

Correlations Histopathologiques et Neurochimiques en Fonction de Lésions de la Région du Locus Coeruleus chez le Chat* (Part I)

R. MARCHAND**, M. FANTINO, J. DANKOVA et L. J. POIRIER***

SUMMARY: *Unilateral lesions in the area of the loci coeruleus and subcoeruleus in the cat are associated with a significant and sustained decrease of noradrenaline (NA) in the ipsilateral cerebral cortex without any important change in the concentrations of NA in the contralateral cortex and in the spinal cord of both sides. The serotonin (5-HT) concentrations of the spinal cord and cerebral cortex of both sides remained unchanged in the same groups of animals. Bilateral lesions in the same area result also in a marked decrease of NA in the cerebral cortex of both sides. The latter lesions also result in slight decreases of NA in the hypothalamus and of NA and 5-HT in the spinal cord but the NA and 5-HT concentrations of the striatum and thalamus and the 5-HT concentrations of the cerebral cortex and hypothalamus are unmodified by such lesions. Unilateral lesions of the area immediately rostral to the locus coeruleus (praelocus lesions) result in a very significant decrease of NA in the ipsilateral cerebral cortex without any change of NA in the contralateral cerebral cortex and*

spinal cord of both sides. Similar lesions produced bilaterally in another group of cats resulted in marked decreases of NA in the cerebral cortex of both sides and a slight decrease of NA in the thalamus without any change of NA in the striatum, hypothalamus and spinal cord and of 5-HT in the cerebral cortex. In the same group of animals with lesions which, however, extended more closely to the midline than in cats with locus coeruleus lesions, 5-HT is markedly decreased in the striatum and thalamus and slightly decreased in the hypothalamus and spinal cord.

These results support the view that the noradrenergic coeruleo-cortical pathway is made up of fibers which originate in the loci coeruleus and subcoeruleus and predominantly end ipsilaterally to their origin in the cerebral cortex. Ascending NA fibers ending in the thalamus appear to originate from NA neurons located more laterally in the upper pons and more specifically at the level of the parabrachial nuclei.

RÉSUMÉ: *Une lésion unilatérale intéressant la région du locus coeruleus et du locus subcoeruleus ou la région en amont de ces structures (praelocus) chez le chat entraîne une baisse durable et très significative de la noradrénaline (NA) du cortex cérébral ipsilatéral, sans modification importante de la NA de la moëlle épinière et de la sérotonine (5-HT) du cortex cérébral et de la moëlle épinière des deux côtés. Des lésions bilatérales de ces mêmes régions (locus et praelocus) s'accompagnent de baisses non moins significatives de la NA du cortex cérébral des deux côtés sans modification significative de la 5-HT. Cependant les lésions bilatérales de type*

praelocus qui ne modifient pas la 5-HT corticale s'accompagnent de diminutions très significatives de la 5-HT striatale et thalamique et d'une baisse significative de la 5-HT hypothalamique et spinale. L'ensemble de ces résultats étayent l'existence d'une voie coeruleo-corticale noradrénergique issue de la région du locus coeruleus et cheminant ipsilatéralement à son origine. Par contre les fibres noradrénergiques ascendantes destinées au thalamus semblent issues de neurones NA sis plus latéralement au niveau de l'isthme du rhombencéphale, soit des noyaux parabrachialis.

From the Laboratoires de Neurobiologie, Hôpital de l'Enfant-Jésus et Faculté de Médecine, Université Laval, Québec, Qué., Canada.

Reprint requests to: Dr. Louis J. Poirier, Laboratoires de Neurobiologie, Pavillon Notre-Dame, 2075 ave de Vitré, Québec, Qué. G1J 5B3.

*Supported by grant MT-732 from the Medical Research Council of Canada.

**Fellow du Conseil de la recherche en santé du Québec.

***Holder of a I. W. Killam Memorial Scholarship.

INTRODUCTION

Cette recherche dont partie a fait l'objet d'un rapport préliminaire (Marchand et coll., 1975) a été entreprise dans le but de déterminer le rôle des neurones de la région du locus coeruleus et de leurs efférences ascendantes et descendantes dans le métabolisme des monoamines (la noradrénaline et la sérotonine en particulier) au niveau de certaines structures cibles du système nerveux central du chat. Elle a aussi été réalisée dans la perspective d'apporter des données morphologiques et neurochimiques susceptibles d'aider à la compréhension de perturbations fonctionnelles (surtout au regard de l'activité motrice) associées à des lésions intéressant la partie latérale de l'isthme du rhombencéphale. De fait certains des animaux ayant servi à cette étude ont préalablement fait l'objet d'enregistrements électrophysiologiques (EMG ou EEG) au regard de modifications comportementales associées. Ces dernières comprennent des perturbations du sommeil paradoxal, des dystonies (torticollis) et/ou dyskinésies. Les aspects fonctionnels de ces travaux réalisés en collaboration avec des collègues des Laboratoires de neurobiologie et leurs implications seront consignés dans des rapports subséquents.

MATERIEL ET METHODES

Quarante-huit chats ont servi à cette étude. Dix-huit chats ont servi d'animaux contrôles. Treize chats ont subi une lésions unilatérale intéressant soit la région du locus coeruleus (8 chats) soit la région dite "praelocus" (5 chats). Dix-sept chats ont subi des lésions bilatérales provoquées au cours d'une seule intervention soit au niveau de la région du locus coeruleus (8 chats) ou de la région dite "praelocus" (9 chats). Toutes les lésions ont été provoquées à l'aide d'un appareil produisant un courant à haute fréquence (Radionic Inc. Burlington, Mass). Le courant fut dirigé dans une électrode monopolaire isolée sur toute son étendue sauf à la pointe. Dans tous les cas nous avons introduit l'électrode par voie transcérébelleuse faisant appel à un appareil stéréotaxique David Kopf. Les

coordonnées stéréotaxiques consignées dans le tableau qui suit ont été prédéterminées nous inspirant de l'atlas de Snider et Niemer (1961).

	Plan Horizontal	Plan Sagittal	Plan Vertical
Région "locus"	-2.5	2.5	-2.8
	-3.3	2.5	-3.2
Région "praelocus"	0	2.2	-2.0
	0	3.0	-2.0

Après une période de survie variant entre deux et vingt-trois semaines les animaux ont été sacrifiées par décapitation et les cerveaux et la moëlle épinière furent rapidement prélevés. La partie du tronc cérébral contenant la lésion (soit le mésencéphale, la protubérance et le bulbe) a été conservée et fixée dans du formol neutre (10%) pour préparation de coupes sériées et étude microscopique subséquente. Le cortex frontal, le cortex occipital, le straitum et le thalamus des deux côtés du cerveau et des segments de chaque moitié de la moëlle épinière sectionnée longitudinalement et selon le plan sagittal et l'hypothalamus indivis furent prélevés sur glace sèche et congelés en vue de la détermination chimique des monoamines.

Le dosage de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) a été fait selon la méthode de Maickel et coll. (1968) et celui de la dopamine (DA) selon la méthode de Welch et Welch (1969). Après fixation au formol toutes les pièces du tronc cérébral contenant les lésions ont été enrobées à la paraffine puis montées sur lames en coupes sériées de 10 ou 20 μ d'épaisseur. Les coupes microscopiques ont été colorées selon la méthode Klüver et Barrera (1953) modifiée. La vérification microscopique des lésions électrolytiques a permis de réunir les animaux en sousgroupes correspondant à des lésions intéressant uni-ou bi-latéralement la région du locus coeruleus et la région praelocus. Toutes les données neurochimiques ont été analysées statistiquement (student "t" test) afin d'établir d'étroites corrélations entre leurs modifications et les structures nerveuses en cause dans les différentes lésions du tronc cérébral.

RESULTATS

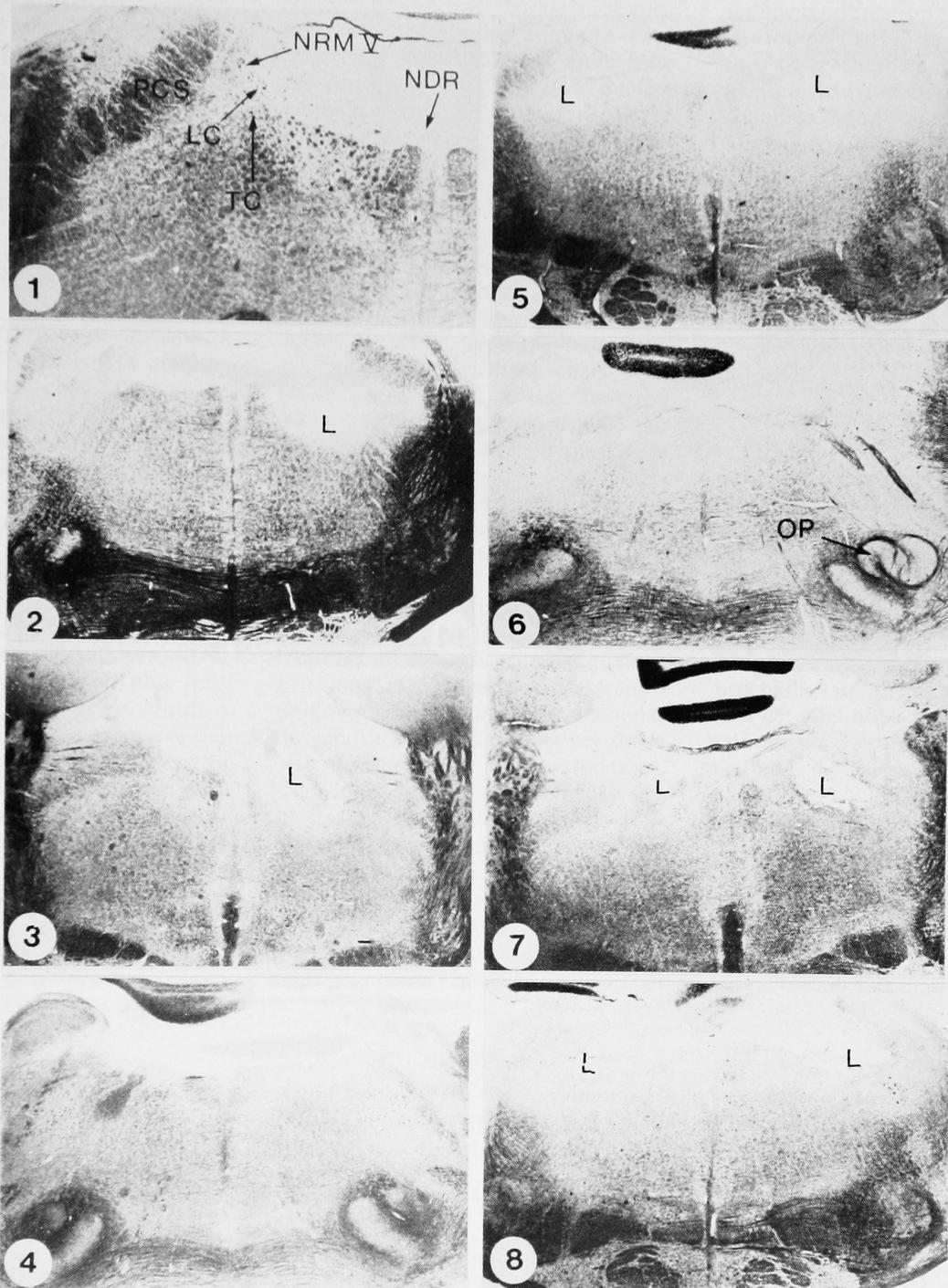
CONSIDERATIONS GENERALES

Avant de procéder à l'analyse des interrelations morphologiques et neurochimiques en fonction de diverses lésions du tronc cérébral il nous apparaît opportun de signaler que les concentrations de noradrénaline (NA) et de sérotonine (5-HT) du cortex frontal sont significativement plus élevées ($p < .05$) que celles du cortex occipital chez le chat normal (Tableau 3). D'autre part les lésions provoquées de façon générale s'étendent rostrocaudalement le long de l'axe longitudinal du faisceau tegmentaire central (Fig. 1-16).

A) LESIONS DE LA REGION DU LOCUS COERULEUS

Aspect morphologique

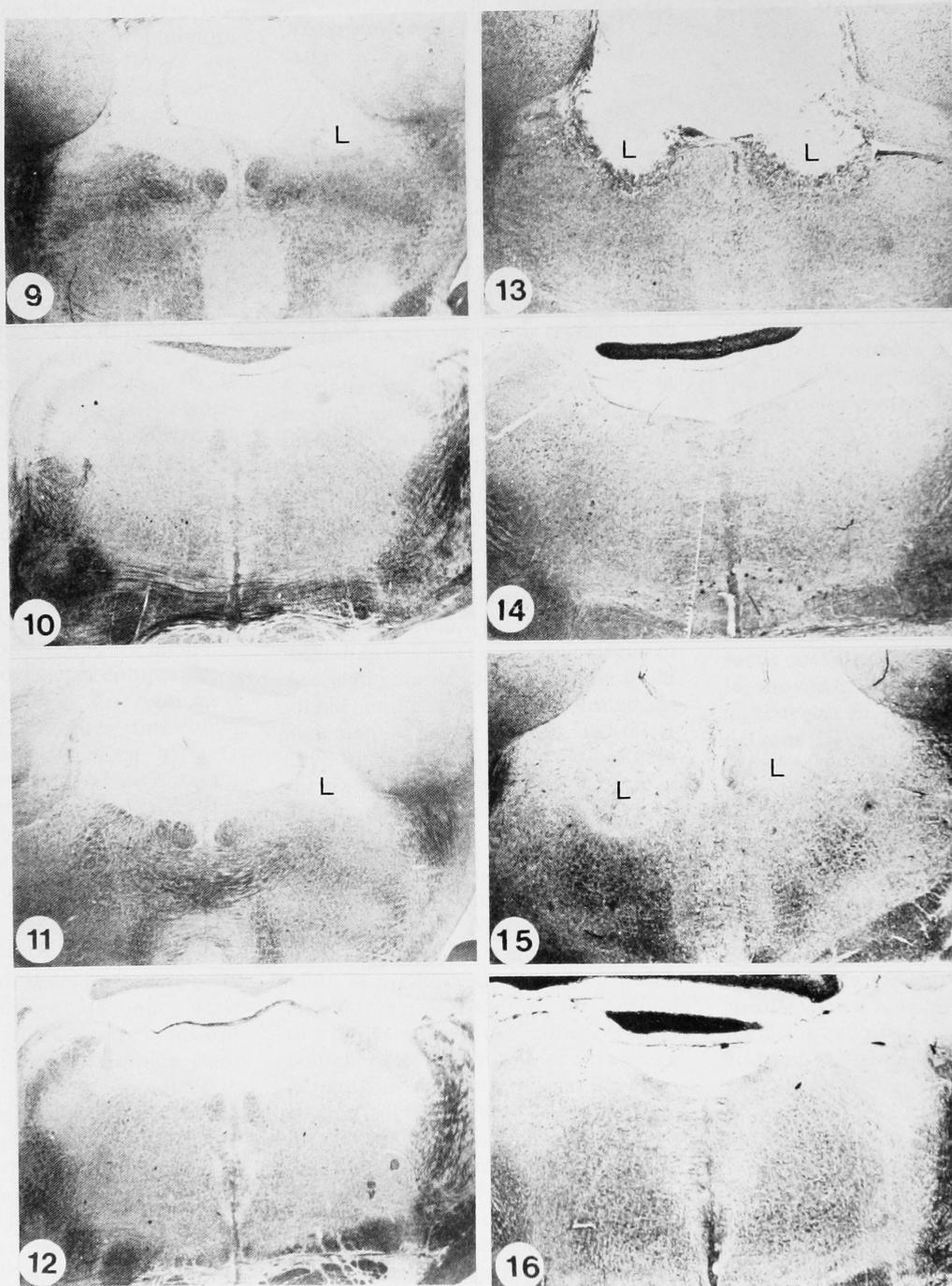
L'étude microscopique des lésions unilatérales (8 chats) et bilatérales (8 autres chats) intéressant la région du locus coeruleus (Fig. 1) démontre que les noyaux locus coeruleus et locus subcoeruleus sont extensivement détruits chez tous les animaux de ces groupes. Cependant en raison de la distribution particulière des neurones de ces deux noyaux il est évidemment impossible de réaliser une destruction élective et complète du locus coeruleus et du locus subcoeruleus sans atteindre simultanément les structures nerveuses qui y sont entremêlées ou qui se trouvent dans leur voisinage immédiat. Aussi nous avons constaté que les lésions en cause sont plus ou moins restreintes à la région du locus coeruleus et du locus subcoeruleus d'un animal à l'autre, tel qu'illustré sur les figures 2-8. En effet certaines lésions intéressent, en plus des neurones du locus coeruleus et du locus subcoeruleus et, de façon plus ou moins extensive, les structures suivantes: le noyau et la racine mésencéphalique du V, le noyau tegmentaire latérodorsal (surtout sa partie caudomédiane), le noyau parabrachialis médialis, le pédoncule cérébelleux supérieur, (surtout ses fibres les plus ventromédianes), le faisceau tegmentaire central (surtout ses contingents de fibres les plus latéraux), les fibres trigémino-thalamiques et les zones correspond-



EXPLANATION OF FIGURES

Microphotographs of transverse sections through brain stem of a normal cat and of cats with unilateral and bilateral lesions in the area of the loci coeruleus and subcoeruleus. Cresyl violet and fast blue. Magnif. x 17 (Fig 1) and x 8.5 (Fig 2-8).

- 1: Area of the locus coeruleus in the normal cat. L.C., locus coeruleus; NDR, dorsal nucleus of the raphé; NRMV, nucleus of the mesencephalic root of V; PCS, superior cerebellar peduncle; TC, central tegmental tract.
- 2-4: Unilateral lesions in the area of the locus coeruleus in cats # 742 (2) and # 275 (3,4). The larger lesion in cat # 742 more extensively destroyed the central tegmental tract but almost completely spared the superior cerebellar peduncle.
- 5-8: Bilateral lesions in the area of the locus coeruleus in cats "UL" (5,6) and # 743 (7,8). The lesions are more extensive rostrally in cat "UL" (5) and caudally in cat # 743 (8). OP, superior olive.



EXPLANATION OF FIGURES

Microphotographs of transverse sections through lower midbrain or upper pons of the brains of cats illustrating unilateral and bilateral lesions of the "praelocus" type. Cresyl violet and fast blue. Manif. x 8.5.

9-12 : Unilateral lesions of the "praelocus" type in cats #205 (9, 10) and #327 (11, 12). The lesions (9, 11) involve the area rostral to the locus coeruleus (10, 12) and occupied more especially by the central tegmental tract and the corresponding part of the periaqueductal gray.

13-16: Bilateral lesions of the "praelocus" type in cats #88 (13, 14) and #2633 (15, 16). The lesions are more extensive in cat #88 (13). In cat #2633 they involve the rostral part of the locus coeruleus (15). In addition in both animals they extend more medially than in the cats with a unilateral lesion of the same type (compare 9, 11 and 13, 15).

antes de la substance grise périvertriculaire et de la partie dorsolatérale du tegmentum pontique. (voir aussi le texte accompagnant les figures 1-8.)

Corrélations morphologique et neurochimique

Une lésion unilatérale de la région du locus coeruleus qui détruit de façon extensive les neurones de cette dernière structure et du locus subcoeruleus (Fig. 2-4) s'accompagne d'une baisse (environ 55%) très significative ($p < .0005$) de la concentration de la NA du cortex cérébral ipsilatéral chez le chat (Tableau 1). Cette baisse de NA qui est déjà manifeste deux semaines après la production de la lésion est de même ordre chez les animaux ayant survécu plusieurs (jusqu'à 23) semaines à la lésion. En effet l'analyse des résultats individuels montre que dans des conditions expérimentales identiques l'importance de la baisse de NA corticale n'est pas reliée à la durée de la survie postopératoire non plus qu'à l'étendue de la lésion mais plutôt à l'atteinte plus ou moins extensive des neurones du locus coeruleus et du locus subcoeruleus et de leurs efférences ascendantes (ces dernières impliquant la destruction de la zone la plus rostrale de ces structures). Finalement il est à noter que la baisse de NA intéressant le cortex ipsilatéral à la lésion, est de même ordre au regard de la concentration de la NA du

cortex du côté non lésé qu'au regard du cortex cérébral d'animaux contrôles. De plus une lésion unilatérale de cette région n'entraîne aucune modification significative de la concentration de la sérotonine (5-HT) du cortex cérébral et de la moëlle épinière ipsi- et contra-latéraux (Tableau 1).

Des lésions semblables (Fig. 5-8) et intéressant les mêmes structures au niveau du locus coeruleus des deux côtés du tronc cérébral telles que réalisées chez 8 autres chats s'accompagnent d'une baisse (environ 65%) très significative ($p < .0005$ par rapport aux animaux contrôles) de la NA au niveau du cortex cérébral des deux côtés du cerveau (Tableau 2). La baisse de NA est aussi importante à 2 qu'à 10 semaines tout comme nous l'avions constaté dans le cortex ipsilatéral des chats porteurs d'une lésion unilatérale. Ces lésions bilatérales, de façon générale quelque peu plus extensives que les lésions unilatérales (Fig. 5-8), n'entraînent pas de modifications significatives de la NA du striatum et du thalamus. Cependant elles s'accompagnent d'une baisse peu significative ($p < .05$) de la NA de la moëlle épinière et de l'hypothalamus (Tableau 2). Dans les mêmes conditions expérimentales (impliquant les mêmes animaux) l'on voit que les lésions bilatérales de la région du locus coeruleus n'entraînent

aucune modification significative de la sérotonine (5-HT) tant au niveau du cortex cérébral qu'au niveau du striatum, du thalamus et de l'hypothalamus. Par contre elles s'accompagnent d'une baisse faiblement significative ($p < .05$) de la 5-HT spinale (Tableau 2).

B) LESIONS DE LA REGION IMMEDIATEMENT ROSTRALE AU LOCUS COERULEUS OU LESION DITES PRAELOCUS

Aspect morphologique

Ce type de lésion provoquée unilatéralement chez 5 chats et bilatéralement chez 9 autres chats avait pour objet principal d'interrompre le plus extensivement possible les fibres ascendantes issues des neurones monoaminergiques des noyaux locus coeruleus et locus subcoeruleus et des noyaux parabrachialis lateralis et medialis.

A cet effet nous avons cherché et de fait réussi à détruire la zone de tissu de l'isthme du rhombencéphale et du mésencéphale inférieur sise immédiatement en avant du locus coeruleus d'un côté (Fig. 9-12) ou des deux côtés (Fig. 13-16) du tronc cérébral. Cependant, il est à noter que de façon générale les lésions bilatérales intéressent de chaque côté du tronc cérébral une zone de tissu nerveux plus

TABLE 1

Effects of brain stem unilateral lesions on the concentrations ($\mu\text{g/g}$) of noradrenaline (NA) and serotonin (5-HT) in the cerebral cortex and spinal cord of cats.

	CEREBRAL CORTEX				SPINAL CORD				
	LES	NA UNL	LES	5-HT UNL	LES	NA UNL	LES	5-HT UNL	
CONTROLS		.57 ± .04 (18)		.50 ± .02 (18)		.32 ± .02 (16)		.85 ± .05 (15)	
LOCUS COERULEUS REGION	** ††††	.26 ± .05 (8)	.53 ± .06	.48 ± .02 (8)	.51 ± .06	.27 ± .05 (8)	.27 ± .02	.85 ± .11 (8)	.81 ± .07
PRAELOCUS REGION	*** ††††	.21 ± .01 (5)	.48 ± .05	.49 ± .06 (5)	.57 ± .07	.33 ± .04 (5)	.32 ± .04	.77 ± .11 (5)	.85 ± .05

(), number of animals; LES, UNL, lesioned and unlesioned side, resp.; ± standard error

** $p < .005$, *** $p < .0005$, LES against UNL side

†††† $p < .0005$, LES or UNL against controls.

importante que celle détruite par les lésions unilatérales correspondantes (comparer Fig. 9-12 et 13-16).

L'étude microscopique révèle qu'une telle lésion met en cause principalement les différents contingents de fibres du faisceau tegmentaire central, les fibres trigémino-thalamiques, une partie de la racine mésencéphalique de V et de

son noyau, le noyau tegmentaire latérodorsal ainsi que les zones correspondantes et adjacentes de la substance grise périaqueducale et du tegmentum dorsolatéral (Fig. 9-16). Par ailleurs et, à l'encontre des lésions provoquées au niveau de la région du locus coeruleus, les lésions dites praelocus épargnent entièrement le pédoncule cérébelleux supérieur et ses

noyaux annexes (parabrachialis medialis et lateralis) et les neurones adjacents à cette structure, le noyau subcoeruleus et la totalité ou la presque totalité des neurones du locus coeruleus. Cependant les prolongements ascendants des neurones de ces noyaux risquent d'être interrompus par de telles lésions (voir aussi le texte accompagnant les figures 9-16).

TABLE 2

Effects of bilateral brain stem lesions on the concentrations (µg/g) of noradrenaline (NA) and serotonin (5HT) in the cerebral cortex, striatum, thalamus, hypothalamus and spinal cord of cats

		CORTEX	STRIATUM	THALAMUS	HYPOTHALAMUS	SPINAL CORD
NA	CONTROLS	.57±.04 (18)	1.09±.11 (18)	.60±.06 (17)	2.89±.22 (18)	.32±.02 (16)
	LOCUS COERULEUS REGION	.19±.03 (8) ††††	1.11±.19 (8)	.44±.07 (8)	2.28±.25 † (8)	.20±.04 (4) †
	PRAELOCUS REGION	.17±.02 (9) ††††	1.22±.09 (9)	.35±.05 (9) ††	2.73±.29 (7)	.29±.04 (6)
5-HT	CONTROLS	.50±.02 (18)	1.32±.07 (18)	1.26±.06 (17)	1.98±.13 (17)	.85±.05 (15)
	LOCUS COERULEUS REGION	.53±.04 (8)	1.46±.14 (8)	1.28±.11 (8)	1.57±.19 (8)	.69±.04 (4)
	PRAELOCUS REGION	.52±.03 (9)	.84±.09 (9) ††††	.79±.09 (9) ††††	1.44±.11 (8) ††	.73±.04 (6) †

(), number of animals; ± standard error
† p<.05, †† p<.005, ††† p<.0005

TABLE 3

Mean concentrations (µg/g) of noradrenaline (NA) and of serotonin (5-HT) in the frontal and occipital cortices and of dopamine (DA) in the striatum of unlesioned cats and of cats with bilateral lesions of the dorsolateral part of the rhombencephalic isthmus (locus + praelocus group)

	NA		5HT		DA STRIATUM
	FRONTAL	OCCIPITAL	FRONTAL	OCCIPITAL	
CONTROLS	.63±.04 (18)	.51±.03 (18) *	.53±.03 (18)	.45±.03 (18) *	13.6±1.5 (7)
LOCUS + PRAELOCUS COERULEUS	.21±.02 (17) ††††	.15±.02 (17) * ††††	.61±.03 (17)	.44±.02 (17) ****	14.5±1.1 (11)

(), number of animals; ±, standard error
* P<.05 and **** p<.0005, between frontal and occipital cortex of animals of same group
†††† p<.0005, between values of corresponding areas of lesioned against unlesioned animals

Corrélations morphologique et neurochimique

Une lésion unilatérale intéressant la zone de tissu nerveux immédiatement rostrale au locus coeruleus, telle que décrite plus haut, entraîne une baisse très significative ($p < .0005$ par rapport aux valeurs des animaux témoins et à celles du côté non lésé) de la noradrénaline (NA) du cortex cérébral ipsilatéral à la lésion (Tableau 1). Cette diminution de la NA corticale qui n'est non moins significative (de l'ordre de 60%) que celle constatée après destruction dans la région du locus coeruleus semble être permanente, puisqu'elle est tout aussi importante à 23 qu'à 3 semaines après la production des lésions. Une telle lésion unilatérale de la région "praelocus" n'entraîne pas de changements significatifs des concentrations de NA et de 5-HT dans la moëlle épinière et de 5-HT du cortex cérébral deux deux côtés (Tableau 1).

Des lésions quelque peu plus extensives de la même région mais intéressant les deux côtés du tronc cérébral (groupe "praelocus") provoquent une baisse (de l'ordre de 70%) de la NA corticale tout aussi significative ($p < .0005$) que les lésions bilatérales de la région du locus coeruleus (Tableau 2). Elles n'affectent pas la concentration de la NA striatale, hypothalamique et spinale. Cependant la NA thalamique est significativement ($p < .005$) diminuée par rapport aux animaux témoins (Tableau 2). Dans les mêmes conditions expérimentales (lésions praelocus bilatérales) la sérotonine (5-HT) du cortex cérébral est inchangée alors que le striatum et le thalamus accusent une baisse très significative ($p < .0005$) de cette amine. La 5-HT hypothalamique est aussi significativement ($p < .005$) diminuée tandis que la moëlle épinière montre une baisse légèrement significative ($p < .05$) de la 5-HT (Tableau 2). Les modifications sont aussi importantes chez les animaux ayant survécu 2 que 12 semaines aux lésions.

Données communes aux lésions dites "locus" et "praelocus" chez le chat

Par ailleurs des lésions sises quelque peu médialement et épargnant soit la région du locus coeruleus ou encore la

zone de tissu immédiatement rostrale et médiane au locus ne s'accompagnent pas d'une baisse importante de la noradrénaline corticale. Cependant elles peuvent entraîner des baisses plus ou moins importantes de la NA ou de la 5-HT au niveau d'autres structures (résultats non consignés dans les tableaux).

La comparaison des concentrations régionales de NA corticale observées après lésions bilatérales dites "locus" ou "praelocus" chez 17 chats montre que, toutes proportions gardées, la baisse de cette amine est toute aussi significative ($p < .0005$) au niveau du cortex occipital qu'au niveau du cortex frontal où la NA est normalement un peu plus élevée. Par contre de telles lésions n'affectent pas les concentrations de 5-HT des régions correspondantes non plus que la dopamine des striatum (Tableau 3). Qui plus est, le rapport entre les concentrations de NA et de 5-HT du cortex frontal et celles du cortex occipital persiste en dépit des lésions et de la baisse associée et importante de la NA chez les animaux des groupes "praelocus" et "locus coeruleus" (Tableau 3).

DISCUSSION

Il est maintenant bien établi qu'une majorité des neurones de la région du locus coeruleus sont catécholaminergiques comme l'ont démontré Dahlstrom et Fuxe (1964), Anden et coll. (1966) et Ungerstedt (1971) chez le rat, Pin et coll. (1968), Chu et Bloom (1974) et Jones et Moore (1974) chez le chat et Battista et al., (1972) et Hubbard et Di Carlo (1973) chez le singe. La nature noradrénergique de cette catécholamine dans le locus coeruleus peut être déduite sur la base de lésions sélectives des groupes monoaminergiques et la mesure biochimique subséquente des monoamines (Anden et coll. 1966; Jones et coll. 1973) ou en mesurant l'activité de l'enzyme dopamine-B-hydroxylase (Corrodi et coll. 1970; Hartmann et Udenfriend 1972) ou encore en évaluant la synthèse "in vivo" de noradrénaline par les neurones du locus coeruleus (Kuhar et coll. 1972). Chez le chat en particulier, les neurones noradrénergiques impli-

quent le locus coeruleus, le locus subcoeruleus et les noyaux parabrachiaux, médian et latéral (Maeda et coll. 1973; Chu et Bloom, 1974; Poitras et Parent 1975; Poitras 1977; Poitras et Parent, 1978).

Dans la présente étude nous avons constaté que les lésions sises rostralement au locus coeruleus (lésions dites praelocus) qui selon toute évidence interrompent une majorité des axones ascendants issus de cette région n'entraînent pas de modifications morphologiques (dégénérescence rétrograde) facilement décelables au niveau des corps cellulaires correspondants. Il s'agit là d'une différence de réaction morphologique importante en comparaison des neurones en majorité dopaminergiques (Dahlstrom et Fuxe, 1964; Poirier et Sourkes 1965; Anden et al., 1966) de la substance noire et de son noyau associé, le noyau parabrachialis pigmentosus. En effet cet ensemble de neurones dits dopaminergiques entrent en chromatolyse et une majorité d'entre eux disparaissent après interruption de leurs axones (Poirier 1960). Ainsi il est possible d'établir certaines corrélations entre la baisse de la dopamine (DA) dans le néostriatum, la principale structure cible de la substance noire, et l'importance de la dégénérescence rétrograde des neurones dans cette dernière structure (en particulier au niveau de sa pars compacta après interruption de la voie nigrostriée tant chez le singe (Poirier et Sourkes 1965; Poirier et coll. 1966, 1972^a; Sourkes et Poirier 1966; Bédard et coll. 1969) que chez le chat (Poirier et coll. 1967; Bédard et coll. 1969; Parent et Poirier 1969). Il nous est apparu d'autant plus important de souligner cette résistance des corps cellulaires des neurones NA (vraisemblablement en raison de la présence de collatérales) de la région de locus coeruleus à la section de leurs axones que différents investigateurs ont tenté de mettre en parallèle le pourcentage des neurones NA détruits et l'importance des modifications neurochimiques (Arbutnot et coll. 1973; Jones et al., 1977) et/ou des perturbations physiologiques associées suite à des lésions de cette région. Dans de telles conditions ce

type de parallélisme nous semble alléatoire vu que des lésions intéressant la région du locus coeruleus risquent d'interrompre les axones issus de neurones NA sans que ces derniers ne montrent de signes évidents de dégénérescence. Une telle éventualité est d'autant plus probable à la suite de lésions intéressant la partie rostrale du locus coeruleus et la région immédiatement rostrale à cette dernière structure puisque la majorité des axones ascendants qui prennent naissance dans ces noyaux monoaminergiques cheminent dans cette région. Par ailleurs il est intéressant de rappeler que les noyaux sérotoninergiques (5-HT), du moins les noyaux dorsal du raphé et central supérieur, accusent une dégénérescence incomplète mais importante de leur population neuronale après interruption de leurs voies de projections ascendantes particulièrement chez le singe (Poirier et coll. 1969).

Il ressort très nettement de l'analyse comparée des lésions illustrées dans les figures 1-16 et des données neurochimiques consignées dans les tableaux 1-3 qu'il existe une étroite corrélation entre l'atteinte des neurones noradrénergiques de la région du locus coeruleus et/ou de leurs prolongements ascendants, d'une part, et la diminution très significative de la noradrénaline (NA) au niveau du cortex cérébral, d'autre part. En effet l'étude des préparations microscopiques montre qu'une lésion relativement discrète mais produisant une destruction de la majorité des neurones des locus coeruleus et subcoeruleus s'accompagne d'une baisse de la NA corticale non moins importante que celle qui résulte de lésions plus extensives de cette région. De façon générale ces résultats concordent avec ceux de Jones et coll. (1977) qui ont rapporté des baisses de 85% suite à des lésions bilatérales intéressant cette même région chez le chat, comparativement à une baisse de l'ordre de 65% suite à des lésions bilatérales chez le même animal dans la présente étude. Cependant Jones et coll. (1977) prétendent avoir observé une diminution d'au moins 85% de la NA corticale suite à des lésions qui auraient épargné environ 30% du

locus coeruleus de chaque côté du cerveau. A la lumière des observations mentionnées plus haut concernant l'absence de dégénérescence des neurones NA consécutive à l'axotomie et des documents montrant que les lésions provoquées par ces auteurs sont de beaucoup plus extensives que celles impliquées dans notre étude il nous apparaît que la corrélation qu'ils en tirent n'est pas valable. Par ailleurs Anlezark et coll. (1973) et Roussel et coll. (1976) ont aussi constaté après lésions unilatérales et bilatérales de la région du locus coeruleus chez le rat des baisses de la NA corticale de l'ordre de 75-80% et 35-55% respectivement. D'autres chercheurs faisant appel à l'enzyme de synthèse de la NA, la dopamine- β -hydroxylase (DA- β -OH) (Ross and Reiss 1974) ou au principal métabolite de cette amine, le 4-hydroxy-3-méthoxyphényl glycol (HMPG) (Arbuthnott et al. 1973; Korf et coll. 1973a,b) ont aussi constaté une diminution de l'activité DA- β -OH ou de la concentration du HMPG au niveau du cortex cérébral chez des rats porteurs de lésions intéressant la région du locus coeruleus.

L'analyse de la distribution régionale de NA tant au niveau du cortex occipital que frontal chez le chat (Tableau 3) nous a permis de constater que cette amine est en concentration plus élevée dans le cortex frontal que dans le cortex occipital, rejoignant en cela les observations de Kehr et coll. (1976) qui ont rapporté des concentrations plus importantes de NA et DA dans les régions rostrales (ou frontales) du cortex que dans les régions plus caudales chez le rat. MacBrown et Goldman (1977), ont fait la même observation dans le cortex cérébral du singe. De plus nous avons constaté que les concentrations de sérotonine (5-HT) corticale à peu près égales à celles de la NA chez le chat, étaient aussi plus élevées dans le cortex frontal que dans le cortex occipital. Qui plus est le rapport entre les concentrations de NA et de 5-HT frontales et occipitales est conservé après lésions au niveau ou en avant du locus coeruleus (Tableau 3). Si l'on tient compte de ces faits, l'on peut se demander si ces différences de

concentrations de "neuromodulateurs" ne reflètent pas avant tout des variations d'activités métaboliques possiblement associées à la présence d'un plus grand nombre de fibres monoaminergiques, y compris les fibres de passage notamment au niveau des régions frontales.

Les lésions dites "praelocus" ont provoqué en plus d'une baisse très significative de la NA corticale une baisse importante de la NA du thalamus. Il va sans dire que des lésions relativement extensives à ce niveau impliquent tout l'ensemble des neurones NA de la région isthmique et pontique correspondante puisque une majorité de leurs axones ascendants empruntent cette région pour atteindre leurs structures cibles (Lindwall et al., 1974). A ce propos Maeda et coll. (1973) Chu et Bloom (1974) ainsi que Poitras et Parent (1978) ont noté la présence de neurones NA en périphérie du brachium conjunctivum (correspondant aux noyaux parabrachialis medialis et lateralis) en plus de ceux constituant les locus coeruleus et subcoeruleus. Or ces groupes de neurones NA associés au locus coeruleus, selon toute probabilité, ont été épargnés par nos lésions provoquées au niveau de la région du locus coeruleus comme en témoignent les documents microscopiques alors que leurs axones risquent d'avoir été interrompus par les lésions dites "praelocus". A cet effet il est intéressant de signaler que Roussel et coll. (1976) chez le rat et Jones et coll. (1977) chez le chat ont rapporté une baisse de l'ordre de 60% de la NA diencéphalique ou thalamique à la suite de lésions bilatérales de la région du locus qui, cependant, intéressaient toute la région dorsolatérale de l'isthme y compris dans le cas des expériences de Jones et coll. (1977) le pédoncule cérébelleux supérieur correspondant. En conséquence il est concevable que des neurones NA sis plus latéralement dans la région du locus coeruleus, du moins chez le chat, puissent contribuer à l'innervation NA du thalamus correspondant. A l'autre extrême Zolovick et coll. (1973) ont rapporté une baisse très significative non seulement de NA mais aussi de 5-

HT dans de nombreuses structures télencéphaliques et diencéphaliques suite à des lésions provoquées par l'injection bilatérale d'une dose de 80 µg de 6-hydroxydopamine (6-OH-DA) dans la région du locus coeruleus chez le chat. Vu les effets non spécifiques et très toxiques de la 6-OH-DA à la dose précitée (Poirier et al., 1972b; Butcher et al., 1974) il n'est pas surprenant que ces auteurs en soient arrivés à de tels résultats. L'absence de modification significative des concentrations de la dopamine (DA) striatale chez les animaux porteurs de lésions uni-ou bilatérales de l'isthme du rhombencéphale et du pons dorsolatéral suggèrent que les divers groupes neuronaux catécholaminergiques de ces régions du tronc cérébral (Poitras et Parent 1978) ne contribuent pas à l'élaboration de la DA striatale du moins chez le chat. Toutes proportions gardées, la baisse de la dopamine striatale (dont la concentration est normalement très élevée) suite à une lésion de la voie dopaminergique nigrostriée s'avère beaucoup plus importante (de l'ordre de 95%) (Poirier et Sourkes 1965; Poirier et coll. 1966, 1969; Goldstein et coll. 1966) que celle de la NA corticale suite à l'interruption de la voie coeruleo-corticale (de l'ordre de 50-70%). Cependant les concentrations de NA et de DA restantes tout comme celles de la sérotonine (5-HT) au niveau de diverses structures cibles sont comparativement semblables chez divers animaux porteurs de lésions interférant avec les voies monoaminergiques correspondantes (Heller et coll. 1962; Anden et coll. 1966; Bédard et coll. 1969; Parent et Poirier 1969; Poirier et coll. 1969; Arbuthnott et coll. 1973).

Les lésions intéressant unilatéralement ou bilatéralement la région du locus coeruleus et du locus sub-coeruleus n'ont entraîné aucune modification significative de la concentration de la sérotonine (5-HT) au niveau du cortex cérébral, du striatum, du thalamus et de l'hypothalamus chez le chat. Seule une baisse peu significative de la 5-HT spinale n'impliquant que quatre chats porteurs de lésions bilatérales a été observée. Dans l'ensemble ces résultats cadrent avec la distribution

topographique des neurones sérotoninergiques (5-HT) dans le tronc cérébral du rat (Dahlström et Fuxe 1964, Ungerstedt 1971) et du chat, (Pin et coll. 1968; Poitras et Parent 1978) et le trajet de leurs efférences (Ungerstedt 1971). Par contre les baisses plus ou moins importantes de cette amine particulièrement au niveau de l'hypothalamus, du thalamus et du striatum suite à des lésions dites "praelocus" dans cette étude trouvent leur explication dans le fait que chez une majorité de ces animaux les lésions correspondantes s'étendaient plus médialement que chez les animaux porteurs de lésions au niveau de la région du locus coeruleus. En conséquence ces lésions dites "praelocus", comme en témoignent les documents histologiques, risquent d'interrompre en partie et, simultanément à la voie coeruleo-corticale, les voies sérotoninergiques ascendantes cheminant plus près de la ligne médiane et d'ailleurs issues de structures (tel le noyau dorsal du raphé) situées rostromédialement par rapport au locus coeruleus.

L'ensemble des résultats de cette étude impliquant les modifications de la NA et de la 5-HT au niveau de structures télencéphaliques et diencéphaliques après lésions unilatérales au niveau de l'isthme du rhombencéphale et en amont de cette région nous inclinent à croire que, du point de vue métabolique et possiblement fonctionnel, les voies noradrénergique et sérotoninergiques ascendantes issues de l'isthme du rhombencéphale agissent de façon prépondérante sur les structures diencéphaliques et télencéphaliques homolatérales. En effet l'on n'a pas décelé de modifications importantes des concentrations de ces deux monoamines dans les structures du diencéphale et du télencéphale contralatérales à des lésions plus ou moins extensives de la région dorsolatérale du pons et du mésencéphale caudal. Ces résultats qui sont en accord avec une majorité des travaux impliquant le métabolisme (précurseurs, métabolites et enzymes correspondantes) de ces monoamines suite à des lésions de ces mêmes structures chez diverses espèces (Arbuthnott et coll. 1973; Korf et coll.

1973a,b; Kobayashi et coll. 1974; Ross et Reis 1974; Worth et coll. 1976) sont aussi appuyés par de nombreux travaux à approche morphologique et en particulier ceux faisant appel à l'histofluorescence (Ungerstedt 1971; Maeda et Shimizu 1972; Maeda et coll. 1973) et l'autoradiographie (Segal et coll. 1973; Pickel et coll. 1974). Cependant des données apparemment contradictoires découlent d'études mettant en cause le marquage (par transport rétrograde) des neurones par la peroxydase de raifort (HRP). A part la possibilité que cette dernière approche implique possiblement et au moins en partie des neurones non-monoaminergiques il nous apparaît difficile pour le moment de proposer une explication valable à ces données apparemment contradictoires.

(Part II will appear in the next issue)

REFERENCES

- ANDEN, N. E., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., LARSSON, K., OLSON, L. and UNGERSTEDT, U. (1966). Ascending monoamine neurons to the telecephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand.*, 67: 313-326.
- ANLEZARK, G. M., CROW, T. J. and GREENWAY, A. P. (1973). Impaired learning and decreased cortical norepinephrine after bilateral locus coeruleus lesions. *Science*, 181: 682-684.
- ARBUTHNOTT, G. W., CHRISTIE, J. E., CROW, T. J., ECCLESTON, D. and WALTER, D. S. (1973). Lesions of the locus coeruleus and noradrenaline metabolism in cerebral cortex. *Exp. Neurol.*, 41: 411-417.
- BATTISTA, A., FUXE, K., GOLDSTEIN, M. and OGAWA, M. (1972). Mapping of central monoamine neurons in the monkey. *Experientia (Basel)*, 28: 688-690.
- BEDARD, P., LAROCHELLE, L., PARENT, A. and POIRIER, L. J. (1969). The nigrostriatal pathway: a correlative study based on neuroanatomical and neurochemical criteria in the cat and the monkey. *Exp. Neurol.* 25: 365-377.
- BUTCHER, L. L., EASTGATE, S. M. and HODGE, G. K. (1974). Evidence that punctate intracerebral administration of 6-hydroxydopamine fails to produce selective neuronal degeneration: comparison with copper sulfate and factors governing the department of fluids injected into brain. *Arch. Pharm.*, 285: 31-70.
- CHU, N. S. and BLOOM, F. E. (1974). The catecholamine-containing neurons in the cat dorsolateral pontine tegmentum: distribution of the cell bodies and some axonal projections. *Brain Research*, 66: 1-21.

- CORRODI, H., FUXE, K., HAMBERGER, B. and LJUNGDAHL, A. (1970). Studies on central and peripheral noradrenergic neurons using a new dopamine- β -hydroxylase inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.*, 12: 145-155.
- DAHLSTRÖM, A. and FUXE, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiol. scand.*, 62, Suppl. 232: 1-55.
- GOLDSTEIN, M., ANAGOSTE, B., OWEN, W. S. and BATTISTA, A. F. (1966). The effects of ventromedial tegmental lesions of the biosynthesis of catecholamines in the striatum. *Life Sci.*, 5: 2171-2176.
- HARTMAN, B. K. and UDENFRIEND, S. (1972). The application of immunological techniques to the study of enzymes regulating catecholamine synthesis and degradation. *Pharmacol. Rev.*, 24: 311-329.
- HELLER, A., HARVEY, J. and MOORE, R. (1962). A demonstration of a fall in brain serotonin following central nervous system lesion in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 11: 859-866.
- HUBBARD, J. E. and DiCARLO, V. (1973). Fluorescence histochemistry of monoamine-containing cell bodies in the brain stem of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). I. The locus coeruleus. *J. comp. Neur.*, 147: 553-566.
- JONES, B. E., BOBILLIER, P., PIN, C. and JOUVET, M. (1973). The effects of lesion of catecholamine containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioural waking in the cat. *Brain Res.*, 58: 157-177.
- JONES, B. E., HARPER, S. T. and HALARIS, A. E. (1977). Effects of locus coeruleus lesions upon cerebral monoamine content, sleep-wakefulness states and the response to amphetamine in the cat. *Brain Res.*, 124: 473-496.
- JONES, B. E. and MOORE, R. Y. (1974). Catecholamine-containing neurons of the nucleus locus coeruleus in the cat. *J. comp. Neur.*, 157: 43-51.
- KEHR, W., LINDQVIST, M. and CARLSSON, A. (1976). Distribution of dopamine in the rat cerebral cortex. *Journal of Neural Transmission*, 38: 173-180.
- KLÜVER, H. and BARRERA, E. (1953). A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 12: 400-403.
- KOBAYASHI, R. M., PALKOVITS, M., KOPIN, I. and JACOBOWITZ, D. (1974). Biochemical mapping of noradrenergic nerves arising from the rat coeruleus. *Brain Res.*, 77: 269-279.
- KORF, J., AGHAJANIAN, G. K. and ROTH, R. H. (1973a). Stimulation and destruction of the locus coeruleus: opposite effects on 3-methoxy 4-hydroxyphenylglycol sulfate levels in the rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 21, 305-310.
- KORF, J., ROTH, R. H. and AGHAJANIAN, G. K. (1973b). Alterations in turnover and endogenous levels of norepinephrine in cerebral cortex following electrical stimulation and acute axotomy of cerebral noradrenergic pathways. *Eur. J. Pharmacol.*, 23: 276-282.
- KUHAR, M. J., ROTH, R. H. and AGHAJANIAN, G. K. (1972). Synthesis of catecholamines in the locus coeruleus from H^3 -tyrosine in vivo. *Biochem. Pharmacol.*, 21: 2280-2282.
- LINDVALL, O., BJÖRKLUND, A., NOBIN, A. and STENEVI, U. (1974). The adrenergic innervation of the rat thalamus as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. *J. comp. Neur.*, 154: 317-347.
- MacBROWN, R. and GOLDMAN, P. S. (1977). Catecholamines in neocortex of rhesus monkeys: regional distribution and ontogenetic development. *Brain Res.*, 124: 576-580.
- MAEDA, T., PIN, C., SALVERT, D., LIGIER, M. et JOUVET, M. (1973). Les neurones contenant des catécholamines du tegmentum pontique et leurs voies de projection chez le chat. *Brain Res.*, 57: 119-152.
- MAEDA, T. et SHIMIZU, N. (1972). Projections ascendantes du locus coeruleus et d'autres neurones aminergiques pontiques au niveau du prosencéphale du rat. *Brain Res.*, 36: 19-35.
- MAICKEL, R. P., COX, R. H. Jr., SAILLANT, J. and MILLER, F. P. (1968). A method for the determination of serotonin and norepinephrine in discrete areas of rat brain. *Int. J. Neuropharmacol.* 7: 275-281.
- MARCHAND, R., FANTINO, M. and POIRIER, L. J. (1975). Effect of locus coeruleus lesions on monoamines in the CNS of the cat. *Neuroscience Abstracts*, 1: 307.
- PARENT, A. and POIRIER, L. J. (1969). The medial forebrain bundle (MFB) and ascending monoaminergic pathway in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 47: 781-785.
- PICKEL, V. M., SEGAL, M. and BLOOM, F. E. (1974). A radioautographic study of the efferent pathways of the nucleus locus coeruleus. *J. comp. Neur.*, 155: 15-42.
- PIN, C., JONES, B. and JOUVET, M. (1968). Topographie des neurones monoaminergiques du tronc cérébral du chat: étude par histofluorescence. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 162: 2136-2141.
- POIRIER, L. J. (1960). Experimental and histological study of midbrain dyskinesias. *J. Neurophysiol.*, 23: 534-551.
- POIRIER, L. J., BEDARD, P., LANGELIER, P., LAROCHELLE, L., PARENT, A. and ROBERGE, A. G. (1972a). Les circuits neuronaux impliqués dans la physiopathologie des syndromes parkinsoniens. *Rev. Neurol.*, 127: 37-50.
- POIRIER, L. J., BOUVIER, G., BEDARD, P., BOUCHER, R., LAROCHELLE, L., OLIVIER, A. and SINGH, P. (1969). Essai sur les circuits neuronaux impliqués dans le tremblement postural et l'hypokinésie. *Rev. Neurol.*, 120: 15-40.
- POIRIER, L. J., LANGELIER, P., ROBERGE, A. G., BOUCHER, R. and KITSIKIS, A. (1972b). Non-specific histopathological changes induced by the intracerebral injection of 6-hydroxydopamine (6-OH-DA). *J. Neurol. Sci.*, 16: 401-416.
- POIRIER, L. J., SINGH, P., BOUCHER, R., BOUVIER, G., OLIVIER, A. and LAROCHELLE, L. (1967). Effect of brain lesions on the concentration of the striatal dopamine and serotonin in the cat. *Arch. Neurol.*, 17: 601-608.
- POIRIER, L. J. and SOURKES, T. L. (1965). Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. *Brain*, 88: 181-192.
- POIRIER, L. J., SOURKES, T. L., BOUVIER, G., BOUCHER, R. and CARABIN, S. (1966). Striatal amines, experimental tremor and the effect of harmaline in the monkey. *Brain*, 89: 37-52.
- POITRAS, D. (1977). Etude histochimique et biochimique de la distribution et des projections des neurones monoaminergiques du tronc cérébral et de l'hypothalamus chez le chat. Thèse, Québec, 199pp.
- POITRAS, D. and PARENT, A. (1975). Distribution of monoamine-containing neurons in the brain stem of the cat. *Can. Fed. Biol. Soc. Proceed.*, 18: 31 (abstract).
- POITRAS, D. and PARENT, A. (1978). Atlas of the distribution of monoamine-containing nerve cell bodies in the brain stem of the cat. *J. comp. Neur.*, 179: 699-718.
- ROSS, R. A. and REIS, D. J. (1974). Effects of lesions of locus coeruleus on regional distribution of dopamine- β -hydroxylase activity in rat brain. *Brain Res.*, 73: 161-166.
- ROUSSEL, B., PUJOL, J. F. et JOUVET, M. (1976). Effet des lésions du tegmentum pontique sur les états de sommeil chez le rat. *Arch. italiennes de Biologie*, 114: 188-209.
- SEGAL, M., PICKEL, V. and BLOOM, F. E. (1973). The projections of the nucleus locus coeruleus: an autoradiographic study. *Life Sci.*, 13: 817-821.
- SNIDER, R. S. and NIEMER, W. T. (1961). A stereotaxic atlas of the cat brain. The University of Chicago Press, Chicago.
- SOURKES, T. L. and POIRIER, L. J. (1966). Neurochemical bases of tremor and other disorders of movement. *Can. Med. Ass. J.*, 94: 53-60.
- UNGERSTEDT, U. (1971). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta physiol. scand.*, Suppl. 367: 1-48.

WELCH, A. S. and WELCH, B. L. (1969). Solvent extraction method for simultaneous determination of norepinephrine, dopamine, serotonin and 5-hydroxy-indoleacetic acid in a single mouse brain. *Anal. Biochem.*, 30: 161-179.

WORTH, W. S., COLLINS, J., KETT, D. and AUSTIN, J. H. (1976). Serial changes in norepinephrine and dopamine in rat brain after locus coeruleus lesions. *Brain Res.*, 106: 198-203.

ZOLOVICK, A. J., STERN, W. C., JALOWIEC, J. E., PAKSEPP, J. and MORGANE, P. J. (1973). Sleep-waking patterns and brain biogenic amine levels in cats after administration of 6-hydroxy-dopamine into the dorsolateral pontine tegmentum. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1: 557-568.