journal of Neurosurgery*, **26**, 244-248.

JÄNIG, W. (1985). Organization of the lumbar sympathetic output to skeletal muscle and skin of the cat hindlimb and tail. *Review of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, **102**, 119-213.

JÄNIG, W. (1986). Spinal cord integration of visceral sensory and sympathetic nervous system reflexes. In F. Cervero and J. F. B. Morrison (Eds.), *Visceral Sensation: Progress in Brain Research*, Vol. 67. Elsevier, Amsterdam, pp. 255-277.

JÄNIG, W. (1988). Pre- and postganglionic vasoconstrictor neurons: differenciation, types and discharge properties. Annual Review of Physiology, 50, 525-539.

JÄNIG, W. (1990). Functions of the sympathetic innervation of the skin. In A. D. Loewy and K. M. Spyer (Eds.), *Central regulation of autonomic functions*. Oxford University Press, New York, pp. 334-348.

JÄNIG, W. (1991). Central and peripheral organization of sympathetic systems. Journal of the Autonomic Nervous System, 33, 43.

JÄNIG, W., KRAUSPE, R., WIEDERSATZ, G. (1982). Transmission of impulses from pre- to postganglionic vaso-constrictor and sudomotor neurons. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 6, 95-100.

JÄNIG, W., KÜMMEL, H., (1977). Functional discrimination of postganglionic neurons to the cat's hindpaw with respect to the skin potentials recorded from the hairless skin. *Pflügers Archiv*, **371**, 217-225.

JÄNIG, W., KÜMMEL, H. (1981). Organization of the sympathetic innervation supplying the hairless skin of the cat's paw. Journal of the Autonomic Nervous System, 3, 215-230.

JÄNIG, W., McLACHLAN, E.M. (1992). Specialized functional pathways are the building blocks of the autonomic nervous system. Journal of the Autonomic Nervous System, **41**, 3-14.

JÄNIG, W., SCHMIDT, R.F. (1970). Single unit responses in the cevical sympathetic trunk upon somatic nerve stimulation. *Pflügers Archiv*, **314**, 199-216.

JÄNIG, W., SUNDLÖF, G., WALLIN, B.G. (1983). Discharge patterns of sympathetic neurons supplying skeletal muscle and skin in man and cat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 7, 239-256.

JÄNIG, W., SZULCZYK, P. (1980). Functional properties of lumbar preganglionic neurones. Brain Research, 186, 115-131.

JÄNIG, W., SZULCZYK, P. (1981). The organization of lumbar preganglionic neurons. Journal of the Autonomic Nervous System, 3, 177-191.

JANKOWSKA, E. (1978). Some problems of projections and actions of cortico- and rubro-spinal fibres. *Journal of Physiology*, 74, 209-214.

JENNINGS, R., VAN DER MOLEN, M., SOMSEN, R.J.M., TEREZIS, C. (1990). On the shift from anticipatory heart rate deceleration to acceleratory recovery: revisiting the role of response factors. *Psychophysiology*, 27, 385-395.

JOHANSSON, J.E. (1895). Ueber die Einwirkung der Muskeltätigkeit auf die Atmung und die Herztätigkeit. Skandinavisches Archiv für Physiologie, 5,20-66. Cité par Timms (1977).

JOHANSSON, O., HOKFELT, T., PERNOW, B., JEFFCOATE, S. L., WHITE, N., STEINBUSCH, W. M., VERHOFSTAD, A. A. J., EMSON, P. C., SPINDEL, E. (1981). Immunohistochemical support for three putative transmitters in one neurone: coexistence of 5-hydroxytryptamine. substance P- and thyrotropin releasing hormone-like immunoreactivity in medullary neurons projecting to the spinal cord. *Neuroscience*, 6, 1857-1881.

JOHNSON, L.C., LUBIN, A. (1966). Spontaneous electrodermal activity during sleeping and waking. *Psychophysiology*, **3**, 8-17.

JONES, G. E., JOHNSON, H. J. (1980). Physiological responding during self-generated imagery of contractually complete stimuli. *Psychophysiology*, **15**, 439-446.

JORDAN, L. M., FREDERICKSON, R. C. A., PHILLIS, J. W., LAKE, N. (1972). Microelectrophoresis of 5-hydroxytryptamine: a clarification of its action on cerebral cortical neurons. *Brain Research*, 40, 552-558.

JUNG, C. G. (1907). On psychophysical relations of the associate experiment. Journal of the Abnormal Psychology, 7, 247-255.

KAADA, B. R. (1951). Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of "rhinencephalic" and other structures in primates, cat and dog. *Acta Physiologica Scandinavica*, Suppl. 83, 1-285.

KAADA, B.R. (1960). Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal pole cortex. In J. Field (Ed.), *Handbook of Physiology*, section 1, vol. 2. American Physiological Society, Washington D. C., pp. 1345-1372.

KABAT, H., MAGOUN, H. W., RANSON, S. W. (1935). Electrical stimulation of points in the forebrain and midbrain: The resultant alteration in blood pressure. Archives of Neurology and Psychiatry, 34, 931-955.

KADZIELAWA, K. (1983). Antagonism of the excitatory effects of 5-hydroxytryptamine on sympathetic preganglionic neurones and neurones activated by visceral afferents. *Neuropharmacology*, **22**, 19-27.

KARPLUS, J. P., KREIDL, A. (1909). Gehirn und Sympathikus. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, 129, 138-144. Cité par Wang, 1964.

KATKIN, E. S., MURRAY, E. N. (1968). Instrumental conditioning of autonomically mediated behavior. *Psychological Bulletin*, **70**, 52-68.

KATSUMI, M., (1955). Experimental study on the central mechanism of psychogalvanic skin response. I. Relation between psychogalvanic response and hypothalamus. *Medical Journal of Osaka University*, **6**, 649-668.

KEIZER, K., KUYPERS, H. G. J. M. (1984). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to lower brainstem reticular formation in the cat. *Experimental Brain Research*, 54, 107-120.

KEIZER, K., KUYPERS, H. G. J. M. (1989). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (Macaca fascicularis). *Experimental Brain Research*, 74, 311-318.

KEIZER, K., KUYPERS, H. G. J. M., RONDAY, H. K. (1987). Branching cortical neurons in cat which project to the colliculi and to the pons: a retrograde fluorescent double-labeling study. *Experimental Brain Research*, **67**, 1-15

KENNARD, M. (1945). Focal autonomic representation in the cortex and its relation to sham rage. *Journal of Neuropathology*, **4**, 295-304.

KESSE, W. K., PARKER, T. L., COUPLAND, R. E. (1988). The innervation of the adrenal gland. 1. The source of pre- and postganglionic nerve fibres to the rat adrenal gland. *Journal of Anatomy*, 157, 33-41.

KIMBLE, D. P. (1961). Hilgard and Marquis' Conditioning and Learning. Appleton Century Crofts, New York.

KIMBLE, D. P., BAGSHAW, M. H., PRIBRAM, K. H. (1965). The GSR of monkeys during orienting and habituation after selective partial ablations of the cingulate and frontal cortex. *Neuropsychologia*, **3**, 121-128.

KIMMEL, H. D., BRENNAN, A. F., McLEOD, D. C., RAICH, M. S., SCHONFELD, L. I. (1979). Instrumental electrodermal conditioning in the monkey: acquisition and long term retention. *Animal Learning and Behavior*, **7**, 447-451.

KIMMEL, H. D., DAVIDOV, W. (1967). Classical GSR conditioning with concomitant EMG measurement. Journal of Experimental Psychology, 74, 67-72.

KIMMEL, H. D., HILL, F. A. (1960). Operant conditioning of the GSR. Psychological Report, 7, 555-562.

KOIZUMI, K., KOLLAI, M. (1981). Control of reciprocal and non-reciprocal action of vagal and sympathetic efferents. Study of centrally induced reactions. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **3**, 483-501.

KOIZUMI, K., SELLER, H., KAUFMAN, A., BROOKS, C. M. (1971). Pattern of sympathetic discharges and their relation to baroreceptor and respiratory activities. *Brain Research*, 24, 281-294.

KOLLAI, M., KOIZUMI, K. (1989). Cardiac vagal and sympathetic nerve responses to baroreceptor stimulation in the anesthetized dog. *European Journal of Physiology*, **413**, 365-371.

KONDO, H., KURAMOTO, H., WAINER, B. H., YANAIHARA, N. (1985). Evidence for the coexistence of acetylcholine and enkephalin in sympathetic pregranglionic neurons of rats. *Brain Research*, 335, 309-314.

KOOY van der, D., KODA, L. Y., McGINTY, J. F., GERFEN, C. R., BLOOM, F. E. (1984). The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *Journal of Comparative Neurology*, **224**, 1-24.

KOOY van der, D., McGINTY, J. F., KODA, L. Y., GERFEN, C. R., BLOOM, F. E. (1982). Visceral cortex: A direct connection from prefrontal cortex to the solitary nucleus. *Neuroscience Letters*, **33**, 123-127.

KOSS, M. C., HEY, J. A. (1988). Clonidine inhibits electrodermal responses by an action on the spinal cord. *European Journal of Pharmacology*, **148**, 397-403.

KOSS, M. C, KAWARI, M., ITO, T. (1991). Neural activation of alpha-2 adrenoceptors in cat cutaneous vasculature. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **256**, 1126-1131.

KOSTYUK, P. G., VASILENKO, D. A. (1978). Propriospinal neurones as a relay system for transmission of cortico-spinal influences. *Journal de Physiologie*, **74**, 247-250.

KRANTZ, D. S., MANUCK, S. B. (1984). Acute psychophysiologic reactivity and risk of cardiovascular disease: a review and methodologic critique. *Psychological Bulletin*, 96, 435-464.

KROGH, A., LINDHARD, J., (1913). The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *Journal of Physiology*, **47**, 112-136. Cité par Rowell (1980).

KRUKOFF, T. L., CIRIELLO. J., CALARESU. F. R. (1985a). Segmental distribution of peptidelike immunoreactivity in cell bodies of the thoracolumbar sympathetic nuclei of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, **240**, 90-102.

KRUKOFF, T. L., CIRIELLO, J., CALARESU, F. R. (1985b). Segmental distribution of peptideand 5-HT-like immunoreactivity in nerve terminals and fibres of the thoracolumbar sympathetic nuclei of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, **240**, 103-116.

KRUKOFF, T. L, FERNANDEZ, M. C., VINCENT, D. H. (1990). Effects of neonatal sympathectomy with 6-hydroxydopamine or guanethidine on survival of neurons in the intermediolateral cell column of rat spinal cord. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **31**, 119-126.

KUO, D. C., YANG, G. C. H., YAMASAKI, D. S., KRAUTHAMER, G. M. (1982). A wide field electron microscopic analysis of the fiber constituants of the major splanchnic nerve in cat. *Journal of Comparative Neurology*, **210**, 49-58.

KUO, J. S., WANG, S. D., CHAI, C. Y. (1984). Dorsal motor/solitary area as a final common neural mechanism from inferior olivary and gigantocellular reticular nuclei and baro-receptor reflex. *Abstracts of the XIX th International Congress of Neurovegetative Research*, Berlin, p. 109. Cité par Benachouba (1990).

KUYPERS, H. G. J. M. (1958). An anatomical analysis of cortico-bulbar connexions to the pons and lower brain stem in the cat. *Journal of Anatomy*, **92**, 198-218.

KUYPERS, H. G. J. M. (1981). Anatomy of the descending pathways. In J. M. Brookhart, V. B. Mountcastle, V. B. Brooks and S. R. Geiger (Eds.), *Handbook of Physiology, section 1: The Nervous System, vol. II: Motor control.* Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 597-666.

KUYPERS, H. G. J. M. (1987). Some aspects of the organisation of the output of the motor cortex. *Ciba Foundation Symposium*, **132**, 63-82.

KUYPERS, H. G. J. M., MAISKY, V. A. (1975). Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase from spinal cord to brainstem cell groups in the cat. *Neuroscience Letters*, 1, 9-14.

LACEY, J. I. (1959). Psychophysiological approaches to the evaluation of psychotherapeutic process and outcome. In E. A. Rubinstein and M. B. Parloff (Eds.), *Research in psychotherapy*. American Psychological Association, Washington D.C., pp. 179-208.

LACEY, J. I., LACEY, B. C. (1970). Some autonomic-central nervous system inter-relationship. In P. Black (Ed.), *Physiological Correlates of Emotion*. Academic Press, New York, pp. 205-227.

LACROIX, J. M., COMPER, P. (1979). Lateralization in the electrodermal system as a function of cognitive hemispheric manipulations. *Psychophysiology*, **16**, 116-129.

LADER, M. H., MONTAGU, J. D. (1962). The psycho-galvanic reflex: a pharmacological study of the peripheral mechanism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **25**, 126-133.

LADPLI, R. (1962). Galvanic skin reactions of chronic cats. American Journal of Physiological Medecine and Rehabilitation, 41, 15-22

LANDAU, W.M. (1953). Autonomic response mediated via the corticospinal tract. Journal of Neurophysiology, 16, 299-312.

LANDIS, C. (1932). Electrical phenomena of the skin (galvanic skin response). *Psychological Bulletin*, 29, 693-752.

LANG, A. H., TUOVINEN, T., VALLEALA, P. (1964). Amygdaloid afterdischarge and galvanic skin response. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **16**, 366-374.

LANGLEY, J. N. (1891). On the course and connections of the secretory fibers supplying the sweat glands of the feet of the cat. *Journal of Physiology*, **12**, 347-374.

LANGLEY, J. N. (1922). The secretion of sweat. Part I. Journal of Physiology, 56, 110-119.

LANGWORTHY, O. R., RICHTER, C. P. (1930). The influence of efferent cerebral pathways upon the sympathetic nervous system. *Brain*, 53, 178-193.

LARSEN, P. B., SCHNEIDERMAN, N., DeCARLO P., PASIN, R. (1986). Physiological Bases of Cardiovascular Psychophysiology. In M. G. H. Coles, E. Donchin and S. W. Porges (Eds.), *Psychophysiology: systems, processes and applications*. Guilford Press, New York, pp. 122-165.

LASKEY, W., POLOSA, C. (1988). Characteristics of the sympathetic preganglionic neuron and its synaptic input. *Progress in Neurobiology*, **31**:47-84.

LAURSEN, A. H., WIESENDANGER, M. (1966). Pyramidal effect on alpha and gamma motoneurons. Acta Physiologica Scandinavica, 67, 165-172

LAZARUS, R., McCLEARY, R. A. (1951). Autonomic discrimination without awareness: a study of subception. *Psychological Review*, 58, 113-122.

LEBEDEV, V. P. (1971). Properties of axons of sympathetic preganglionic neurons of the lower thoracic spinal cord. *Fiziologicheskii Zhurnal SSSR*, 57, 167-1655.

LEE, G. P., ARENA, J. G., MEADOR, K. J., SMITH, J. R., LORING, D. W., FLANIGAN, H. F. (1988). Changes in autonomic responsiveness following amygdalectomy in humans. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, **1**, 119-130.

LE GROS CLARK, W. E., MEYER, M. (1950). Anatomic relationships between the cerebral cortex and the hypothalamus. *British Medical Bulletin*, 6, 341-345. Cité par Timms (1977).

LEVY, M. N. (1984). Cardiac sympathetic-parasympathetic interactions. Federation Proceedings, 43, 2598-2602.

LEVY, M. N., MARTIN, P. J. (1979). Neural control of the heart. In R. M. Berne (Ed.), Handbook of physiology, section 2: The cardiovascular system, vol. I: The heart. Waverly Press, Baltimore, pp. 581-620.

LEY, R. G., BRYDEN, M. P. (1979). Hemispheric differences in recognizing faces and emotions. Brain and Language, 7, 127-138.

LI, X.-G., FLORENCE, S. L., KAAS, J. H. (1990). Areal distributions of cortical neurons projecting to different levels of the caudal brain stem and spinal cord in rats. *Somatosensory and Motor Research*, 7, 315-335

LIN, A. M. Y., PAN, C. M., LIN, Y. F., KUO, J. S., CHAN, S. H. H., CHY, C. Y. (1987). A cardioinhibitory area in the midbrain central tegmental field of cats. *Brain Research Bulletin*, 18, 699-707.

LINDEN, R. J., NORMAN, J. (1969). The effect of acidaemia on the response to stimulation of the autonomic nerves to the heart. *Journal of Physiology*, 200, 51-57.

LINDGREN, P., ROSEN, A., STRANDBERG, P., UVNAS, B. (1956). The sympathetic vasodilator outflow - A corticospinal autonomic pathway. *Journal of Comparative Neurology*, **105**, 95-109.

LINDGREN, P., ROSEN, A., UVNAS, B. (1959). The release of catechols from the adrenal medulla on activation of the bulbar part of the sympathetic vasodilator outflow in cats. *Acta Physiologica Scandinavica*, **47**, 233-242.

LINDGREN, P., UVNAS, B. (1953). Activation of sympathetic vasodilator and vasoconstrictor neurons by electric stimulation in the medulla of the dog and cat. *Circulation Research*, 1, 479-485.

LINDSLEY, D. B. (1951). Emotion. In S. S. Stevens (Ed.), Handbook of Experimental Psychology. John Wiley, New York, pp. 473-517.

LIST, C. F., PEET, M. M. (1939). Sweat secretion in man: V. Disturbances of sweat secretion with lesions of the pons, medulla and cervical portion of the cord. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 24, 1093-1114.

LOEWY, A. D. (1990). Central autonomic pathways. In A. D. Loewy and K. M. Spyer (Eds.), *Central Regulation and Autonomic Functions*. Oxford University Press, New York, pp. 88-103.

LOEWY, A. D., McKELLAR, S. (1981). Serotonergic projections from the ventral medulla to the intermediolateral cell column in the rat. *Brain Research*, **211**, 146-152.

LOEWY, A. D., NEIL, J. J. (1981). The role of descending monoaminergic systems in the central control of blood pressure. *Federation Proceedings*, **40**, 2778-2785.

LOEWY, A. D., SAWYER, W. B. (1982). Substance P antagonist inhibits vasomotor responses elicited from ventral medulla in rat. *Brain Research*, **245**, 379-383.

LOEWY, A. D., SPYER, K. M. (1990). Vagal preganglionic neurons. In A. D. Loewy and K. M. Spyer (Eds.), *Central regulation of autonomic functions*. Oxford University Press, New York, pp. 68-87.

LOFVING, B. (1961). Cardiovascular adjustments induced from the rostral cingulate gyrus. Acta Physiologica Scandinavica, Suppl. 184, 1-82.

LORENZ, R. G., SAPER, C. B., WONG, D. L., CIANARELLO, R. D., LOEWY, A. D. (1985). Colocalization of substance P- and phenylethanolamine N-methyltransferase like immunoreactivity in neurons of ventrolateral medulla that project to the spinal cord: potential role in control of vasomotor tone. *Neuroscience Letters*, 55, 255-260.

LUITEN, P. G. M., HORST, G. J., KARST, H., STEFFENS, A. B. (1985). The course of paraventricular hypothalamic efferents to autonomic structures in medulla and spinal cord. *Brain Research*, **329**, 374-378.

LUND, A. (1947). Significance of the cortical vasomotor centres for the circulation. Acta Psychiatrica Scandinavica, 22, 41-45.

LURIA, A. R. (1966). Higher cortical functions in man. Basic Books, New York.

LURIA, A. R., HOMSKAYA, E. D. (1970). Frontal lobe and the regulation of arousal processes. In D. Mostofsky (Ed.), Attention: Contemporary Theory and Research. Appleton Century Crofts, New York.

MA, R. C., DUN, N. J. (1986). Excitation of lateral horn neurons of the neonatal rat spinal cord by 5-hydroxytryptamine. *Developmental Brain Research*, **24**, 89-98.

MACCHI, G. (1989). Anatomical substrate of emotional reactions. In F. Boller and J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology*, Vol. 3. Elsevier, Amsterdam, pp. 283-303.

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

MAGOUN, H. W., RHINES, R. (1946). An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. Journal of Neurophysiology, 9, 165-171.

MAGOUN, H. W., RANSON, S. W., HETHERINGTON, A. (1938). Descending-connections from the hypothalamus. Archives of Neurology and Psychiatry, 39, 1127-1149.

MALMO, R. B. (1963). On central and autonomic nervous system mechanisms in conditioning, learning, and performance. *Canadian Journal of Psychology*, 17, 1-35.

MANABE, N., FOLDS, F. F., GOLDINER, P. L., VIZI, E. S. (1991). Presynaptic interaction between vagal and sympathetic innervation in the heart: modulation of acetylcholine and noradrenaline release. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **32**, 233-242.

MANDEL, A. J., BACH, L. M. N. (1957). Failure of bulbar inhibitory reticular formation to affect somatic reflex activity in the unanesthetized cat. *American Journal of Physiology*, **190**, 330-332.

MANNARD, A., POLOSA, C. (1973). Analysis of background firing of single sympathetic preganglionic neurons of cat cervical nerve. *Journal of Neurophysiology*, **35**, 398-408.

MÄNTYSAARI, M. J., ANTILA, K. J., PELTONEN, T. E. (1988). Circulatory effects of anticipation in a light isometric handgrip test. *Psychophysiology*, 25, 179-184.

MANUCK, S. B. (1976). The voluntary control of heart rate under differential somatic restraint. *Biofeedback Self Regulation*, 1, 273-284.

MARSON, L., LOEWY, A. D. (1985). Topographical organisation of substance P and monoamine cells in the ventral medulla of the cat. Journal of the Autonomic Nervous System, 14, 271-285.

MASSION, J., DUFOSSE, M. (1988). Coordination between posture and movement: why and how? N.I.P.S., 3, 88-93. Cité par Requin et al. (1991).

MATSUI, H. (1965). Effect of myelencephalic stimulation on the secretion of noradrenaline and adrenaline on the adrenal gland in the cat. *Tohuku Journal of Experimental Medicine*, **87**, 332-337.

MATSUSHITA, M. (1969). Some aspects of the interneuronal connections in cat's spinal gray matter. Journal of Comparative Neurology, 136, 57-80.

MATSUSHITA, M., IKEDA, M., HOSOYA, Y. (1979). The location of spinal neurons with long descending axons (long descending propriospinal tract neurons) in the cat: a study with the horseradish peroxidase technique. *Journal of Comparative Neurology*, **184**, 63-80.

MATSUYMA, K., OHTA, Y., MORI, S. (1988). Ascending and descending projections of the nucleus reticularis gigantocellularis in the cat demonstrated by the anterograde neural tracer, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). Brain Research, **460**, 124-141.

MAULSBY, R. L., EDELBERG, R. (1960). The interrelationship between the galvanic skin response. Basal resistance and temperature. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 53, 475-479.

MAY, J. R. (1977). Psychophysiology of self regulated phobic thoughts. *Behavior Therapy*, 8, 150-159.

McALLEN, R. M. (1986). Action and specificity of ventral medullary vasopressor neurons in the cat. *Neuroscience*, 18, 51-59.

MCALLEN, R. C., MAY, C. N. (1990). The conduction velocity of the descending spinal pathway to the renal sympathetic nerve in the cat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **30**, 139-142.

McCALL, R. B. (1983). Serotonergic excitation of sympathetic preganglionic neurons. A microiontophoretic study. Brain Research, 289, 121-127.

McCALL, R. B. (1984). Evidence for a serotonergically mediated sympatho-excitatory response to stimulation of medullary raphe nuclei. *Brain Research*, **311**, 131-139.

McCALL, R. B. (1988). Effects of putative neurotransmitters on sympathetic preganglionic neurons. *Annual Review of Physiology*, **50**, 553-564.

McCALL, R. B., CLEMENT, M. E. (1989). Identification of serotonergic and sympathetic neurons in medullary raphe nuclei. *Brain Research*, **477**, 172-182.

McLACHLAN, E. M., HIRST, G. D. S. (1980). Some properties of preganglionic neurons in upper thoracic spinal cord of the cat. *Journal of Neurophysiology*, **43**, 1251-1265.

McLACHLAN, E. M., MECKLER, R. I. (1989). Characteristics of synaptic input to three classes of sympathetic neurone in the coeliac ganglion of the guinea pig. *Journal of Physiology*, **415**, 109-129.

MEESSEN, H., OLSZEWSKI, J. (1949). A cytoarchitectonic atlas of the rhombencephalon of the rabbit. S. Karger, Basel.

METTLER, F. A. (1935). Corticifugal fiber connexions of the cortex of Macaca mulatta. The frontal region. Journal of Comparative Neurology, 62, 509-542.

MILLER, M. W. (1987). The origin of corticospinal projections in rat. Experimental Brain Research, 67, 339-351

MILLER, N. E. (1969). Learning of visceral and glandular responses. Science, 613, 434-445.

MILLER, N. E., BANUAZIZI, A. (1968). Instrumental learning by curarized rats of a specific visceral response, intestinal or cardiac. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 65, 1-7.

MILLER, N. E., CARMONA, A. (1967). Modification of a visceral response, salivation in thirsty dogs, by instrumental training with water reward. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **63**, 1-6.

MILLER, N.E., DWORKIN, B.R. (1974). Visceral learning: recent difficulties with curarized rats and significant problems for human research. In P. A. Obrist, A. H. Black, J. Brener and L. V. DiCara (Eds.), *Cardiovascular Psychophysiology*. Chicago, Aldine, pp. 312-331.

MILLER, S., KONORSKI, J. (1937). On two types of conditioned reflex. Journal of General Psychology, 16, 264-272.

MIOSSEC, Y., CATTEAU, M.C., FREIXA I BAQUE, E., ROY, J. C. (1985). Methodological problems in bilateral electrodermal research. International Journal of Psychophysiology, 2, 247-256.

MIOSSEC, Y., CATTEAU, M.C., FREIXA I BAQUE, E., SEQUEIRA-MARTINHO, H. (1986). Activité électrodermale bilatérale et asymétrie hémisphérique chez les malades psychiatriques. *Psychologie Médicale*, **18**, 1227-1230.

MITCHELL, J. H., PAYNE, F. C., SCHIBYE, B., SALTIN, B. (1981). Responses of arterial blood pressure to static exercise in relation to muscle mass, force development, and electromyographic activity. *Circulation Research*, **48**, Suppl.1, 70-75.

MIZUNO, N., TAKASHI, O., SATODA, T., MATSUSHIMA, R. (1985). Amygdalospinal projections in the macaque monkey. *Neuroscience Letters*, **53**, 327-330.

MOLENAAR, I., RUSTIONI, A., KUYPERS, H. G. J. M. (1974). The location of cells of origin of the fibers in the ventral and the lateral funiculus of the cat's lumbo-sacral cord. *Brain Research*, **78**, 239-259.

MORGAN, C., de GROAT, W.C., NADELHAFT, I. (1986). The spinal distribution of sympathetic preganglionic and visceral primary afferent neurons that send axons into the hypogastric nerves of the cat. Journal of Comparative Neurology, 243, 23-40.

MORIN, G., CORRIOL, J., ZWIRN, P. (1960). Sur la distribution périphérique des fibres vasomotrices "pyramidales". Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 153, 800-802.

MORIN, G., ZWIRN, P. (1953). La voie pyramidale intervient-elle dans les hypotensions artérielles obtenues par stimulation du cortex moteur chez le chien narcosé? *Journal de Physiologie*, **45**, 199-201.

MORUZZI, G., MAGOUN, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and the activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1, 455-473.

MOWRER, O. H. (1938). Preparatory set: a determinant in motivation and learning. *Psychological Review*, **45**, 61-91.

MURRAY, E. A., COULTER J. D., (1981). Organization of corticospinal neurons in the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, **195**, 339-365.

MYSLOBODSKY, M. S., HORESH, N. (1978). Bilateral electrodermal activity in depressive patients. *Biological Psychology*, 6, 111-120.

MYSLOBODSKY, M. S., RATTOCK, J. (1977). Bilateral electrodermal activity in waking man. Acta Psychologica, 41, 273-282.

NADELHAFT, I., McKENNA, K. E. (1987). Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. Journal of Comparative Neurology, 256, 308-315.

NAITOH, P. (1972). The effect of alcohol on the autonomic nervous system of humans: psychophysiological approach. Vol. 2, Physiology and Behavior. Plenum Press, New York. Cité par Raine et Lencz (1993).

NATHAN, P. W., SMITH, M. (1987). The location of descending fibres to sympathetic preganglionic vasomotor and sudomotor neurons in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **50**, 1253-1262.

NAVETEUR, J., SEQUEIRA-MARTINHO, H. (1990). Reliability of bilateral differences in electrodermal activity. *Biological Psychology*, **31**, 47-56.

NEAFSEY, E. (1990). Prefrontal cortical control of the autonomic nervous system: anatomical and physiological observations. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. A. Corner and M. G. P. Feenstra (Eds.), *Progress in Brain Research*, vol. 85. Elsevier, Amsterdam, pp. 147-166.

NEIL, J. J., LOEWY, A. D. (1982). Decreases in blood pressure in response to L-glutamate microinjections in the A_5 catecholamine cell groups. *Brain Research*, 241, 271-278.

NEUMAN, E., BLANTON, R. (1970). The early history of electrodermal research. *Psychophysiology*, **6**, 453-475.

NEUMAYR, R. J., HARE, B. S., FRANZ, D. N. (1974). Evidence for bulbospinal control of sympathetic preganglionic neurones by monoaminergic pathways. *Life Sciences*, 14, 793-806.

NIEOULLON, A., RISPAL-PADEL, L. (1976). Somatotopic localization in cat motor cortex. Brain Research, 105, 405-422.

NIEUWENHUYS, R., VOOGD, J., VAN HUIJZEN, C. (1988). The human central nervous sytem. Springer-Verlag, Berlin.

NUDO, R. J., MASTERTON, R. B. (1990). Descending pathways to the spinal cord, III: Sites of origin of the corticospinal tract. *Journal of Comparative Neurology*, **296**, 559-584

NUMAO, Y., KOSHLYA, N., GILBEY, M. P., SPYER, M. (1987). Central respiratory drive-related activity in sympathetic nerves of the rat: the regional differences. *Neuroscience Letters*, **81**, 279-284.

NYBERG-HANSEN, R. (1965). Sites and mode of termination of reticulo-spinal fibers in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Journal of Comparative Neurology*, **124**, 71-100.

NYBERG-HANSEN, R. (1966). Functional organization of descending supraspinal fibre systems to the spinal cord. Anatomical observations and physiological correlations. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, **39**, 1-48.

NYBERG-HANSEN, R. (1969). Further studies on the origin of the corticospinal fibres in the cat. An experimental study with the Nauta method. *Brain Research*, 16, 39-54.

NYBERG-HANSEN, R., BRODAL, A. (1963). Sites of termination of corticospinal fibers in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Journal of Comparative Neurology*, **120**, 369-391.

OBRIST, P. A. (1963). Skin resistance levels and galvanic skin response: unilateral differences. *Science*, **139**, 227-228.

OBRIST, P. A. (1981). Cardiovascular Psychophysiology. A Perspective. Plenum Press, New York.

OBRIST, P. A., GALOSY, R. A., HOWARD, J. L., LAWLER, J. E., GAEBELEIN, C. J. (1975). Operant conditioning of heart rate: somatic correlates. *Psychophysiology*, **12**, 445-455.

OBRIST, P. A., HOWARD, J. L., LAWLER, J. E., GALOSY, R. A., MEYERS, K. A., GAEBELEIN, C. J. (1974). The cardiac somatic interaction. In P. A. Obrist, A. H. Black, J. Brener and L. V. DiCara (Eds.), *Cardiovascular Psychophysiology*. Aldine, Chicago.

OBRIST, P. A., LIGHT, K. C., LANGER, A. W., GRIGNOLO, A., KOEPKE, J. P. (1982). Behavioral-cardiovascular interaction. In O. A. Smith, R. A. Galosy, S. M. Weiss (Eds.), *Circulation, Neurobiology and Behavior*. Elsevier, Amsterdam, pp. 57-76.

OBRIST, P. A., WEBB, R. A., SUTTERER, J. R. (1969). Heart rate and somatic changes during aversive conditioning and a simple reaction time task. *Psychophysiology*, **5**, 696-723.

OBRIST, P.A., WEBB, R.A., SUTTERER, J.R., HOWARD, J.L. (1970a). The cardiac-somatic relationship: some reformulations. *Psychophysiology*, **6**, 569-587.

OBRIST, P.A., WEBB, R.A., SUTTERER, J.R., HOWARD, J.L. (1970b). Cardiac deceleration and reaction time: an evaluation of two hypotheses. *Psychophysiology*, *6*, 695-706.

OBRIST, P. A., WOOD, D. M., PEREZ-REYES, M. (1965). Heart rate during conditioning in humans: Effects of UCS intensity, vagal blockade and adrenergic block of vasomotor activity. *Journal of Experimental Psychology*, **70**, 32-42.
ÖHMAN, A. (1981). Electrodermal activity and vulnerability to schizophrenia: a review. *Biological Psychology*, **12**, 87-145.

OKIN, P. M., KLIGFIELD, P. (1989). Computer-based implementation of the ST-segment/Heart rate slope. American Journal of Cardiology, 64, 926-930.

OLDFIELD, B. J., McLACHLAN, E. M. (1981). An analysis of sympathetic preganglionic neurons projecting from upper thoracic spinal roots of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, **196**, 329-345.

ORDWAY, G. A., WALDROP, T. G., IWAMOTO, G. A., GENTILE, B. J. (1989). Hypothalamic influences on cardiovascular response of beagles to dynamic exercise. *American Journal of Physiology*, **257**, H1247-H1253.

ORLOV, V. V., SMIRNOV, K. A. (1968). The effect of electrical stimulation of premotor and motor zones of the hemispheres upon the blood flow in skeletal muscle. (Texte en russe). *Fiziologicheskii Zhurnal SSSR*, 54/5, 562-567.

OVERBY, S. E., BJAALIE, J. G., BRODAL, P. (1989). Uneven densities of corticopontine neurons in the somatosensory cortex: a quantitative experimental study in the cat. *Experimental Brain Research*, 77, 653-665.

PADEL, Y., SMITH, A. M., ARMAND, J. (1973). Topography of projections from the motor cortex to rubrospinal units in the cat. *Experimental Brain Research*, 17, 315-332.

PAILLARD, J. (1976). Tonus, postures et mouvements. In C. Kayser (Ed.), *Traité de Physiologie* (tome II). Flammarion, Paris, pp. 521-728.

PARKINSON, D. (1990). Adrenergic receptors in the autonomic nervous system. In A.D. Loewy and K.M. Spyer (Eds.), *Control Regulation of Autonomic Functions*. Oxford University Press, Oxford, pp. 17-27.

PASCOE, J. P., BRADLEY, D. J., SPYER, K. M. (1989). Interactive responses to stimulation of the amygdaloid central nucleus and baroreceptor afferent activation in the rabbit. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 26, 157-167.

PATTON, H. D. (1948). Secretory innervation of the cat's food-pad. Journal of Neurophysiology, 11, 211-227.

PATTON, H. D., AMASSIAN, V. E. (1960). The pyramidal tract. Its excitation and function. In J. Field, H. W. Magoun and V. E. Hall (Eds.), *Handbook of Physiology*, section 1, vol. 2. APS, Washington D. C., pp. 837-863.

PAXINOS, G., WATSON, C. (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Sydney.

PENAZ, J. (1962). Frequence response of the cardiac chronotropic action of the vagus in the rabbit. Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie, **70**, 636-650.

PETERSON, B. W. (1979). Reticulospinal projections to spinal motor nuclei. Annual Review of Physiology, 41, 127-140.

PETERSON, B. W., PITTS, N. G., FUKUSHIMA, K., MACKEL, R. (1978). Reticulospinal excitation and inhibition of neck motoneurons. *Experimental Brain Research*, **32**, 471-489.

PETRAS, J. M. (1967). Cortical, tectal and tegmental fiber connections in the spinal cord of the cat. Brain Research, 6, 275-323.

PETRAS, J. M., FADEN, A. I. (1978). The origin of sympathetic preganglionic neurons in the dog. Brain Research, 144, 353-357.

PETRO, J. K., HOLLANDER, A. P., BOUMAN, L. N. (1970). Instantaneous cardiac acceleration in man induced by a voluntary muscle contraction. *Journal of Applied Physiology*, **29**,794-798.

PILYAVSKY, A. I. (1975). Characteristics of fast and slow cortico-bulbar fibre projections to reticulo-spinal neurones. Brain Research, 85, 49-52.

PILYAVSKY, A. I., GOKIN, A. P. (1978). Investigation of the cortico-reticulo-spinal connections in cats. *Neuroscience*, **3**, 99-103.

PINNEO, L. R. (1961). The effects of induced muscle tension during tracking on level of activation and on performance. *Journal of Experimental Psychology*, **62**, 523-531.

POLLAK, M. H., OBRIST, P. A. (1988). Effects of autonomic blockade on heart rate responses to reaction time and sustained handgrip tasks. *Psychophysiology*, **25**, 689-695.

POLOSA, C. (1968). Spontaneous activity of sympathetic preganglionic neurons. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 46, 887-896.

POLOSA. C., MANNARD. A., LASKEY. W. (1979). Tonic activity of the autonomic nervous system: functions, properties, origins. In C. McBrooks, K. Koizumi and A. Sato (Eds.), *Integrative functions of the autonomic nervous system*. University of Toju Press, Tokyo, pp. 342-354.

POLOSA, C., SCHONDORF, R., LASKEY, W. (1982). Stabilization of the discharge rate of sympathetic preganglioninc neurons. Journal of the Autonomic Nervous System, 5, 45-54.

POLOSA, C., YOSHIMURA, M., NISHI, S. (1988). Electrophysiological properties of sympathetic preganglionic neurons. Annual Review of Physiology, 50, 541-551

POWELL, D. A, HERNANDEZ, L., BUCHANAN, S. L. (1985). Intraseptal scopolamine has differential effects on Pavlovian eye blink and heart rate conditioning. *Behavioral Neuroscience*, **99**, 75-87.

PREISS, G., KIRCHNER, F., POLOSA, C. (1975). Patterning of sympathetic preganglionic neuron firing by the central respiratoy drive. *Brain Research*, **87**, 363-374.

PRIBRAM, K. H., McGUINNESS, D. (1975). Arousal, activation, and effort in the control of attention. *Psychological Review*, **82**, 116-140.

PRICE, J. L., AMARAL, D. G. (1981). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *Journal of Neuroscience*, 1, 1242-1259.

PUIZILLOUT, J. J. (1974). Cycle veille-sommeil de la préparation "encéphale isolé". Etude des mécanismes de l'endormement spontané et provoqué. Thèse, Université d'Aix-Marseille III.

RAINE, A., LENCZ, T. (1993). Brain imaging research on electrodermal activity in humans. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles and J. Gruzelier (Eds.), *Progress in Electrodermal Research*. Plenum Press, New York, pp. 115-136.

RAINE, A., REYNOLDS, G.P., SHEARD, C. (1991). Neuroanatomical correlates of skin conductance orienting in normal humans: a magnetic imaging study. *Psychophysiology*, **28**, 548-558.

RAMON Y CAJAL, S. (1909). Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Maloine, Paris.

RANCK, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Research*, **98**, 417-440

RANDALL, W. C., ROHSE, W. G. (1956). The augmentor action of the sympathetic cardiac nerves. *Circulation Research*, **4**, 470-475.

RANDO, T. A., BOWERS, C. W., ZIGMOND, R. E. (1981). Localization of neurons in the rat spinal cord which project to the superior cervical ganglion. *Journal of Comparative Neurology*, **196**, 73-83.

RAO, U. C., BIJLANI, V. (1980). The intermediolateral gray column in the spinal cord of Macaca mulatta. Journal of the Autonomic Nervous System, 2, 259-267.

RECORDATI, G. (1984). The functional role of the visceral nervous system. A critical evaluation of Cannon's "homeostatic" and " emergency" theories. *Archives Italiennes de Biologie*, **122**, 249-267.

REIS, D. J. (1984). Tonic vasomotor control by rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate and plasma catecholamines and vasopressin. *Journal of Neuroscience*, **4**, 474-494.

REQUIN, J., BRENER, J., RING, C. (1991). Preparation for action. In J. R. Jennings and M. G. H. Coles (Eds.), *Handbook of Cognitive Psychophysiology*. Wiley, New York, pp. 357-448.

REXED, P. (1952). The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. Journal of Comparative Neurology, 96, 415-493.

RICE, D. G. (1966). Operant conditioning and associated electromyogram responses. *Journal of Experimental Psychology*, **71**, 908-912.

RICHTER, C. P. (1927). A study of the electrical skin resistance and the psychogalvanic reflex in a case of unilateral sweating. *Brain*, 50, 216-235.

RICHTER, C. P., WOODRUFF, B. G. (1941). Changes produced by sympathectomy in the electrical resistance of the skin. *Surgery*, **10**, 957-970.

RIDDOCH, G. (1917). The reflex functions of the completely-divided spinal cord in man compared with those associated with less severe lesions. *Brain*, 40, 264.

RIPPON, G. (1989). Bilateral electrodermal activity: effects of differential hemispheric activation. *Journal of Psychophysiology*, **3**, 65-73.

ROBERTS, L. E., YOUNG, R. (1971). Electrodermal responses are independent of movement during aversive conditioning in rats, but heart is not. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 77, 495-512.

ROBERTS, L. E., LACROIX, J. M., WRIGHT, M. (1974). Comparative studies of operant electrodermal and heart rate conditioning in curarized rats. In P.A. Obrist, A. H. Black, J. Brener and L.V. DiCara (Eds.), *Cardiovascular Psychophysiology*. Aldine, Chicago, pp. 332-352.

ROBINSON, B. F., EPSTEIN, S. E., BEISER, G. D., BRAUNWALD, E. (1966). Control of heart rate by the autonomic nervous system. *Circulation Research*, **19**, 400-411.

ROSEN, A. D., GUR, R. C., SUSSMAN, N. M., GUR, R. E., HURTIG, H. (1982). Hemispheric asymmetry in the control of heart rate. *Neuroscience Abstracts*, **8**, 917.

ROSS, C. A., RUGGIERO, D. A., JOH, T. H., PARK, D. H., REIS, D. J. (1984). Rostral ventrolateral medulla: selective projections to the thoracic autonomic cell column from the region containing C1 adrenaline neurons. *Journal of Comparative Neurology*, **288**, 168-185.

ROSS, C. A., RUGGIERO, D. A., PARK, D. H., JOH, T. H., SVEB, A. F., FERNANDEZ-PARDAL, J., SAAVEDRA, J. M., REIS, D. J. (1984). Tonic vasomotor control by the rostral ventrolateral medulla: effect of electrical or chemical stimulation of the area containing C1 adrenaline neurons on arterial pressure, heart rate, plasma catecholamines and vasopressin. *Journal* of Neuroscience, 4, 474-494.

ROSSI, G. F., BRODAL, A. (1956). Corticofugal fibres to the brainstem reticular formation. An experimental study in the cat. *Journal of Anatomy*, **90**, 42-62.

ROUANET, H., LEPINE, D. (1977). Introduction à l'analyse des comparaisons pour le traitement des données expérimentales. Informatique et Sciences Humaines, 33-34, 1-125.

ROWELL, L. B. (1980). What signals govern the cardiovascular response to exercise ? Medicine and Science in Sports and Exercise, 12, 307-315.

ROY, J. C., BLOCH, V. (1968). Le lieu de l'action inhibitrice bulbaire sur les réponses électrodermales. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 162, 1961-1964.

ROY, J. C., DELERM, B., GRANGER, L. (1974). L'inhibition bulbaire de l'activité électrodermale chez le chat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **37**, 621-632.

ROY, J. C., LEISINGER-TRIGONA, M. C., BLOCH, V. (1977). Seuils réticulaires de déclenchement des réponses électrodermales chez le chat. Archives Italiennes de Biologie, 115, 171-185.

ROY, J. C., SEQUEIRA-MARTINHO, H., BROCHARD, J. (1984). Pyramidal control of skin potential responses in the cat. *Experimental Brain Research*, **54**, 283-288.

RUBIN, E., PURVES, D. (1980). Segmental organization of sympathetic preganglionic neurons in the mammalian spinal cord. *Journal of Comparative Neurology*, **192**, 163-174.

RUCKMICK, C. A. (1933). Terminology in re psychogalvanic reflex. Psychological Review, 40, 97-98.

RUGGIERO, D. A., MRAOVITCH, S., GRANATA, A. R., ANWAR, M., REIS, D. J. (1987). Role of insular cortex in cardiovascular function. *Journal of Comparative Neurology*, **257**, 189-207.

RUIT, K. G., NEAFSEY, E. J. (1990). Hippocampal input to a visceral motor corticobulbar pathway. An anatomical and electrophysiological study in the rat. *Experimental Brain Research*, 82, 606-617

RUSHMER, R. F., (1962). Effects of nerve stimulation and hormones on the heart: the role of the heart in general circulatory regulation. In W. F. Hamilton (Ed.), *Handbook of Physiology*, section 2, vol. 1. APS, Washington D. C., pp. 533-550. Cité par Obrist (1981).

RUSHMER, R. F., SMITH, O. A. (1959). Cardiac control. Physiological Reviews, 39, 41-68.

RUSHMER, R. F., SMITH, O. A., FRANKLIN, D. (1959). Mechanisms of cardiac control in exercise. *Circulation Research*, 7, 602-627.

RUSTIONI, A., KUYPERS, H. G. J. M., HOLSTEGE, G. (1971). Propriospinal projections from the ventral and lateral funiculi to the motoneurons of the lumbosacral cord of the cat. *Brain Research*, 35, 255-275.

RYALL, R. W. (1967). Effect of monoamines upon sympathetic preganglionic neurons. *Circulation Research*, Suppl. 3, 83-87.

SAKAI, S. T. (1990). Corticospinal projections from areas 4 and 6 in the raccoon. *Experimental Brain Research*, 79, 240-248.

SANDREW, B. B., EDWARDS, D. L., POLETTI, C. E., FOOTE, W. E. (1986). Amygdalospinal projections in the cat. Brain Research, 373, 235-239.

SAPER, C. B., LOEWY, A. D., SWANSON, L. W., COWAN, W. M. (1976). Direct hypothalamoautonomic connections. *Brain Research*, **117**, 305-312.

SATCHELL, P. M., SEERS, C. P. (1987). Evoked skin sympathetic nerve responses in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 50, 1015-1021.

SATO, K. (1984). Update on pharmacology of the eccrine sweat gland. *Trends in Pharmacological Sciences*, 391-393.

SAWCHENKO, P. E., SWANSON, L. W. (1982). Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **205**, 260-272.

SCHALTENBRAND, G., GRINDT, O. (1925). Psychologische Beobachtungen am Katzenthalamus. *Pflügers Archiv*, **209**, 333-361. Cité par Wang (1958).

SCHEIBEL, M. E., SCHEIBEL, A. B. (1966). Terminal axonal patterns in cat spinal cord. I. The lateral corticospinal tract. *Brain Research*, **2**, 333-350.

SCHNUR, D. B., BERNSTEIN, A. S., MUKHERJEE, S., LOH, J., DEGREEF, G., PIEDEL, J. (1989). The autonomic orienting response and CT scan findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2, 449-455.

SCHRAMM, L. P., ADAIR, J. R., STRIBLING, J. M., GRAY, L. P. (1975). Preganglionic innervation of the adrenal gland of the rat: a study using horseradish peroxidase. *Experimental* Neurology, **49**, 540-553.

SCHRAMM, L. P. (1986). Spinal factors in sympathetic regulation. In A. Mafro, W. Oswald, D. Reis and P. Vanhoutte (Eds.), *Control and Peripheral Mechanisms of Cardiovascular Regulation*. Plenum Press, New York, pp.303-352.

SCHWABER, J., SCHNEIDERMAN, N. (1975). Aortic nerve activated cardioinhibitory neurons and interneurons. *American Journal of Physiology*, 229, 783-789.

SCHWARTZ, G. E., JOHNSON, H.J. (1969). Affective visual stimuli as operant reinforcers of GSR. Journal of Experimental Psychology, 80, 28-32.

SCHWARTZ, H. G. (1937). Effect of experimental lesions of the cortex on the "psychogalvanic reflex" in the cat. Archives of Neurology and Psychology, **38**, 308-320

SELLER, H. (1973). The discharge pattern of single units in thoracic and lumbar white rami in relation to cardiovascular events. *Pflügers Archiv*, 343, 317-330.

SEQUEIRA, H., ROY, J. C. (1993). Cortical and hypothalamo-limbic control of electrodermal activity. In J. C. Roy, W. Boucsein, D. C. Fowles and J. Gruzelier (Eds.), *Progress in Electrodermal Research*. Plenum Press, New York, pp. 93-114.

SEQUEIRA-MARTINHO, H. (1990). Actividade electrodérmica e psicologia. Introdução histórica e metodologia. *Journal de Psicologia*, **9**, 3-10.

SEQUEIRA-MARTINHO, H. (1992). Actividade electrodérmica e psicologia. Bases fisiologicas e aplicações. Jornal de Psicologia, 10, 3-12.

SEQUEIRA-MARTINHO, H., BROCHARD, J., ROY, J. C. (1986). Corticospinal control of electrodermal activity in the cat. Journal of the Autonomic Nervous System, Suppl., 567-570.

SEQUEIRA-MARTINHO, H., NAVETEUR, J. (1989). Reliability of bilateral evoked electrodermal activity. *Journal of Psychophysiology*, **3**, 204.

SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C. (1990). The nervous control of electrodermal activity: the contribution of animal research. Abstracts of the Vth International Congress of Psychophysiology, Budapest, p. 278.

SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C., S. BA-M'HAMED, (1986). Cortical and pyramidal stimulation elicit nonlateralized skin potential responses in the cat. *Biological Psychology*, 23, 85-86.

SEQUEIRA-MARTINHO, H., ROY, J. C., BROCHARD (1982). Participation du faisceau pyramidal à la commande d'une réponse végétative, la réponse électrodermale, chez le chat, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 294, 271-274.

SHAPIRO, R. E., MISELIS, R. R. (1985). The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. *Journal of Neurology*, 238, 473-488.

SHERWOOD, A., ALLEN, M. T., MURREL, D., OBRIST, P. A. (1988). Motor preparation aspects of cardiovascular reactivity to psychological challenge. *International Journal of Psychophysiology*, 6, 263-272.

SHERWOOD, A., ALLEN, M. T., OBRIST, P. A. (1986). Evaluation of beta-adrenergic influences on cardiovascular and metabolic adjustments to physical and psychological stress. *Psychophysiology*, 23, 89-104.

SHIMIZU, S., NAGASAKI, N., AOYAMA, H. (1948). The galvanic skin reaction by the prefrontal lobotomy and nucleotomia lentiformis. *Folia Psychologica et Neurologica Japonica*, **3**, 196-197.

SHINODA, Y., YAMAGUCHI, T., FUTAMI, T. (1986). Multiple axon collaterals of single corticospinal axons in the cat spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, **55**, 425-448.

SHOWERS, M. J. C., CROSBY, E. C. (1958). Somatic and visceral responses from the cingulate gyrus. *Neurology*, **8**, 561-565. Cité par Isamat (1961).

SKINNER, B.F. (1938). The Behaviour of Organisms: an experimental analysis. New-York, Appleton Century.

SMITH, J. A., CHAPMAN, D. W. (1954). Description and treatment of heart disease due to anxiety. *Journal of American Medical Association*, **155**, 632-635.

SMITH, K. (1954). Conditioning as an artifact. Psychological Review, 61, 217-225.

SMITH, O. A., DEVITO, J. L. (1984). Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 43-65.

SMITH, O. A., RUSHMER, R. F., LASHER, E. P. (1960). Similarity of cardiovascular responses to exercise and to diencephalic stimulation. *American Journal of Physiology*, **198**, 1139-1142.

SNIDER, R. S., NIEMER, W. T. (1964). A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago Press, Chicago.

SOFRONIEW, M. V., SCHRELL, U. (1980). Hypothalamic neurons projecting to the rat caudal medulla oblongata, examined by immunoperoxidase staining of retrogradely transported horseradish peroxidase. *Neuroscience Letters*, **19**, 257-263.

SOKOLOV, E. N. (1963). Higher nervous functions: the orienting reflex. Annual Review of Physiology, 25, 545-580.

SONODA, H., IKENOUE, K., YOKOTA, T. (1986). Periaqueductal gray inhibition of viscerointercostal and galvanic skin reflexes. *Brain Research*, **369**, 91-102.

SOUREK, K. (1965). The Nervous Control of Skin Potentials in Man. Nakladatelstvi Ceskoslovenske Akademie Ved, Prague.

SPENCER, S. E., SAWYER, W. B., LOEWY, A. D. (1989). Cardiovascular effects produced by Lglutamate stimulation of the lateral hypothalamic area. *American Journal of Physiology*, **26**, H540-H552.

SPERRY, R. W. (1952). Neurology and the mind-brain problem. American Scientist, 40, 291-312.

SPIEGEL, E. A., HUNSICKER, W. C. Jr. (1936). The conduction of cortical impulses to the autonomic system. Journal of Nervous and Mental Disease, 83, 252-274.

STERLING, P., KUYPERS, H. G. J. M. (1968). Anatomical organization of the brachial spinal cord of the cat. III. The propriospinal connections. *Brain Research*, 7, 419-4431.

STERN, R. M., ANSCHEL, C. (1968). Deep inspirations as stimuli for responses of the autonomic nervous system. *Psychophysiology*, 5, 132-41.

STODDARD, S. L., BERGDALL, V. K., TOWSEND, D. W., LEVIN, B. E. (1986). Plasma catecholamines associated with hypothalamically-elicited flight behavior. *Physiology and Behavior*, **37**, 709-715.

STOMBAUGH, D. P., ADAMS, T. (1971). Skin electrical phenomena, sweat gland activity and epidermal hydratation of the cat footpad. *American Journal of Physiology*, **221**, 1014-1018.

STRACK, A. M., SAWYER, W. B., MARUBID, L. M., LOGWY, A. D. (1988). Spinal origin of sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Brain Research*, **455**, 187-191.

STRAUSS, P., SALING, M., PILYAVSKY, A. I., PAVLASEK, J. (1982). Electrophysiological characteristics of reticulospinal neurones in relation to the conduction velocity of their axones. *Physiologia Bohemoslovaca*, **31**, 101-112.

SUN, M. K. (1992). Medullospinal vasomotor neurones mediate hypotension from stimulation of prefontal cortex. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **38**, 209-218.

SUN, M. K., GUYENET, P. G. (1987). Arterial baroreceptor and vagal inputs to sympatoexcitatory neurons in rat medulla. *American Journal of Physiology*, **252**, R699- R709.

SUTTERER, J. R., OBRIST, P. (1972). A heart rate and general activity alterations in dogs during several aversive conditioning procedures. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **80**, 314-326.

SWANSON, L. W., KUYPERS, H. G. J. M. (1980). The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and the organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling method. *Journal of Comparative Neurology*, **194**, 555-570

SWANSON, L. W., SAWCHENKO, P. E. (1983). Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annual Review of Neuroscience, 6, 269-324.

TAKANO. Y.. MARTIN. J. E., LEEMAN, S. E., LOEWY, A. D. (1984). Substance P immunoreactivity released from at spinal cord after kainic acid excitation of the ventral medulla oblongata: a correlation with increases in blood pressure. *Brain Research*, **29**, 168-172.

TAKAYAMA, K., OKADA, J., MIURA, M. (1990). Evidence that neurons of the central amygdaloid nucleus directly project to the site concerned with circulatory and respiratory regulation in the ventrolateral nucleus of the cat: a WGA-HRP study. *Neuroscience Letters*, **109**, 241-246.

TARCHANOFF, J. (1889). Décharges électriques dans la peau de l'homme sous l'influence de l'excitation des organes des sens et de différentes formes d'activité psychique. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, 41, 447-451.

TERRYBERRY, R. R., NEAFSEY, E. J. (1983). Rat medial frontal cortex: a visceral motor region with a direct projection to the solitary nucleus. *Brain Research*, **278**, 245-249.

THOMAS, M. R., ULRICHSEN, R. F., CALARESU, F. R. (1977). Function of the lateral reticular nucleus in central cardiovascular regulation in the cat. *American Journal of Physiology*, 232, H157-H166.

THOMPSON, H. J., BRIAN, J. K., CELSER, H. H. (1987). Differential cardiovascular effects induced by the stimulation of nucleus ambiguus. *American Journal of Physiology*, 253, R150-R157.

TIMMS, R. J. (1977). Influences of the frontal cerebral cortex and corticospinal tract on the cardiovascular system. Ph. D., Medical School of Birmingham.

TODA, N., SHIMAMOTO K. (1968). The influence of sympathetic stimulation on transmembrane potentials in the S-A node. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **159**, 298-305.

TOGASHI, H., YOSHIOKA, M., MINAMI, M., SHIMAMURA, K., SAITO, H., KITADA, C., FUJINO, M. (1987). Effects of substance P antagonist spantide on adrenal sympathetic nerve activity in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **43**, 253-261.

TOHYAMA, M., SAKAI, K., SALVERT, D., TOURET, M., JOWET, M. (1979). Spinal projections from the lower brain stem in the cat as demonstrated by the horseradish peroxidase technique. I. Origins of the reticulospinal tracts and their funicular trajectories. *Brain Research*, **173**, 383-403.

TOONE, B. K., COOKE, E., LADER, M. H. (1981). Electrodermal activity in the affective disorders and schizophrenia. *Psychological Medicine*, 11, 497-508.

TOONE, P. D., BERGEL, D. H., JOHNSTON, D. W. (1984). The effect of modification of baroreceptor activity on reaction time. *Psychophysiology*, **21**, 487-493.

TORVIK, A., BRODAL, A. (1957). The origin of reticulospinal fibers in the cat. Anatomical Record, 128, 113-135.

TOYOSHIMA, S., SAKAI, H. (1982). Exact cortical extent of the origin of the corticospinal tract (CST) and the quantitative contribution to the CST in different cytoarchitectonic areas. A study with horseradish peroxidase in the monkey. *Journal für Hirnforschung*, **23**, 257-269.

TRANEL, D., BRADLEY, T., HYMAN, T. (1990). Neuropsychological correlates of bilateral amygdala damage. Archives of Neurology, 47, 349-355.

TRANEL, D., DAMASIO, A. R. (1985). Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science*, **228**, 1453-1454.

TRANEL, D., DAMASIO, H. (1989). Intact electrodermal skin conductance responses after bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, **27**, 381-390.

TRANEL, D., FOWLES, D. C., DAMASIO, A. R. (1985). Electrodermal discrimination of familiar and unfamiliar faces: a methodology. *Psychophysiology*, **22**, 403-408.

TROWILL, J. A. (1967). Instrumental conditioning of the heart rate in the curarized rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 63, 7-11.

TUSA, R. J., PALMER, L. A. (1980). Retinotopic organization of areas 20 and 21 in the cat. Journal of Comparative Neurology, 193, 147-164.

ULLAN, J. (1975). Conexiones del neocortex con centros vegetativos troncoencephalicos y espinales. *Anales de Anatomia*, 24, 149-178.

ULLAN, J. (1977). Vias corticospinales vegetativas. Anales de Anatomia, 25, 405-416.

ULLAN, J. (1988). Cortical and hypothalamic pathways to the dorsal vagal area. European Journal of Neuroscience, Suppl., p. 261.

VAN BOCKSTAELE, E. J., PIERIBONE, V. A., ASTON-JONES, G. (1989). Diverse afferents converge on the nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: Retrograde and anterograde tracing studies. *Journal of Comparative Neurology*, **290**, 561-584.

VAN TWYVER, H. B., KIMMEL, H. D. (1966). Operant conditioning of the GSR with concomitant measurement of two somatic variables. *Journal of Experimental Psychology*, **72**, 841-846.

VENABLES, P. H., CHRISTIE, M. J. (1980). Electrodermal activity. In I. Martin and P. H. Venables (Eds.), *Techniques in Psychophysiology*. Wiley, Chichester, pp. 3-67.

VERA, P. L., HURWITZ, B. E., SCHNEIDERMAN, N. (1990). Sympathoadrenal preganglionic neurons in the adult rabbit send their dendrites into the contralateral hemicord. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **30**, 193-199.

VERAGUTH, O. (1907). Das psychogalvanische Reflex-phaenomen. Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie, 21, 387-424. Cité par Wang (1957).

VERHAART, W. J. C. (1964). A Stereotaxic Atlas of the Brain stem of the Cat. Van Gorcum, Amsterdam.

VERNET-MAURY, E., (1970). Réponses électrodermales chez le rat aux stimulations visuelles, auditives et olfactives, Journal de Physiologie, 62, p. 225.

VIGOUROUX, R. (1879). Sur le rôle de la résistance électrique des tissus dans l'électro-diagnostic. Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie, **31**, 336-339.

VOEGELE, C., BURCHETT, C., KOEHLER, T. (1989). Palmar sweat gland activity (PSI). under laboratory stress conditions: an examination of some methodological problems. *Journal of Psychophysiology*, **3**, 205.

WAGNER, P. G., ELDRIDGE, F. L., DOWELL, R. T. (1991). Anesthesia affects respiratory and sympathetic nerve activities differentially. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **36**, 225-236.

WALKER, B. B., SANDMAN, C. A., (1979). Human visual evoked responses are related to heart rate. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 93, 717-729.

WALL, P. D., DAVIS, G. D. (1951). Three cerebral cortical systems affecting autonomic function. *Journal of Neurophysiology*, 14, 507-517.

WALLAND, A., (1984a). Clonidine inhibits nicotinic effects in ganglia of the cholinergic sympathetic system. *European Journal of Pharmacology*, **102**, 39-45.

WALLAND, A. (1984b). Clonidine inhibits electrodermal potentials induced by preganglionic stimulation. European Journal of Pharmacology, 102, 47-53.

WALLAND, A. (1986). Spinal facilitation in cholinergic-sympathetic efferents by desipramine. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, **334**, 352-356.

WALLIN, B. G., (1990). Neural control of human skin blood flow. Journal of the Autonomic Nervous System, 30, \$185-\$190.

WALLIN, B. G., FAGIUS, J. (1986). The sympathetic nervous system in man - aspects derived from microelectrode recordings. *Trends in Neurosciences*, 9, 63-67.

WALLIN, B. G., FAGIUS, J. (1988). Peripheral sympathetic neural activities in conscious humans. Annual Review of Physiology, 50, 565-576.

WANG, G. H. (1930). Galvanic skin reflex and the measurement of emotions. The National Sun Yatsen University Press, 73, 92-98. Cité par Wang (1964).

WANG, G. H. (1957). The galvanic skin reflex. A review of old and recent works from a physiologic point of view (part 1). American Journal of Physiological Medicine, 36, 295-320.

WANG, G. H. (1958). The galvanic skin reflex: a review of old and recent works from a physiologic point of view (part 2). American Journal of Physiological Medicine, 37, 35-57.

WANG, G. H. (1964). Neural Control of Sweating. The University of Wisconsin Press, Madison.

WANG, G. H., BROWN, Y. N. (1956). Suprasegmental inhibition of an autonomic reflex. *Journal of Neurophysiology*, **19**, 564-572.

WANG, G.H., HIND, J.E. (1959). Supraspinal origin of a post-stimulatory long-lasting inhibition of galvanic skin reflex. *Journal of Neurophysiology*, **22**, 360-366.

WANG, G. H., LU, T. W. (1930). Galvanic skin reflex induced in the cat by stimulation of the motor area of the cerebral cortex. *Chinese Journal of Physiology*, 4, 303-324.

WANG G. H., MOK, K. H. (1931). The effect of hemisection of the cervical spinal cord on the galvanic skin response induced by cortical stimulation. *Chinese Journal of Physiology*, 5, 141-148.

WANG, G. H., RICHTER, C. P. (1928). Action currents from the pad of the cat's foot produced by stimulation of the tuber cinereum. *Chinese Journal of Physiology*, **2**, 279-284.

WARD, A. A. (1948). The cingular gyrus: area 24. Journal of Neurophysiology, 11, 13-23. Cité par Isamat (1961).

WARD, A. A., McCULLOCH, W. S. (1947). The projection of the frontal lobe on the hypothalamus. *Journal of Neurophysiology*, 10, 309-314.

WEBER, E. (1906). Einwirkung der Grosshirnrinde auf Blutdruck und Organenvolumen. *Pflügers* Archiv, **30**, 495-508. Cité par Hoff et al. (1963).

WEERTS, J. C, ROBERTS, R. (1976). The physiological effects of imaginining anger provoking and fear provoking scenes. *Psychophysiology*, 13,74.

WEISZ, J., SZILAGYI, N., LANG, E., ADAM, G.(1992). The influence of monocular viewing on heart period variability. *International Journal of Psychophysiology*, **12**, 11-18.

WEITKUNAT, R., BÜHRER, M. SPARRER, B. (1990). Cortical initiation of phasic electrodermal activity. *International Journal of Psychophysiology*, **9**, 303-314.

WENGER, M. A., IRWIN, O. C. (1936). Fluctuations in skin resistance of infants and adults and their relation to muscular processes. *University of Iowa Studies*, **12**, 143-179.

WERNTZ, D, BICKFORD, R. G., BLOOM, F. E., SHANNAHOFF-KHALSA, D. S. (1983). Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. *Human Neurobiology*, **2**, 39-43.

WIESENDANGER, M. (1969). The pyramidal tract. Recent investigations on its morphology and function. *Ergebnisse der Physiologie*, 61, 73-136.

WIESENDANGER, M. (1984). Pyramidal tract function and the clinical "pyramidal syndrome". Human Neurobiology, 2, 227-234.

WIESENDANGER, R., WIESENDANGER, M. (1982). The corticopontine system in the rat. II. The projection pattern. *Journal of Comparative Neurology*, **208**, 227-238.

WILCOTT, R. C. (1964). The partial independence of skin potential and skin resistance from sweating. *Psychophysiology*, 1, 55-66.

WILCOTT, R. C. (1967). Cortical control of skin potential, skin resistance and sweating. Psychophysiology, 4, 110.

WILCOTT, R. C. (1969). Electrical stimulation of the anterior cortex and skin-potential responses in the cat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, **69**, 465-472.

WILCOTT, R. C. (1984). Prefrontal cortex and bulbar reticular formation and behavioral inhibition in the rat. Brain Research, 12, 63-69.

WILCOTT, R. C., BRADLEY, H. H. (1970). Low-frequency electrical stimulation of the cats anterior cortex and inhibition of skin potential responses. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **72**, 351-355.

WILCOTT, R. C., HOEL, C. E. (1973). Arousal response to electrical stimulation of the cerebral cortex in cats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **85**, 413-420.

WILSON, M. F., CLARKE, N. P., SMITH, O. A., RUSHMER, R. F. (1961). Interrelation between central and peripheral mechanisms regulating blood pressure. *Circulation Research*, 9, 491-496.

WINKLER, F. (1908). Die zerebrale Beeinflussung der Schweisssekretion. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, **125**, 584-594. Cité par Wang (1958).

WITTLING, W. (1990). Psychophysiological correlates of human brain asymmetry: Blood pressure changes during lateralized presentation of an emotionally laden film. *Neuropsychologia*, **28**, 457-470.

WITTLING, W., PFLUGER, M. (1990). Neuroendocrine hemisphere asymmetries: Salivary cortisol secretion during lateralized viewing of emotion-related and neutral films. *Brain and Cognition*, 14, 243-265.

WOUTERLOOD, F. G., STEINBUSCH, H. W. M., LUITEN, P. G. M., BOL, J. G. J. M. (1987). Projection from the prefrontal cortex to histaminergic cell groups in the posterior hypothalamic region of the rat. Anterograde tracing with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin combined with immunocytochemistry of histidine decarboxylase. *Brain Research*, **406**, 330-336.

WYATT, R., TURSKY, B. (1969). Skin potential levels in right- and left-handed males. *Psychophysiology*, 6, 133-137.

YAMAMOTO, K., ARAI, H., NAKAYAMA S. (1990). Skin Conductance Response after 6hydroxydopamine lesion of central noradrenaline system in cats. *Biological Psychiatry*, 28, 151-161. YAMAMOTO, K., HAGINO, K., MOROJI, T., ISHII, T. (1984). Habituation failure of skin conductance response after intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in cats. *Experientia*, 40, 344-345.

YAMAMOTO, K., KIYOSUMI, H., YAMAGUCHI, K., MOROJI, T. (1985). Two types of changes in skin conductance activity after intraventricular administration of 6-hydroxydopamine in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmological Biology and Psychiatry*, 9, 245-250.

YAMASHITA, H., INENAGA, K. and KOIZUMI, K. (1984). Possible projections from regions of paraventricular and supraoptic nuclei to the spinal cord: electrophysiological studies. *Brain Research*, **296**, 373-378.

YAMAZAKI, K., TAJIMI, T., OKUDA, K., NIIMI, Y. (1975). Skin potential activity in rats, cats and primates (including man): a phylogenetic point of view. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **89**, 364-370.

YANG, T., LEVY, M. N. (1993). Effects of intense antecedent sympathetic stimulation on sympathetic neurotransmission in the heart. *Circulation Research*, **72**, 137-144.

YARDLEY, C. P., HILTON, S. M. (1986). The hypothalamic and brainstem areas from which the cardiovascular and behavioural components of the defence reaction are elicited in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **15**, 227-244.

YASHPAL, K., GAUTHIER, S.G., HENRY, J. L. (1985). Substance P given intrathecally at the spinal T9 level increases adrenal output of adrenaline and noradrenaline in the rat. *Neuroscience*, 15, 529-536.

YASHPAL, K., GAUTHIER, S. G., HENRY, J. L. (1987). Substance P given intrathecally at the spinal T9 level increases arterial pressure and heart rate in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **18**, 93-103.

YASHPAL, K., GAUTHIER, S. G., HENRY. J. L. (1989). Thyrotropin-releasing hormone given intrathecally to the rat increases arterial pressure and heart rate. *Circulation Research*, **69**, 20-27.

YASUI, Y., BREDER, C. D., SAPER, C. B., CECHETTO, D. F. (1991). Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, **303**, 355-374.

YASUI, Y., ITOH, K., KANEKO, T., SHIGEMOTO, R. MIZUNO, N. (1991). Topographical projections from the cerebral cortex to the nucleus of the solitary tract in the cat. *Experimental Brain Research*, 85, 75-84.

YEN, C. T., BLUM, P. S., SPATH, J. A. (1983). Control of cardiovascular function by electrical stimulation within the medullary raphe region of the cat. *Experimental Neurology*, **79**, 666-679.

YOKOTA, T., SATO, A. FUJIMORI, B. (1963a). Inhibition of sympathetic activity by stimulation of limbic system. *Japanese Journal of Physiology*, **13**, 137-143.

YOKOTA, T., SATO, A. FUJIMORI, B. (1963b). Analysis of inhibitory influence of bulbar reticular formation upon sudomotor activity. *Japanese Journal of Physiology*, 13, 145-154.

YOKOYAMA, K., JENNINGS, R., ACKLES, P., HOOD, P., BOLLER, F. (1987). Lack of heart rate changes during an attention-demanding task after right hemisphere lesions. *Neurology*, **37**, 624-630.

YOSHIMURA, M., POLOSA, C., NISHI, S. (1986). Electrophysiological properties of sympathetic preganglionic neurons in the cat spinal cord in vitro. *Pflügers Archiv*, **406**, 91-98.

YOSHIMURA, M., NISHI, S. (1982). Intracellular recordings from lateral horn cells of the spinal cord in vitro. Journal of the Autonomic Nervous System, 6, 5-11.

YOUNG, J. Z. (1939). Partial degeneration of the nerve supply of the adrenaline. A study in autonomic innervation. *Journal of Anatomy*, 73, 540-550.

YUSOF, A. P. M., COOTE, J. H. (1987). The action of a substance P antagonist on sympathetic nerve activity in the rat. *Neuroscience Letters*, **75**, 329-333.

YUSOF, A. P. M., COOTE, J. H. (1988a). Excitatory and inhibitory actions of intrathecally administered 5-hydroxytyptamine on sympathetic nerve activity in the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **22**, 229-236.

YUSOF, A. P. M., COOTE, J. H. (1988b). A comparison of the effects of intrathecally administered 5-hydroxytyptamine and thyrotropin-releasing hormone on renal and muscle sympathetic nerve activity. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **23**, 181-187.

YUSOF, A. P. M., COOTE, J. H. (1988c). Patterns of activity in sympathetic nerves to skeletal muscle, skin and kidney during stimulation of the medullary raphe area of the rat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 24, 71-79.

ZAMRINI, E. Y., MEADOR, K. J., LORING, D. W., NICHOLS, F. T., LEE, G. P., FIGUEROA, R. E;, THOMPSON, W. O. (1990). Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology*, **40**, 1408-1411.

ZANGGER, P., WIESENDANGER, M. (1973). Excitation of lateral reticular nucleus neurons by collaterals of the pyramidal tract. *Experimental Brain Research*, **17**, 144-151.

ZARZECKI, P. (1989). Influence of somatosensory cortex on different classes of cat motor cortex output neurons. *Journal of Neurophysiology*, **62**, 487-494.

ZHANG, T. X., ROHUCEK, C. V., POLOSA, C. 1982. Responses of sympathetic preganglionic neurons to systemic hypercapnia in the acute spinal cat. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 6, 381-389.

ZOCOLOTTI, P., SCABINI, D., VIOLANI, C. (1982). Electrodermal responses in patients with unilateral brain damage. *Journal of Clinical Neuropsychology*, **4**, 13.

ZUNTZ, N., GEPPERT, J. (1886). Ueber die Natur der normalen Atemreize und den Ort ihrer Wirkung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*, **38**, 337-338. Cité par Rowell (1980).

ZWIRN, P., CORRIOL, J. (1962). Fibres corticopyramidales dilatatrices des membres. Archives des Sciences Physiologiques, 16, 325-345.

. •



•

ł