

2ml1. 2769.6

Université de Montréal

Effets de l'hémisphérectomie néonatale sur les noyaux
de la colonne dorsale du singe Vervet

Par

Patricia Lauzon

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade

Maître ès sciences (M. Sc.)

En psychologie

Septembre 1999

© Patricia Lauzon 1999



3.9.95.11.12

BF
22
UB4
2000
V.002

Ministère de l'Éducation

Étude de l'impact des programmes scolaires sur les élèves

de la région de la Côte d'Ivoire

1995

Thèse de

Diplôme de

Sciences de l'Éducation

Présentée par M. [Nom]

à l'Université de

Cocody

en 1995



Université de Cocody
Cocody - Côte d'Ivoire

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :
Effets de l'hémisphérectomie néonatale sur les noyaux
de la colonne dorsale du singe Vervet

Présenté par
Patricia Lauzon

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Christian Casanova : président du jury
Maurice Dfite : directeur de recherche
Jocelyn Foubert : membre du jury

Mémoire accepté le : 13/01/2000

SOMMAIRE

Le but de cette étude est de mettre en évidence les structures neuroanatomiques à la base des fonctions somesthésiques résiduelles du système lemniscale qui subsistent suite à une hémisphérectomie néonatale chez le singe Vervet. Compte tenu que le phénomène de la dégénérescence rétrograde survient suite à une hémisphérectomie au sein du système somatosensoriel, celui de la dégénérescence rétrograde transneuronal demeure moins connu, il y a donc lieu de se questionner sur l'état cytoarchitecturale des noyaux de la colonne dorsale. Une attention particulière est donc portée aux noyaux de la colonne dorsale, soit le noyau grêle, le noyau cunéiforme et le noyau cunéiforme externe.

Pour ce faire, le volume et le nombre de cellules compris dans chacun des noyaux ont été évalué à l'aide de techniques stéréologiques de comptage de neurones dites sans biais. Le volume et le nombre de cellules gauches et droites de chacun des sujets hémisphérectomisés ont été comparé aux résultats de sujets normaux. En comparaison inter sujets, aucune différence n'a été observée tant pour le volume que pour le dénombrement cellulaire. Le volume et le nombre de neurones des NCD des sujets hémisphérectomisés sont comparables aux volumes et aux nombres de neurones des sujets normaux.

En comparaison intra-sujet, les résultats obtenus pour le volume et le dénombrement cellulaire des NCD controlatéraux à la lésion (NCD droits) sont

comparables aux résultats obtenus pour les NCD ipsilatéraux à la lésion (NCD gauches). Chez les sujets hémisphérectomisés, le nombre de cellules obtenues ipsilatéralement est similaire à celui obtenu controlatéralement à la lésion.

En conclusion, une hémisphérectomie néonatale n'engendre pas de dégénérescence rétrograde transneuronaire au niveau des noyaux de la colonne dorsale chez le singe Vervet soit, au sein du système lemniscal médian. En somme, il est possible d'attribuer un rôle majeur de substrat physiologique aux NCD suite à une hémisphérectomie dans la réorganisation des fonctions somatosensorielles via l'implication de structures sous-corticales intactes.

Mots Clés : Hémisphérectomie, Noyaux de la colonne dorsale, Primate, Stéréologie.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire.....	i
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	ix
Dédicace.....	x
Remerciements.....	xi
CHAPITRE 1 : Connectivité et dégénérescence rétrograde au sein du système somatosensoriel. Introduction à la technique de stéréologie.....	
stéréologie.....	1
I Connectivité et morphologie du système lemniscal.....	
	4
II La dégénérescence transynaptique au sein du système somatosensoriel.....	
	7
a) Les lésions corticales partielles et complètes.....	10
b) Les lésions thalamiques.....	12
III Les études d'hémisphérectomies.....	
	13
a) Chez l'humain.....	13
b) Chez l'animal.....	15
IV Clarification des résultats exprimés en densité cellulaire.....	
	17
V La technique de stéréologie.....	
	20
VI Hypothèses.....	
	23

CHAPITRE 2 : Article : The dorsal column nuclei in normal and early hemispherectomised monkeys.....	24
Résumé.....	25
Introduction.....	27
Matériel et Méthodes.....	28
Résultats.....	30
Discussion.....	32
Conclusion.....	36
Remerciements.....	37
Références.....	38
Légende.....	40
Figures.....	41
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	46
I Données volumétriques.....	47
II Cytoarchitecture quantitative.....	47
a) Le ECu.....	47
b) Le Cun et le Gra.....	49
III Pertinence des résultats.....	51
IV Limites de la recherche.....	52
V Considérations fonctionnelles.....	53

CONCLUSION GÉNÉRALE.....55

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES.....56

LISTE DES TABLEAUX

Article

Tableau 1	Données anatomiques et chirurgicales pour chacun des sujets.....	41
Tableau 2	Données stéréologiques pour chacun des noyaux.....	42
Tableau 3	Résultats volumétriques pour chacun des noyaux de tous les sujets.....	43
Tableau 4	Densité neuronale et nombre de cellules.....	44

LISTE DES FIGURES

Introduction générale

Figure 1	Voies somatosensorielles lemniscales (A) et spinothalamique antéro-latérales (B).....5
Figure 2	Voie somatosensorielle, position et représentation somatotopique du système lemniscal à différents niveaux du système nerveux central.....8
Figure 3	Connectivité entre les NCD et le cortex somatosensoriel primaire et secondaire chez le primate.....9
Figure 4	Comparaison du dénombrement de comptage par profils et par dissecteur optique.....19
Figure 5	Représentation schématique de la technique stéréologique (A) partie noire représentant le tronc cérébral (B) coupes histologiques du tronc cérébral (C) coupe histologique montrant la disposition de chacun des NCD (D) cadre de référence (E) schéma représentant l'échantillonnage aléatoire.....22

Article

Figure 1	Ratio droit/gauche chez les sujets contrôles et les sujets hémisphérectomisés pour chacun des NCD total. (A) ratio droit/gauche des données volumétriques, (B) ratio droit/gauche du nombre de cellules.....	45
----------	---	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

B	Bras
CI	Colliculus inférieur
CS	Colliculus supérieur
Cun	Nucleus cuneatus
DCN	Dorsal column nuclei
ECu	External nucleus cuneatus
J	Jambe
LM	Système lemniscal médian
Gra	Nucleus gracilis
SAL	Système spinothalamique antéro-latéral
NCD	Noyaux de la colonne dorsale
SI	Cortex somatosensoriel primaire
SII	Cortex somatosensoriel secondaire
T	Tronc
VP	Complexe ventropostérieur
VPI	Noyau ventropostérieur inférieur
VPL	Noyau ventropostérieur latéral
VPM	Noyau ventropostérieur médian
VPO	Noyau ventropostérieur oralis

Ce mémoire est dédié à mes grands-parents

Alice Métayer

Raoul Émond

Germaine Paradis

Roméo Lauzon

Remerciements

Je tiens à remercier spécialement Dr Maurice Ptito pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son équipe de recherche, de s'être battu comme le diable dans l'eau bénite pour me faire créditer des cours, pour m'avoir soumis le projet de recherche, pour tous les « party » qu'il a payés, pour son soutien tout au long de ma maîtrise et surtout pour avoir crû en moi.

Je remercie tout le personnel de soutien et professeurs de l'École d'Optométrie pour leurs encouragements. Un merci spécial à Marc Melillo pour son aide précieuse en informatique, surtout pour mes figures. Merci à Hélène pour avoir rempli tous mes questionnaires avec attention, mêmes si j'étais plus souvent qu'autrement à la dernière minute.

À toute l'équipe du Dr Ptito et du Dr Casanova, un énorme merci pour votre aide, votre soutien et le temps que vous m'avez accordé même lorsque le vôtre était très limité.

Un merci particulier à Sophie Kobrynsky pour m'avoir si soigneusement appuyée dans les moments difficiles, et surtout, pour son énorme travail de corrections.

Merci à mes parents, Michelle Émond et Robert Lauzon, et à ma sœur, Caroline Lauzon, pour avoir crû en moi, pour m'avoir encouragée à aller plus loin, pour m'avoir

donné la force de réussir mes plus grands projets et pour tous les sacrifices qu'ils ont faits afin que j'arrive là où j'en suis aujourd'hui.

À Daniel Lamoureux, l'homme qui partage ma vie, un majestueux merci pour m'avoir épaulée au travers ce long parcours. Cela n'a pas toujours été facile et Daniel peut assurément en témoigner. À Daniel qui a toujours été à mes côtés dans les bons et les moins bons moments, qui a largement contribué à la réalisation de cette maîtrise, qui fut et qui est encore un excellent motivateur et un merveilleux compagnon de vie, un merci digne des plus grandes richesses du monde.

Patricia

CHAPITRE 1

Connectivité et dégénérescence rétrograde au sein du système somatosensoriel.

Les noyaux de la colonne dorsale (NCD) (les noyaux grèles, cunéiformes et cunéiformes externes) sont des structures du tronc cérébral impliquées dans la transmission de l'influx sensoriel vers le cortex cérébral. À un niveau fonctionnel, chez l'humain, que la lésion soit corticale ou localisée à la colonne dorsale, il s'ensuit une diminution, et non une perte, de la capacité tactile discriminative du sujet. Le phénomène de la dégénérescence antérograde et antérograde transneuronal au sein du système lemniscal est bien établi. En effet, à la suite d'une lésion de la moëlle épinière, une dégénérescence antérograde survient au niveau des NCD et une, antérograde transneuronal, au niveau du thalamus. Une hémisphérectomie, soit l'ablation complète d'un hémisphère cérébral, produit une dégénérescence rétrograde massive dans les relais thalamiques primaires. Par contre, les effets d'une telle lésion, qui implique les différents cortex somatosensoriels, sur l'organisation anatomique des NCD sont beaucoup moins connus.

L'objectif général de notre étude vise à mettre en évidence les structures neuroanatomiques pouvant tenir compte des fonctions résiduelles subsistant suite à l'ablation postnatale d'un hémisphère cérébral chez le singe. Il consiste plus spécifiquement à évaluer la cytoarchitecture quantitative des noyaux grêle et cunéiforme de la colonne dorsale. Les effets d'une lésion corticale sur les NCD n'ont été documentées que chez le rat et le chat et confirment la présence d'une dégénérescence antérograde des projections du cortex moteur aux NCD. Aucune étude, cependant, n'a encore démontré les effets d'une telle ablation corticale sur les NCD du

singe, lequel présente une organisation anatomique cérébrale similaire à celle de l'humain.

De nombreuses études, depuis les travaux pionniers de Kennard (1942) ont confirmé le principe selon lequel, plus une lésion corticale survient tôt pendant le développement de l'organisme, moins ses effets anatomo-fonctionnels sont néfastes. Dans notre étude, la comparaison de sujets opérés jeunes avec ceux opérés à l'âge adulte nous permettra de déterminer si, au-delà d'une certaine période postnatale, une ablation chirurgicale aussi massive entraînera une dégénérescence rétrograde transneuronal des NCD dont la sévérité sera fonction de l'âge à la lésion.

En guise d'introduction, nous examinerons d'abord le chemin qu'emprunte l'information sensorielle pour se rendre aux centres supérieurs, en insistant sur l'organisation hiérarchique du traitement de l'information. Par la suite, nous décrirons d'une part, le phénomène de la dégénérescence transynaptique sur les NCD suivant une lésion thalamique et d'autre part, celui de lésions corticales partielles et totales sur le thalamus. Nous exposerons également les effets d'une hémisphérectomie sur différents systèmes et structures essentiels au fonctionnement du système somatosensoriel. Finalement, nous définirons les différents biais résultant de l'expression de résultats sous forme de densités cellulaires et justifierons l'emploi de techniques stéréologiques de comptage de cellules nerveuses privilégiées ici. Les résultats de nos travaux expérimentaux seront présentés sous la forme d'un article scientifique.

I Connectivité et morphologie du système lemniscal

L'information sensorielle est transmise aux centres supérieurs par le biais des fibres sensorielles de la corne dorsale de la moëlle épinière et des NCD. La voie des NCD est communément considérée comme la voie du toucher, soit le système lemniscal médian, et distincte de celle de la douleur, soit le système spino-thalamique antéro-latéral (Figure 1). En effet, les neurones des NCD répondent principalement à de faibles stimulations tactiles (Kaas et Pons, 1988) bien qu'ils coopèrent également, mais à un moindre degré, à la transmission de la douleur (Berkley et Hubscher, 1995; Hirshberg et al. 1996).

Le système somatosensoriel s'amorce au niveau des récepteurs cutanés. Ces récepteurs transforment l'information reçue en activité électrique, laquelle est captée par l'axone périphérique d'un neurone pseudo-bipolaire dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion de la racine dorsale des nerfs rachidiens. L'axone central s'engage dans le système nerveux central par la racine dorsale et emprunte le faisceau grêle ou cunéiforme (cordon dorsal de la moëlle épinière). Le faisceau grêle (cordon dorsal médian) transporte les influx des membres inférieurs soit les dermatomes sacraux, lombaires et thoraciques 7 à 12. L'information véhiculée par le faisceau cunéiforme (cordon dorsal latéral) provient des membres supérieurs soit les dermatomes thoraciques 6 à 1. Les fibres ascendantes du faisceau dorsal de la moëlle épinière sont somatotopiquement organisées, malgré un certain degré de chevauchement entre les fibres de racines adjacentes (Noback et Harting, 1971).

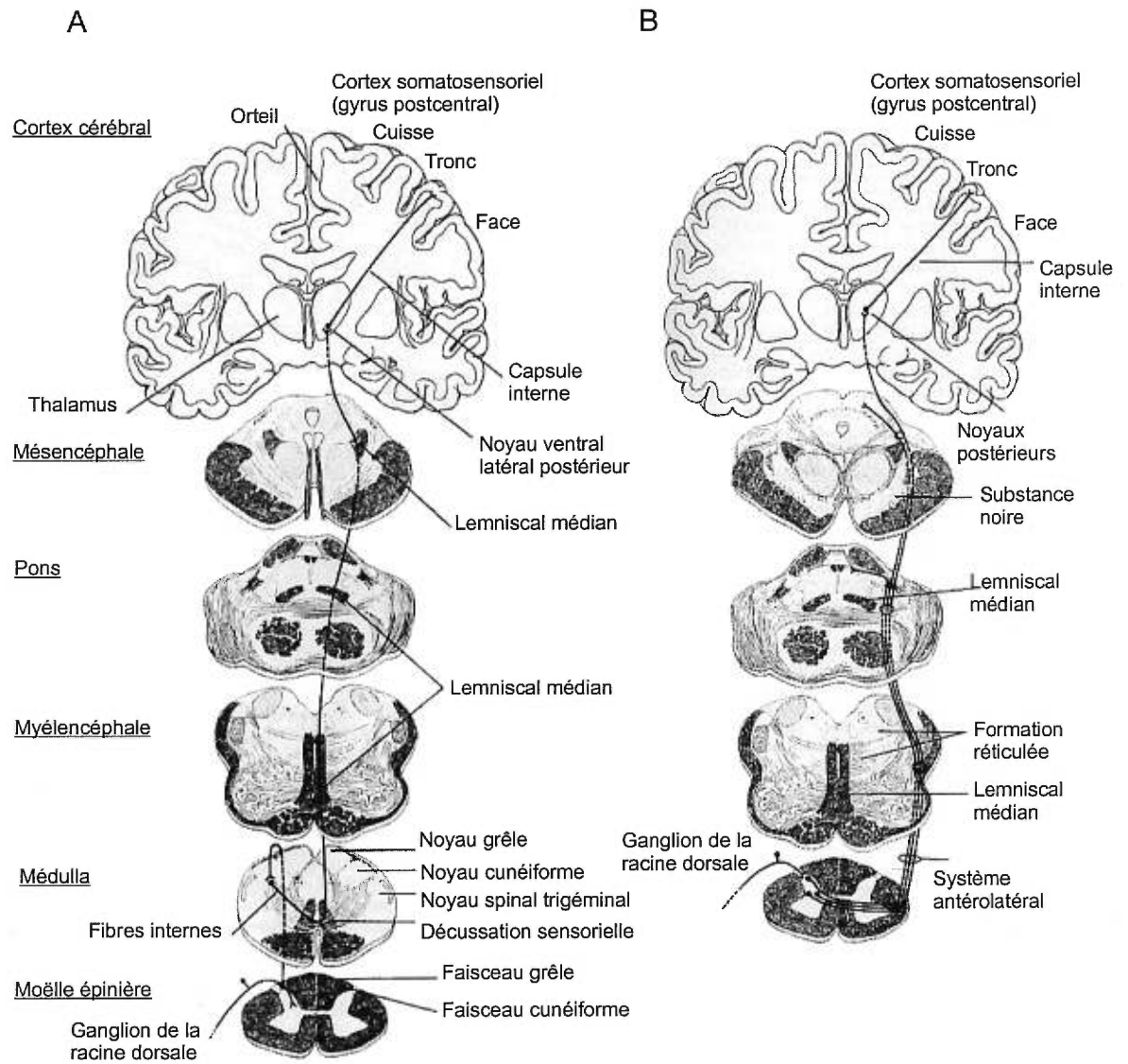


Figure 1. Voies somatosensorielles lemniscales (A) et spinothalamiques antéro-latérales (B). (Adapté de Kandel et al. 1991)

Ces fibres ascendantes atteignent enfin les NCD, toujours selon un principe d'organisation somatotopique (Florence et al. 1989).

Chacun des noyaux des NCD présente des caractéristiques cytoarchitectoniques particulières. Au deux tiers rostrocaudal du noyau grêle (Gra), lequel reçoit les afférences du cordon dorsal médian, deux régions se distinguent : une partie latérale, caractérisée par des couches de corps cellulaires légèrement courbées, et une autre médiane, caractérisée par des neurones regroupés (Rustioni et al. 1979). Le noyau cunéiforme médian (Cun) des primates contient une région plus compacte que le reste du noyau, la *pars rotunda*; cette dernière reçoit les afférences provenant des extrémités des membres supérieurs (Shriver et al. 1968; Florence et al. 1989; Cliffer et Willis, 1994). Le Cun, excepté la *pars rotunda*, reçoit les représentations du reste des membres supérieurs (Rustioni et al. 1979). Bien qu'il reçoive ses afférences de la moëlle épinière via le faisceau cunéiforme au même titre que le Cun, le noyau cunéiforme externe (ECu) projette la majorité de son information somatosensorielle, via le pédoncule cérébelleux inférieur ipsilatéral, vers le cortex cérébelleux (Cliffer et Willis, 1994; Jones et Pons, 1998). Le ECu envoie également des efférences au noyau ventropostérieur oralis (VPO) (Boivie et Boman, 1981), lequel envoie par la suite l'information sensorielle vers l'aire 3a du cortex somatosensoriel primaire (SI) (Cusick et al. 1985).

Le système lemniscal médian se définit comme le trajet emprunté par l'information sensorielle entre les NCD et le cortex cérébral. À partir des NCD, les axones décussent pour se retrouver du côté controlatéral à l'origine de la sensation et

terminent leur course au thalamus, dernier relais avant l'arrivée au SI de l'information (voir Kaas et Pons, 1988). Les projections nerveuses des Gras et Cuns rejoignent le complexe ventropostérieur (VP) du thalamus de manière somatotopique (Boivie, 1978; Kaas et al. 1984). Le VP se divise plus précisément en deux sous-noyaux, soit le noyau ventropostérieur médian (VPM), lequel contient la représentation de la face, et le noyau ventropostérieur latéral (VPL), englobant les représentations du corps (Nelson et Kaas, 1981) (Figure 2).

Chez le primate, la majorité des informations du VP atteint son point de chute au niveau des aires corticales 3a, 3b, 1 et 2 de SI (Friedman et Jones, 1981) et une minorité, au niveau du cortex somatosensoriel secondaire (SII) (Pons et al. 1987). SI projette massivement vers SII (Pons et al. 1992), mais renvoie également de l'information vers VP de façon directe (Jones et Powell 1970). Une fois activé par SI, SII projette en retour vers VP (Burton, 1984). Ces voies descendantes jusqu'aux NCD seraient impliquées dans la coordination motrice (Martinez et al. 1995). Notons que Pons et Kaas (1985) ont aussi démontré, chez le primate, la présence de projections réciproques entre l'aire 2 de SI et les noyaux thalamiques VP et le pulvinar (Figure 3).

II La dégénérescence transynaptique au sein du système somatosensoriel

La dégénérescence transynaptique au sein du système somatosensoriel est un processus ayant été étudié par le biais de divers types de lésions et à différents niveaux du système.

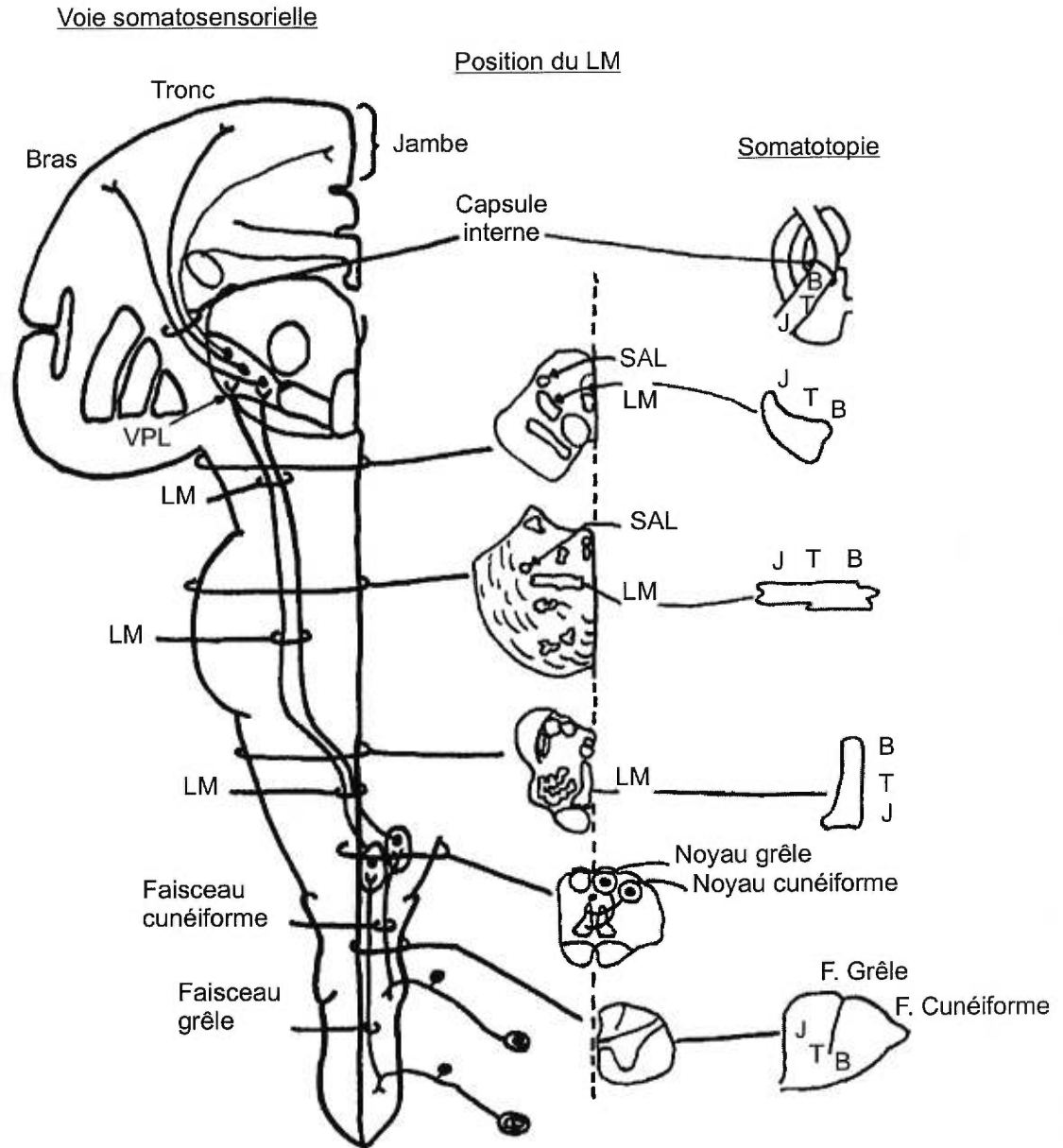


Figure 2. Voie somatosensorielle, position et représentation somatotopique du système lemniscal à différents niveaux du système nerveux central. (Adapté de Yves Joannette, 1998)

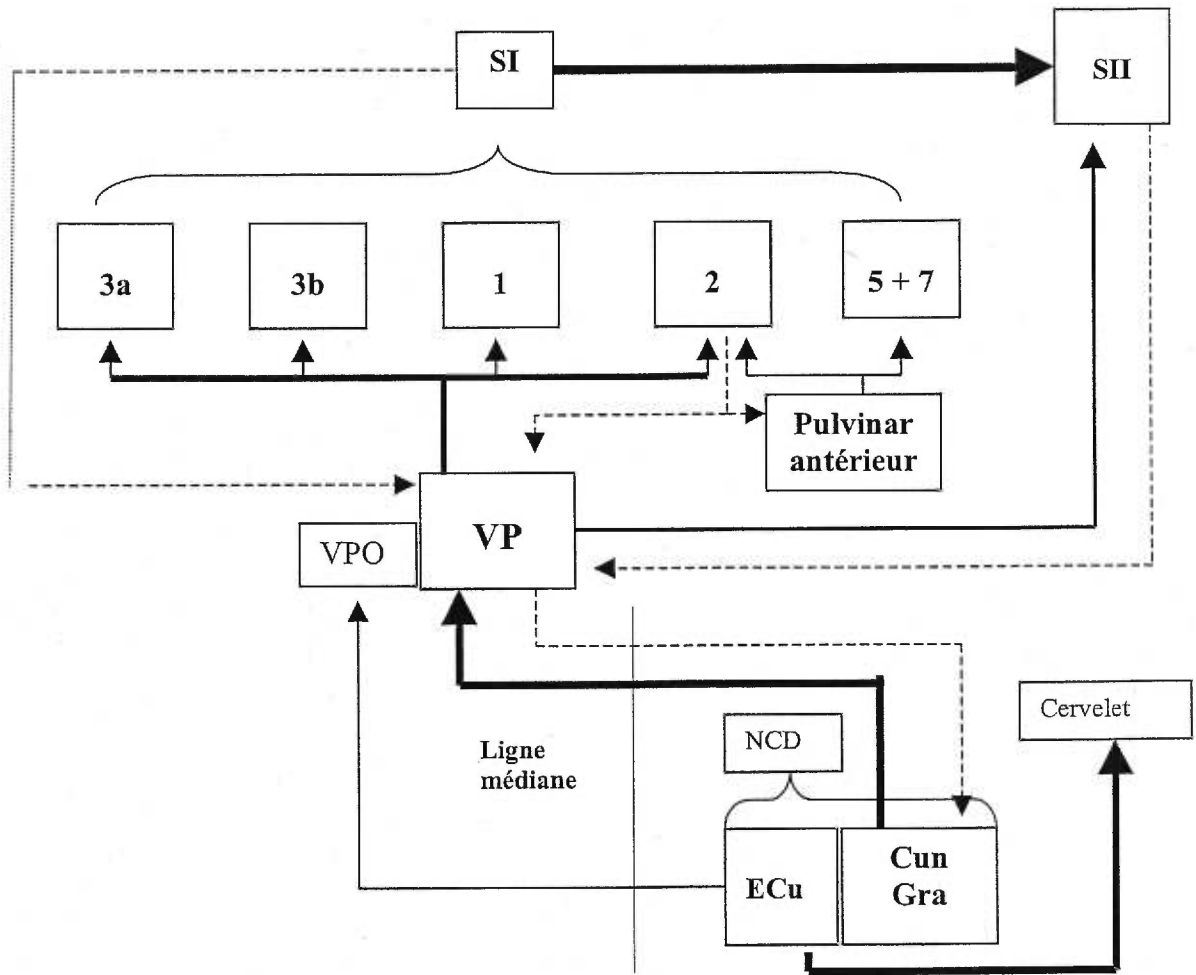


Figure 3. Connectivité entre les NCD et le cortex somatosensoriel primaire et secondaire chez le primate.

a) Les lésions corticales partielles et complètes

La dégénérescence rétrograde du thalamus suite à une lésion ou une ablation de SI est un phénomène bien établi. Par exemple, chez le macaque (*Macaca mulatta*), une dégénérescence quasi-totale du VPL est induite par une ablation de SI (Mountcastle et Henneman, 1952; Jones et Powell, 1970; Sclabassi et al. 1986) contrairement à l'ablation de SII, laquelle ne provoque aucune dégénérescence du VPL (Pons et al. 1987).

Burton (1984) rapporte que, chez le macaque, suite à une ablation du cortex postcentral représentant la main, des îlots de neurones sont présents dans la région thalamique responsable des influx de la main. Pour une ablation identique, Pons et al. (1987) affirment toutefois avoir observé une dégénérescence complète du VPL en la région représentant la main. Parallèlement à ces deux dernières études, toujours chez le macaque, Chmielowska et Pons (1995) ont procédé à la fois à des lésions complètes et partielles de la représentation de la main au niveau cortical.

D'après leurs résultats, une ablation des aires 3a, 3b, 1 et 2 de SI, lesquelles représentent la main, engendre une réduction dramatique du nombre de neurones du VPL situés ventralement et latéralement alors que les neurones situés centralement disparaissent en totalité. Une lésion des aires 3a, 1 et 2 de SI provoque une perte neuronale dans toutes les régions du VPL. Une lésion des aires 3b, 1 et 2 résulte en une perte neuronale significative au niveau du VPL comparativement aux normaux.

Cependant, aucune différence n'est observée entre une lésion des aires 3a, 3b, 1 et 2 et une lésion épargnant l'aire 3b.

Passingham et al. (1983) ont pratiqué des ablations unilatérales du cortex sensorimoteur englobant SI et le cortex moteur primaire, à la fois chez le jeune macaque et l'adulte. Après un temps post-lésion de deux ans, jeunes et adultes sont capables de se mouvoir convenablement. Néanmoins, ni les jeunes ni les adultes ne sont en mesure de saisir de la nourriture en utilisant la pince pouce-index indépendamment des autres doigts (motricité fine). De plus, à plus long terme, les adultes présentent une détérioration permanente dans l'usage des autres doigts et du poignet. Au niveau comportemental, Passingham et al. (1983) précisent qu'à court terme, une telle lésion perturbe moins les fonctions du système nerveux central des nouveau-nés que celui des adultes, et que la récupération à long terme est supérieure chez le nouveau-né.

Sloper et al. (1983) ont étudié la dégénérescence rétrograde induite par une lésion unilatérale des cortex moteur et sensorimoteur chez le jeune singe Rhésus. Pour les deux types de lésions, ils démontrent une dégénérescence rétrograde ipsilatérale au niveau du striatum (partie dorsolatérale du putamen), du thalamus et des noyaux pontiques. Ces structures présentent également une dégénérescence controlatérale mais à un moindre degré. Une dégénérescence bilatérale est notée au niveau du noyau rouge.

b) Les lésion thalamiques

Les injections exocytotoxiques se sont avérées être une excellente méthode pour étudier les phénomènes de dégénérescence antérograde et rétrograde dans le système nerveux central puisque de telles injections se limitent à la destruction des cellules cibles du site d'injection sans affecter directement les axones associées (Coyle, 1983). Marty et al (1994) ont eu recours à cette méthode dans l'étude de la dégénérescence rétrograde au niveau des NCD chez le rat adulte. Leurs résultats indiquent une diminution progressive de la densité des afférences des NCD au VP au cours du premier mois post-lésion. Marty et Peschanski (1995) ont démontré que la survie à long terme des cellules des NCD dépend de l'intégrité de leur cible postsynaptique, les noyaux thalamiques VPM et VPL. Avec un temps post-lésion de 21 jours, 2, 3, 4, 7, 10 et 15 mois, ces auteurs observent chez le rat adulte : 1) une absence d'altération au cours des trois premiers mois post-lésion ; 2) une atrophie cellulaire, sans altération de l'activité métabolique des cellules, après quatre mois post lésion; 3) une perte du nombre total de neurones de 25% à dix mois post-lésion, qui ne change pas, même après 15 mois.

En résumé, chez le singe, que l'ablation se limite aux aires corticales représentant la main, à SI ou SII, la dégénérescence rétrograde au niveau des neurones du VPL demeure incomplète. Aussi, autant chez les jeunes que les adultes, la récupération des fonctions des membres inférieurs est nettement plus élevée que celle des membres supérieurs. De plus, à long terme, les adultes présentent une détérioration dans l'usage du poignet et des doigts, en plus de la pince pouce-index, ce qui n'est pas observé chez les jeunes. Chez le rat adulte, une dégénérescence rétrograde du VP aux

NCD ne survient pas toujours; un délai de dix mois post-lésion est nécessaire afin de l'observer.

Cependant, une étroite coopération entre le cortex somatosensoriel et divers systèmes corticaux dans le traitement de l'information et la récupération de fonctions sensorimotrices brouille les pistes concernant la sévérité de la dégénérescence rétrograde et du même coup, transneuronal. Aussi, Marty et Peschanski (1995), de part leur lésion limitée au VP, ne peuvent attester que de l'existence d'une dégénérescence rétrograde VP-NCD et non pas d'une dégénérescence transneuronal vers les NCD. Une hémisphérectomie constitue une lésion beaucoup plus massive qu'une lésion limitée à SI, et, de ce fait, elle devrait engendrer une dégénérescence à la fois rétrograde au niveau du thalamus et transneuronal vers les NCD. Une hémisphérectomie élimine de plus toute contamination possible due à la présence de régions corticales intactes pouvant participer au processus de réorganisation normalement observé lors de lésions circonscrites à une aire corticale précise.

III Les études d'hémisphérectomie

a) Chez l'humain

Les études d'hémisphérectomie chez l'humain portent surtout sur l'évaluation des capacités résiduelles des patients. Plusieurs chercheurs se sont intéressés aux conséquences d'une hémisphérectomie sur le système visuel (Ameli, 1980; Ptito et al. 1987, 1991a, 1991b; Carson et al. 1996), auditif (Zatorre et al. 1995) et somesthésique

(Bernier, 1998). Bernier (1998) remarque que les patients hémisphérectomisés présentent des mouvements de préhension rigides et une absence de mouvement volontaire et indépendant des doigts.

Bernier (1998) a procédé à des tests somatosensoriels avec des patients hémisphérectomisés. Aux tests de détection, les patients sont en mesure de détecter des stimuli tactiles non-nociceptifs sur l'avant-bras controlatéral à leur ablation et ce, même si le seuil de nociception est augmenté comparativement à l'avant-bras ipsilatéral. Aux tests de discrimination, ces patients sont incapables de discriminer la composante thermique de la sensation (chaud ou froid), à moins que celle-ci ne soit nociceptive.

Tel que mentionné précédemment (voir Connectivité et morphologie du système lemniscal), l'information sensorielle en provenance de l'avant-bras est desservie par le Cun avant d'être acheminée au VP. Aussi, bien que les sensations tactiles nociceptives et non nociceptives empruntent un trajet différent pour en arriver au VP, les deux systèmes coopèrent l'un avec l'autre. En résumé, les patients hémisphérectomisés sont capables de percevoir des sensations tactiles, thermiques et thermiques nociceptives sur l'hémicorps controlatéral à leur ablation. La sensation perçue demeure toutefois déficitaire comparativement à celle rattachée à l'hémicorps ipsilatéral à l'ablation. Puisque l'existence de fibres ipsilatérales des NCD vers SI n'a pas encore été prouvée, il est donc pertinent de se questionner sur l'état des NCD.

Chez l'humain, l'étude de Powell (1952) démontre, qu'après un temps post-opératoire de trente quatre jours à la suite d'une hémisphérectomie, une dégénérescence rétrograde de 40 à 50% des cellules nerveuses au niveau des noyaux ventraux. Les neurones du noyau dorsomédian, des noyaux antérieurs et du pulvinar subissent une dégénérescence complète (Powell, 1952). Powell (1952) remarque que les noyaux centromédian et réticulaire subissent une perte cellulaire partielle, alors que les noyaux intralaminaires demeurent intacts.

b) Chez l'animal

Chez le primate, les résultats suivant une hémisphérectomie sont semblables à ceux observés par Powell (1952). Les études de dégénérescence rétrograde montrent une atrophie massive mais incomplète du thalamus suivant une hémisphérectomie. Les noyaux centraux intralaminaires du thalamus (d'après la terminologie de Walker, 1935) soit les noyaux limitans, centralis lateralis, parafascicularis, paracentralis et centrum medianum ne présentent aucune ou alors une très faible perte cellulaire (Walker, 1935, 1938). Toujours à la suite d'une hémisphérectomie, le noyau réticulaire présente une perte neuronale partielle (Walker, 1935; Chow, 1952), le pulvinar, une dégénérescence cellulaire complète (Walker, 1935, 1938) et le VP, une perte presque complète (Walker, 1935, 1938; Mettler, 1943).

Peacock et Combs (1965) ont étudié la dégénérescence rétrograde thalamique en combinant l'étendue de l'ablation corticale et l'âge à l'ablation chez le singe Rhésus.

Ces auteurs ont effectué une hémisphérectomie gauche à un âge post-natal d'une semaine chez les nouveau-nés et à deux ans chez les adultes. Suite à une période post-opératoire de 15 jours pour les deux groupes, ils observent chez tous les sujets une lourde perte cellulaire au niveau du VP et une perte partielle au niveau du VPM. Tel que mentionné précédemment, la récupération de fonctions atteintes est supérieure chez les jeunes comparativement aux adultes (Passingham et al. 1983). Or, un temps postopératoire de 15 jours ne peut refléter les conséquences à long terme d'une hémisphérectomie.

Ptito et al. (1991b) ont étudié le recouvrement fonctionnel de singes hémisphérectomisés à neuf semaines sur une période post-opératoire de deux ans. Leur résultats démontrent une amélioration progressive significative des fonctions motrices telles le mouvement et la marche ainsi que des fonctions sensorielles (discrimination tactile, détection de stimuli thermiques) de chacun des sujets. Des résultats semblables sont observés chez le chaton (Villablanca et al. 1986b).

Les résultats ci-haut suggèrent que la dégénérescence rétrograde au niveau thalamique est, entre autres, fonction de l'étendue de l'ablation corticale, de l'âge de l'animal à l'ablation et de la durée post-opératoire précédant l'euthanasie de l'animal. Aucune étude n'a encore cependant évalué la présence d'une dégénérescence rétrograde transneuronal au niveau des NCD du singe hémisphérectomisé.

Soulignons de plus que les résultats de ces études sont exprimés en densités neuronales; il est donc impératif de quantifier par une méthode exempte de biais, les effets d'une hémisphérectomie sur la perte neuronale des NCD.

IV Clarification des résultats exprimés en densité cellulaire

Coggeshall et Lekan (1996) indiquent que 30% des articles scientifiques utilisant des coupes histologiques comportent des données statistiques concernant un dénombrement cellulaire ou synaptique. En ce qui concerne la technique employée pour dénombrer les cellules nerveuses ou les synapses, ce même sondage indique un pourcentage d'utilisation de 5% de la technique d'analyse stéréologique, soit le plus bas de l'étude. La méthode de dénombrement la plus utilisée est celle du comptage par profils (*profile counts*) avec 76%.

La technique de comptage par profils considère comme profil toute structure marquée dans un plan bidimensionnel telle une coupe histologique. Les résultats issus de cette technique sont généralement exprimés soit en densité cellulaire (nombre de profils par mm² ou par coupe), soit en densité volumétrique (nombre de profils par unité de volume). Ceci est, entre autres, le cas des études ci-haut mentionnées. L'estimation de densités cellulaires et volumétriques à partir d'un plan bidimensionnel introduit un premier biais, soit une surestimation du nombre de neurones relié à la grosseur et à la forme des cellules (voir discussion plus bas).

Pour obtenir des résultats non biaisés, la probabilité qu'une structure soit dénombrée doit être équivalente pour toutes (West et al. 1991; Coggeshall et Lekan, 1996). Or, dans un plan bidimensionnel, cette probabilité dépend de la forme, de l'orientation et de la taille de la structure (West et Gundersen, 1990). Par exemple, à partir de coupes histologiques en série, une grosse cellule a plus de chance de se retrouver dans un cadre de comptage qu'une plus petite cellule (Figure 4, coupes histologiques 1 et 2) (Sterio, 1984; Rose et Rohrich, 1987).

La forme de la cellule peut être elle-même une source d'erreur dans un dénombrement de coupes histologiques en série. Ainsi, une cellule de forme « Y » y est calculée comme représentant deux cellules alors qu'une cellule filiforme n'est comptée qu'une seule fois (Figure 4, cellule grise et cellule noire) (Sterio, 1984; Rose et Rohrich, 1987).

De plus, la méthode de comptage par profils comporte un autre biais important, celui du piège de référence (*reference trap*) (Braedengaard et Gundersen, 1986; Pakkenberg et al. 1991). Ce biais fait référence au fait que des changements de densités cellulaires ou volumétriques (hausse ou diminution) surviennent alors que le nombre total de cellules ou de synapses reste constant. Ainsi, par exemple, une diminution de 25% du volume d'une structure ne signifie pas qu'il y a une perte automatique de 25% de cellules. De même, une augmentation de la densité cellulaire d'une structure n'indique pas nécessairement une prolifération cellulaire mais possiblement une diminution du volume de la structure.

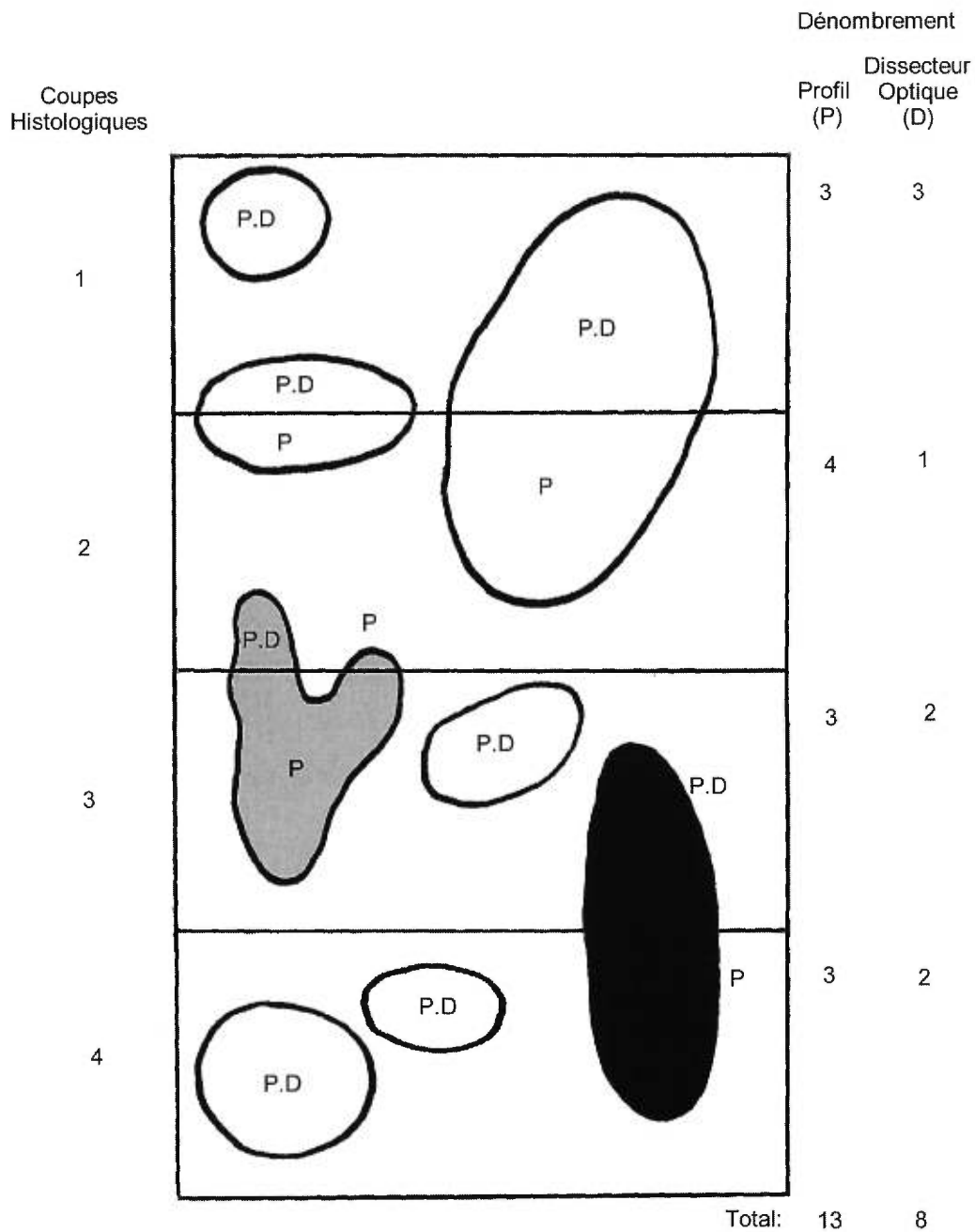


Figure 4. Comparaison du dénombrement de comptage par profils et par dissecteur optique. (Adapté de Coggeshall et Lekan, 1996)

L'hypothèse justificative sous-jacente au comptage par profils stipule que des changements de densité cellulaire ou volumétrique indiquent un changement du nombre de cellules ou de synapses, peu importe que le nombre de profils calculés soit identique ou non au nombre réel total de neurones de la structure analysée. À l'encontre de cette dernière hypothèse, nous affirmons qu'il est possible de parler de densité neuronale d'une structure si et seulement si le volume total et le nombre total de cellules de la structure sont connus. La technique de stéréologie permet dorénavant une estimation non biaisée du nombre total de cellules dans une structure.

V La technique de stéréologie

La méthode dite du dissecteur optique (*optical disector*) (Sterio, 1984; Gundersen et al. 1988; West et Gundersen, 1990; West et al. 1991; Coggeshall et Lekan, 1996; Mayhew et Gundersen, 1996) permet d'obtenir une estimation non biaisée du nombre total de neurones d'une structure du cerveau puisque cette méthode tient compte du plan tridimensionnel de la cellule (taille, forme, orientation dans le tissu).

Comme les cellules touchant certaines lignes prédéterminées (lignes en gras) du cadre de comptage sont éliminées, les cellules de petite taille ont autant de chance que les plus grosses d'être dénombrées (Figure 5D). L'orientation et la forme de la cellule ont peu d'impact puisque sont comptés les noyaux des cellules et non les cellules elles-mêmes. En outre, les corps cellulaires arrivant au focus à l'intérieur du dissecteur optique, lequel mesure 10 μm au centre de la coupe, sont quantifiés (Figure 5D, E). Le

piège de référence (Braedengaard et Gundersen, 1986; Pakkenberg et al. 1991) en est exclus puisque la technique de stéréologie permet une estimation du nombre total réel de neurones de la structure analysée. La technique de stéréologie comporte également l'avantage non négligeable d'une économie de temps; 100 à 200 échantillons de cellules suffisent à obtenir une estimation valide du nombre de neurones (West et al. 1991).

Ainsi, connaissant le volume total de la structure pour laquelle une estimation du nombre de neurones demande à être calculée, il est possible d'émettre des densités neuronales voisines de la réalité et ce de manière non biaisée. Évidemment, cette technique a pour prérequis une structure sectionnée de manière systématique et un point de départ de l'échantillonnage déterminé de façon aléatoire (Figure 5E). À l'aide d'un déplacement périodique, la technique de stéréologie élimine la possibilité qu'une même cellule puisse être dénombrée plus d'une fois (Figure 5E).

En résumé, la méthode du dissecteur optique atteint des paramètres de comptage beaucoup plus près de la réalité que la méthode de comptage par profils. La nature non biaisée de l'échantillonnage aléatoire, les estimations des volumes de référence et du dénombrement cellulaire total d'une structure éliminent les biais rencontrés dans la technique de comptage par profils.

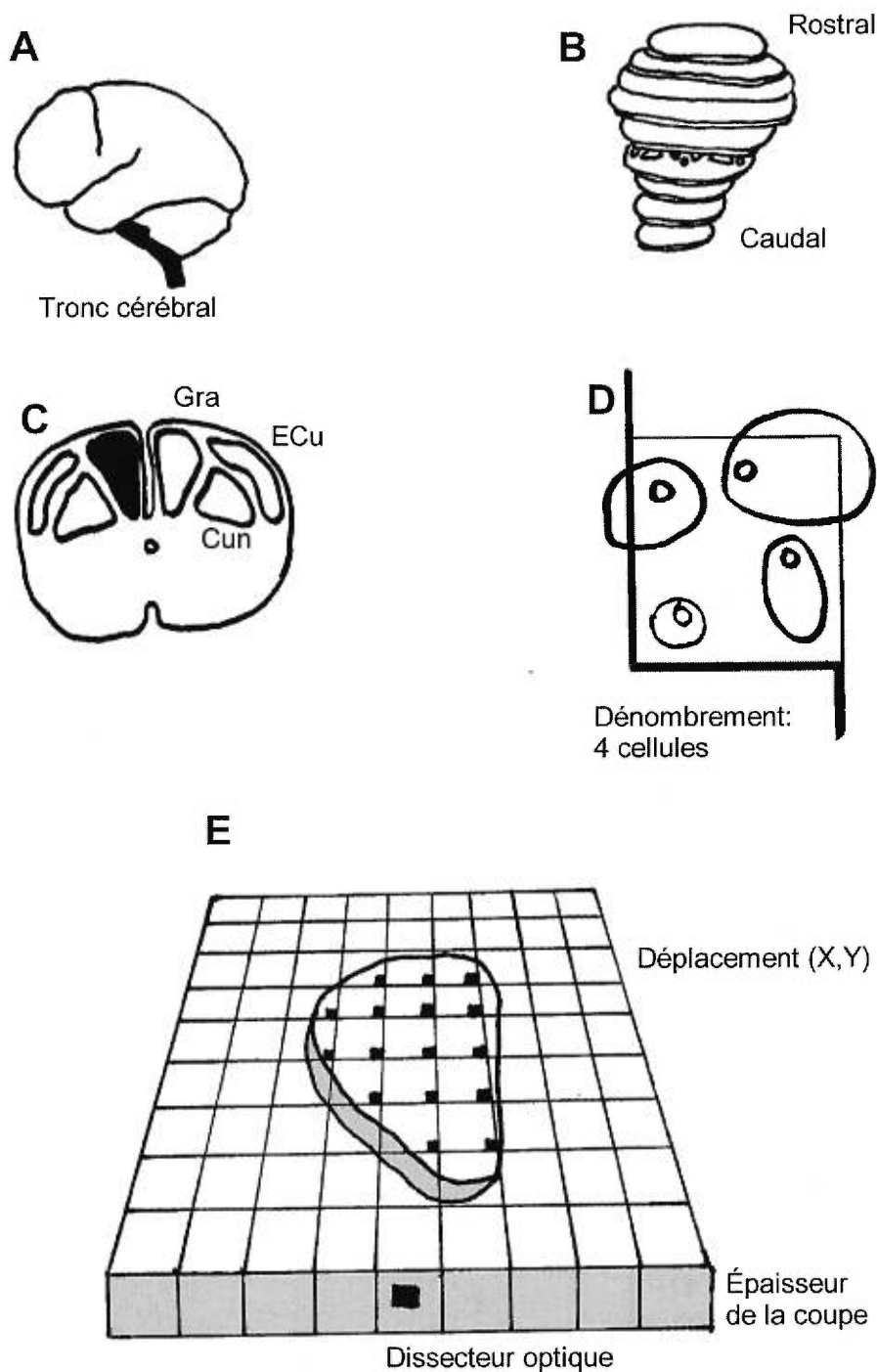


Figure 5. Représentation schématique de la technique stéréologique. (A) localisation du tronc cérébral (B) coupes histologiques du tronc cérébral (C) disposition des NCD sur coupe histologique (D) cadre de référence (E) échantillonnage aléatoire. (Adapté de West et al. 1991)

VI Hypothèses

Nous savons que l'information du système somatosensoriel est traitée de façon hiérarchique et que le Cun et le Gra projettent massivement vers VP alors que le Ecu a comme cible principale thalamique le VPO. Nous savons aussi qu'une ablation corticale partielle ou complète de SI, de même qu'une hémisphérectomie, engendre, au niveau du VP, une perte cellulaire importante mais incomplète.

Nous prévoyons donc que les cellules du VP ayant survécu ne pourront suffir à assurer en totalité la survie des cellules du Cun, du Gra et du Ecu controlatéraux à la lésion. Le volume et le nombre de cellules des NDC devraient subir une dégénérescence rétrograde transneuronale.

Comme le nombre de cellules nerveuses est un paramètre important dans l'évaluation de la capacité fonctionnelle d'une structure neuronale, nous croyons pertinent d'étudier la cytoarchitecture des NCD à la suite d'une hémisphérectomie chez le primate, à l'aide de techniques stéréologiques, lesquelles sont considérées comme exemptes de biais.

CHAPITRE 2

Article : The dorsal column nuclei in normal and early hemispherectomised monkeys.

The dorsal column nuclei in normal and early hemispherectomized monkeys

Running head : Dorsal column nuclei of monkeys

Patricia Lauzon¹, Denis Boire¹ and Maurice Ptito^{1,2,CA}

¹ Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale and École d'Optométrie, Université de Montréal, CP 6128, Montréal, PQ, H3C 3J7.

² Department of Neurology and Neurosurgery, Psychiatry and Ophthalmology, Montreal Neurological Institute, McGill University, 3801 University St., Montreal, Canada

Correspondence to :

Dr Maurice Ptito
École d'Optométrie
Université de Montréal, CP 6128,
Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7
Tél : [REDACTED]
Fax : (514) 343-2382
E-mail : [REDACTED]

Abstract

We investigated, in this study, the effects of a unilateral neocortical ablation on the volume and cell number of the dorsal column nuclei (DCN) of monkeys. The ratio of right/left DCN volume for the hemispherectomized (Hd) monkeys ranges between 0,795 to 1,080. This range is comparable to that of controls (0,968 to 1,054). Left- and right DCN show similar total cell numbers for cases operated at 4 months (84934 vs 74832) and 9 months (101434 vs 87753). The total cell numbers in DCN of hemispherectomized subjects are close to those of normal monkeys (86092 vs 86904). These results suggest that DCN could serve as a physiological substratum for the residual somesthetic abilities observed on the contralesional hemibody of hemispherectomy subjects.

Key words : cortical lesions; nucleus gracilis; nucleus cuneatus; degeneration; stereology; monkeys

Introduction

The dorsal column nuclei (DCN) are brainstem structures involved in light touch and sensory discrimination. Their fibers project to the ventroposterior complex (VP) of the median lemniscus pathway [1]. In primates, lesions of somatosensory cortex in infant and adults result in a dramatic loss of somatosensory discriminative capabilities of the hemibody contralateral to the ablation [2]. However, early lesions are followed by a significant sparing of somatosensory functions when compared to adulthood lesions [3]. Monkeys who underwent hemispherectomy in early development show a progressive improvement of sensorimotor functions a few weeks after surgery [4]. Hemispherectomized (Hd) humans can discriminate, on both their hemibodies, tactile, thermal and nociceptive thermal sensations whether the ablation is performed at an early age or at adulthood [5].

Anatomically, ablation of the postcentral cortical hand representation in monkeys is followed by a partial [6] or total retrograde degeneration [7] of the VP neurones ipsilateral to the resection. Total removal of the somatosensory cortex induces a complete retrograde degeneration in VP [8]. However, some remaining neurons were observed in the VP of Hd monkeys [9] and humans [10]. Currently available somatosensory lesion studies are clearly restricted to the evaluation of retrograde degeneration. The effects of a hemispherectomy on the DCN remain unknown. The goal of this study is to investigate the quantitative cytoarchitecture of the dorsal column nuclei [n. Gracilis (Gra), n. Cuneatus (Cun), External n. Cuneatus (ECu)] in monkeys which underwent, at different post-natal times, a unilateral ablation of an entire cerebral hemisphere.

Materials and Methods

Five green monkeys (*Cercopithecus aethiops sabeus*) underwent left cerebral hemispherectomy at postnatal ages ranging between 4 and 48 months and survived for a mean postsurgical time of 46,4 months (Table 1). Three normals served as controls. The surgical procedures have been described in details elsewhere [11]. The regulations of the Canadian Council on Animal Protection were followed. Under deep general anaesthesia (sodium barbitone, Nembutal 35mg/kg, i.v.), all monkeys were perfused transcardially with a buffered saline solution (0.9%, pH 7.2), followed by 4% buffered paraformaldehyde and sucrose solutions (10% and 20%) buffered in 0.1M sodium phosphate. After three days in cold 30% sucrose solution, frozen brainstem sections were cut in a coronal plane at 40 μ m and stained with cresyl violet.

Insert Table 1 about here

Nuclear boundaries of Gra, ECu and Cun were digitally delineated on a monitor. Each nucleus' surface was estimated using an image analysis system (MCID M1, Imaging Research). Nuclear volumes were calculated using the formula

$$V_{(nu)} = \sum S \cdot t \cdot d$$

where $\sum S$ stands for the sum of the surface areas, t the average section thickness and d the distance between the sections.

The total number of neurons in DCN were estimated using an optical disector on four animals. This method allows an estimation of cell numbers which is devoid of any

biases since each and every particle has an equal chance of being sampled [14]. With a random starting point, approximately 100 disectors were sampled. The number of neurons appearing in the disector when focusing down 10 μm in the center of the section was counted. The disector used on the monitor was 4421 μm^2 . For each DCN, neurons were identified as cells presenting a large, spherical or slightly ovoid, pale nucleus. The neurones' cytoplasm is conspicuous and contains Nissl bodies. These cells are easily distinguished from the smaller and darker stained glia and other non-neuronal cells.

For each nucleus, the total number of neurons was calculated using the formula :

$$N = V_{(nu)} \cdot (\sum Q^- / \sum V_{(dis)})$$

where N is the total number of cells, $V_{(nu)}$ is the volume of the structure, $\sum Q^-$ is the number of cells counted in the disectors and $\sum V_{(dis)}$ is the total volume of all disectors. In order to measure internal control, the coefficient of error (CE) within animals [12] was calculated with the following factors for every encountered nucleus : total surface to estimate total reference volume ($\sum S$), total number of neurons sampled (Q^-), total number of frames ($\sum F$), mean number of neurons sampled per disector ($\sum \bar{Q}^-$) and total number of neurons (N). The mean CE was calculated using the formula :

$$CE = 1/n_i \sqrt{\sum CE_i^2}$$

Results

In all Hd monkeys, the ablation of the cortical mantle was complete. No surgical damage to the thalamus was observed. The details on the histological verification of the lesion extent has been previously reported [11].

Volume assessment. Accurate volume estimates were obtained as the coefficient of error for the total reference volume was less than 10%, indicating high reliability [13] (Table 2). As well, reliability was confirmed as the observed mean variance associated with the individual total volume estimates (CE^2) for each nucleus is less than half the observed variance for the total volume (CV^2) [14].

Insert Table 2 about here

For each subject, the volume and percentage of each nucleus on total left or right DCN are given in Table 3. For all Hd subjects, both the total DCN volume and the volume of each nucleus taken individually, on the right or left side, are similar to those of normal subjects. In normal monkeys, the total DCN volume estimates vary for the left side between 16,1 and 21,0mm³ and for the right between 16,5 and 20.4 mm³ whereas those in Hd subjects vary between 17,0 and 22.5 mm³ for the left side and 16,5 and 22,5mm³ for the right. The estimates' range for left and right Cun volume is comparable for normal (6,0 to 8,0 mm³) and Hd subjects (5,9 to 10,2 mm³). The same is observed for the ECu (normal : 3,7 to 6,0 mm³; Hd : 3,9 to 6,0 mm³) and the Gra (normal : 6,2 to 7,2 mm³; Hd : 5,8 to 7,8 mm³).

Insert Table 3 about here

Figure 1A shows the right/left volume ratios for each nucleus as well as total DCN volume of controls and Hd subjects. Since the ratios for a given nucleus or total DCN partially or totally overlap the ratios' range found in normal subjects, the right/left differences observed in Hd subjects cannot be unequivocally attributed to the hemispherectomy. Therefore, no significant asymmetry between the left and the right side is induced by the hemispherectomy. The right/left ratio of DCN volumes is more variable in Hd monkeys than in normal cases.

Insert Figure 1 about here

Cells' count. The average CE for a mean cell number per frame [CE (Q-M)] is higher than 0,1 (Table 2). The observed mean variance of the individual total number estimates (CE^2) for ECu and Gra is less than half the observed variance for the total number of cells (CV^2). This result is not achieved for Cun; indicating a greater variance in our cell number estimates for this nucleus.

Individual cell number estimates are given in Table 4. We observed no differences between the number of cells in the DCN on both sides of Hd and control animals. For the ECu, the cell number's range of Hd subjects for the left side and the right side is similar to that of normal cases (11860 to 13852) (see Table 4). The same is true for Cun, the cell numbers estimates for Hd monkeys [left and right side respectively : 4 months (50647 vs 40460 cells); 9 months (49445 vs 43897 cells)] being similar to those of normal subjects (see Table 4). For the Gra, the ranges for the Hd

subjects (see Table 4) follow closely those observed in normal cases (24917 to 38665 cells).

Insert Table 4 about here

Figure 1B shows the right/left cell number ratios of controls and Hd subjects taken as two separate groups for each nucleus as well as total DCN. Except for total DCN, the ratios for a given nucleus partially or totally overlap the range of ratios in normal subjects; therefore the right/left differences observed in Hd subjects cannot be unequivocally attributed to the hemispherectomy. The range of right/left ratio of DCN cell number in Hd monkeys is inferior to that seen in normal cases. Cell counts however, are within the range of those attained in normal cases.

Discussion

Our results indicate that hemispherectomy produces no modification in volume of the DCN contralateral to lesion. All operated subjects show ipsilateral and contralateral DCN volumes similar to those of control subjects and no within group difference has been found. A certain amount of VP cells seem to survive the ablated hemisphere, perhaps sufficient in itself to maintain unaltered the DCN volume. Moreover, we have not found any significant changes in the total number of cells in the ipsilesional DCN, which appears similar to the contralesional and normal DCNs.

Quantitative cytoarchitecture of DCN

The ECu. No alteration was seen in ipsilateral and controlateral ECu cell counts taken from Hd subjects when compared to controls. As mentioned earlier, all DCN receive afferences from the dorsal column of the spinal cord. The ECu gets inputs from the upper limbs and sends most of its sensory information to the ipsilateral cerebellum [15,16]. In humans, a cerebellar degeneration, and consequently an ECu degeneration, occurs only when the hemispherectomy affects the thalamus and the basal ganglia, either partially or totally [17]. Given that the latter structures were not surgically damaged in our study, the absence of ECu trans-synaptic degeneration is not surprising.

Moreover, the ECu conveys sensory information not only to the cerebellum but also to the oralis ventroposterior nucleus [VPo] [18], which relays it to area 3a of SI [19]. Studies have shown that hemispherectomy produces a massive although incomplete VP nuclei degeneration [9]. Nevertheless, the inputs to VPo [18] although important, are less numerous than those forwarded to the cerebellum. Preserved ECu-cerebellum projections could thus secure ECu cells survival, explaining our study's finding as to the absence of trans-synaptic retrograde degeneration in that nucleus following hemispherectomy.

The Cun & Gra. The Cun and Gra convey information mainly to the controlateral VP which in turn projects massively to SI (areas 3a, 3b, 1 and 2) [20]. In monkeys, hemispherectomy leads to a severe, although incomplete atrophy of VP [9]. Gómez-Pinilla et al. [21] as well as Villablanca et al. [22] found similar results in Hd cats, with however, a more pronounced atrophy for adult- than neonatally-lesioned cats (kittens :

52.2%; adult cat : 85.9%). This VP cell loss, whether occurring in a young or older Hd cats or monkeys, and despite its relative importance, seems insufficient to induce a significant Cun cell loss.

Since the ipsilateral cortex cannot provide support in preserving VP cells, such a support could be issued by subcortical structures involved in somesthesia, such as the inferior and superior colliculi (IC and SC) for instance. According to Widberg et al. [23], the VPL, Gra and Cun send bilateral projections to IC and SC. Théorêt et al. [24] have shown that ipsilesional SC is remarkably well preserved following hemispherectomy in monkeys. In our study, since both SC remain intact, we must consider that their DCN afferents are also intact and therefore able to contribute, with VPL surviving cells, to the preservation of DCN neurons. On the other hand, although the involvement of somatosensory projections towards auditory midbrain structures is not as yet well understood, we can hypothesized that DCN projections towards IC are also intact.

Behavioral considerations

The unaltered volume and cell numbers of the dorsal column nuclei following hemispherectomy might form a biological substrate for the mediation of residual somesthetic abilities of the contralesional hemibody of Hd patients and monkeys. It has been reported that Hd patients can detect small Von Frey filament stimulation, feel warm and cold stimuli and clearly discriminate painful thermal intensities applied on the contralesional hemibody [3,5]. Sensory-motor tests (motor responses to tactile stimulation of the face and limbs as well as to thermal stimuli) applied to neonate and

adult-Hd cats were better preserved in the early-lesioned animals [25]. In monkeys, cutaneous (touch, brushing, scratching) and thermal (hot, warm and cold) stimulations applied to the contralesional upper and lower limbs elicited motor responses. The grasping response to cutaneous stimulation and tactile placing were still possible with the extremities contralateral to the lesioned hemisphere [3]. These studies clearly indicate that these residual somesthetic functions could be mediated by subcortical structures, by the remaining hemisphere (through an increase of ipsilateral pathways) or a combination of both.

Striking recovery of motricity in Hd kittens was attributed to an extensive reorganization of corticofugal motor projections. Indeed, corticothalamic and corticorubral projections which are mainly ipsilateral in the normal cat cross the midline in neonatally Hd kittens to terminate in the contralateral red nucleus [26]. These novel rubral terminals showed a distribution pattern similar to normal cats. Residual sensory functions can also be accounted for by anatomical changes observed in the brainstem sensory nuclei (gracilis and cuneatus). In the neonatal Hd kittens, the ipsilateral cortical projection to these nuclei was increased whereas it remained mainly contralateral in the adult-lesioned animal as it is the case in normal cats [21]. It is also possible that the sensory information entering the spinal cord and projecting to the contralateral DCN, crosses the midline to join the ipsilateral DCN and ascend through the lemniscal pathway to the thalamus and cortex of the remaining hemisphere. Such abnormal projections have already been reported in the hemispherectomized rat. For example, novel projections to ipsilesional thalamus originating in the substantia nigra and cortex of the remaining hemisphere has been found [27,28]. Although no

anatomical work has been done on the organization of the somatosensory system of neonatal Hd monkeys, it is reasonable to assume that a reorganization similar to what has been described in the Hd rat and cat has taken place.

Conclusion

Hemispherectomy in monkeys does not lead to a trans-synaptic retrograde degeneration of ipsilateral and controlateral dorsal column nuclei, neither in terms of volume nor in terms of cell number whatever the age at which the lesion was performed. The remarkable resistance of DCN to degeneration suggest that these structures might have a pivotal role in mediating residual somatosensory functions observed in hemispherectomized rats, cats, monkeys and humans.

Acknowledgements

This work was supported by a grant from the National Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) to MP.

References

1. Kaas JH and Pons TP. The somatosensory system of primates. In : Steklis H, ed. *Comparative Primate Biology : Neurosciences*. New York : Liss, 1988 : 421-468.
2. Carlson M and Burton H. *J. Neurosci.* **8**, 833-859 (1988).
3. Ptito M, Lepore F, Michel E *et al.* *IBRO.* **3**, 179 (1991).
4. Leonard CT and Grodberger ME. *Exp. Brain Res.* **32**, 1-14 (1987).
5. Bernier J, Bushnell MC, Ptito M *et al.* *Soc. Neurosci. Abs.* **23**, 440 (1997).
6. Burton H. *Brain Res.* **309**, 367-372 (1984).
7. Chmielowska J and Pons TP. *J. Comp. Neurol.* **360**, 377-392 (1995).
8. Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP *et al.* *Science* **237**, 417-420 (1987).
9. Peacock JH and Combs CM. *Exp. Neurol.* **11**, 367-399 (1965).
10. Powell TPS. *Brain* **75**, 571-584 (1952).
11. Ptito M, Herbin M and Boire D *et al.* *Prog. Brain Res.* **112**, 385-404 (1996).
12. Pakkenberg H, Andersen BB, Burns RS *et al.* *Brain Res.* **693**, 201-206 (1995).
13. Braendgaard H, Evans SM, Howard CV *et al.* *J. Microsc.* **159**, 285-304 (1990).
14. West MJ and Gundersen HJG. *J. Comp. Neurol.* **296**, 1-22 (1990).
15. Cliffer KD and Willis WD. *J. Comp. Neurol.* **345**: 84-93 (1994).
16. Jones EG and Pons TP. *Science.* **282**: 1121-1125 (1998).
17. Tirgari F. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* **120**: 355-382 (1977).
18. Boivie J and Boman K. *Brain Res.* **224**: 235-246 (1981).
19. Cusick CG, Steindler DA, Kaas JH. *Somatos. Res.* **3**:1-31 (1985).
20. Friedman DP, Jones EG. *J. Neurophysiol.* **45**:59-85 (1981).

21. Gómez-Pinilla F, Villablanca JR, Sonnier BJ et al. *Brain Res.* **385**:343-355 (1986).
22. Villablanca JR, Burgess JW and Benedetti F. *Brain. Res.* 368:211-225 (1986).
23. Widberg M, Westman J and Blomqvist A. *J. Comp. Neurol.* **264**:92-117 (1987).
24. Théorêt H, Boire D, Herbin M, Ptito M. *Soc. Neurosci. Abst.* **24**:1633 (1998).
25. Villablanca JR, Burgess JW, Olmstead CE. *Behav. Brain. Res.* 19 :205-226 (1986).
26. Villablanca JR, Gómez-Pinilla F, Sonnier BJ et al. *Brain Res.* 453: 17-31 (1988).
27. Neumann S, Pritzel M and Huston JP. *Behav. Brain Res.* **4**: 377-388 (1982).
28. Pritzel M and Huston JP. *Behav. Brain Res.* **3**: 43-54 (1981).

Legends

Figure 1 : Wisker plots showing the right/left ratios in controls and Hd subjects for each nucleus and total DCN. A : Right/left volume ratio B : Right/left cell number ratio. Cun, nucleus cuneatus; ECu, external nucleus cuneatus; Gra, nucleus gracilis; Total, dorsal column nuclei. Abcissa : three characters, normal subjects; one character and a period, Hd subjects. Dotted lines indicate right/left symmetry.

Table 1. Anatomical and surgical data for each subject.

Subjects			Age at	Post-operative
	Sex	Weight (g)	surgery (month)	time (month)
Controls				
N1	F	3850	-	-
N2*	F	3700	-	-
N3*	M	-	-	-
Hemispherectomized				
8824*	F	800	4	51
L8858	M	950	4	
1734*	M	1200	9	41
9036	M	1475	9	
1763	M	5245	48	41

* , subjects used for estimating the number of neurons.

Table 2. Stereological data for the dorsal column nuclei.

Structure	Sections	ΣS	$CE(\Sigma S)$	ΣF	$CE(\Sigma F)$	ΣQ^-	$CE(\Sigma Q^-)$	$\Sigma \bar{Q}^-$	$CE(\Sigma \bar{Q}^-)$	$V(mm^3)$	N_v	N	CE(N)
Cun													
Mean	9,50	21,52	0,013	84,25	0,033	18,50	0,138	0,23	0,147	8,35	5420,86	43794,62	0,140
SD	0,53	4,21		8,71		2,00		0,03		1,24	768,71	8431,54	
CV	0,06	0,20		0,10		0,11		0,15		0,15	0,14	0,19	
ECu													
Mean	6,63	11,34	0,022	79,38	0,051	13,00	0,127	0,16	0,112	4,27	3904,77	16642,54	0,134
SD	0,74	1,76		8,50		3,51		0,04		0,55	1038,67	4788,15	
CV	0,11	0,16		0,11		0,27		0,27		0,13	0,27	0,29	
Gra													
Mean	8,25	17,11	0,017	87,13	0,043	15,25	0,170	0,24	0,171	6,44	4100,24	26437,62	0,172
SD	1,04	2,66		6,90		4,68		0,18		0,66	1082,90	7523,67	
CV	0,13	0,16		0,08		0,31		0,76		0,10	0,26	0,28	

SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ΣS , total surface to estimate total reference volume; $CE(\Sigma S)$, coefficient of error of ΣS ; ΣF , number of frames or disector volumes examined; $CE(\Sigma F)$, coefficient of error of ΣF ; ΣQ^- , total number of disector neuronal nuclei sampled; $CE(\Sigma Q^-)$, coefficient of error ΣQ^- ; $\Sigma \bar{Q}^-$, mean number of neuronal nuclei sampled per disector volume; $CE(\Sigma \bar{Q}^-)$, coefficient of error of $\Sigma \bar{Q}^-$; V , total number of neurons; ECu, nucleus cuneatus; Ecu, external nucleus cuneatus; Gra, nucleus gracilis.

Table 3. Volume for each nucleus in mm³.

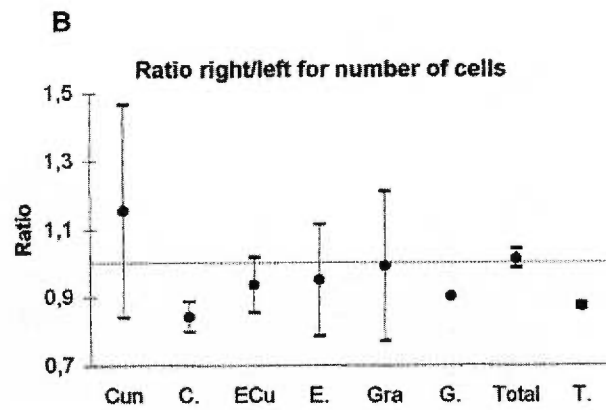
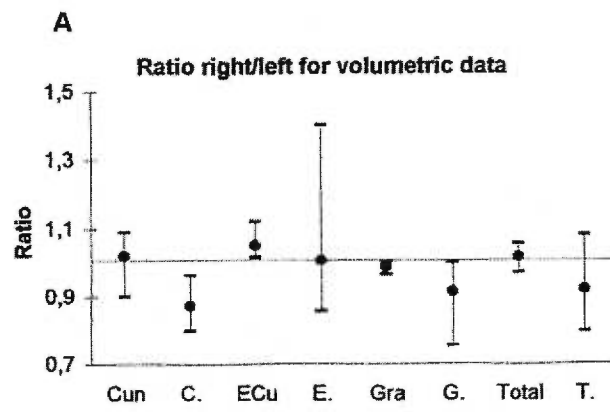
Subjects	Cun		ECu		Gra		Total	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Controls								
N1	8,0 (38)	7,2 (35)	5,9 (28)	6,0 (29)	7,2 (34)	7,2 (36)	21.0	20.4
N2	7,8 (43)	8,4 (43)	4,0 (21)	4,4 (23)	6,6 (36)	6,5 (34)	18.3	19.3
N3	6,0 (37)	6,5 (39)	3,7 (23)	3,7 (23)	6,5 (40)	6,2 (38)	16.1	16.5
Hemispherectomized								
8824	9,5 (45)	8,4 (45)	5,2 (25)	4,7 (25)	6,4 (30)	5,5 (30)	21.1	18.6
L8858	9,0 (44)	7,6 (41)	5,0 (24)	4,8 (25)	6,6 (32)	6,4 (34)	20.7	18.9
1734	10,2 (40)	8,1 (36)	4,6 (25)	3,9 (32)	7,8 (32)	5,9 (35)	22.5	17.9
9036	6,8 (45)	6,5 (45)	4,3 (20)	6,0 (22)	5,9 (35)	5,8 (33)	17.0	18.3
1634	6,7 (38)	5,9 (35)	4,6 (26)	4,2 (26)	6,5 (36)	6,5 (39)	17.7	16.5

Cun, nucleus cuneatus; ECu, external nucleus cuneatus; Gra, nucleus gracilis; (), volume of each nucleus in total left or right DCN expressed in percentage.

Table 4. Neuronal density and number of cells.

Subjects	N2		N3		8824		1734	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Nv (cells/mm³)								
Cun.	6909,345	5422,825	4524,900	6082,358	5338,407	4822,420	4859,320	5407,313
ECu	3336,505	3030,012	3768,734	3177,817	3076,517	3841,489	5742,832	5264,263
Gra	4845,515	5922,296	4987,196	3989,757	2842,702	2961,148	3305,467	3948,197
N = V(ref)·ΣQ⁻¹/ΣV(dis)	53955	45461	26958	39535	50647	40460	49445	43897
ECu	13192	13424	13852	11860	16132	17995	26144	20541
Gra	31895	38665	32331	24917	18156	16377	25846	23315
Total number of cells	99042	97550	73141	76312	84934	74832	101434	87753

Nv, neuronal density; N, number of cells; Cun, nucleus cuneatus; ECu, external nucleus cuneatus; Gra, nucleus gracilis.



DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette étude visait à quantifier les effets d'une hémisphérectomie néonatale unilatérale sur la cytoarchitecture des noyaux Cuns, des ECus et des Gras de la colonne dorsale. Le volume des NCD des sujets hémisphérectomisés, tant du côté ipsilatéral que controlatéral, est équivalent à celui de sujets normaux. Le nombre de cellules des Cun, ECu et des Gra ipsilatéraux et controlatéraux des lésés est comparable à celui des non-lésés.

I Données volumétriques

D'après nos résultats, une hémisphérectomie n'entraîne aucune altération du volume des NCD controlatéraux à la lésion. Tous les sujets hémisphérectomisés présentent des NCD controlatéraux et ipsilatéraux de volume comparable aux normaux et aucune différence intra-sujet n'a été observée. Il semblerait non seulement qu'un certain nombre de cellules du VP survive à une hémisphérectomie (voir discussion plus bas) mais que celui-ci suffise à maintenir inchangé le volume des NCD.

II Cytoarchitecture quantitative

D'après nos résultats, la quantité totale de cellules nerveuses dénombrées au sein des NCD de primates hémisphérectomisés est comparable à celle que l'on retrouve au niveau des NCD de primates normaux.

a) Le ECu

Le nombre de cellules des ECus de sujets hémisphérectomisés est similaire à celui des sujets normaux, tant du côté ipsilatéral que controlatéral à la lésion. Le ECu

reçoit ses afférences des membres supérieurs via la moëlle épinière et envoie la majorité de l'information sensorielle au cervelet ipsilatéral (Cliffer et Willis, 1994; Jones et Pons, 1998). Chez l'humain, une dégénérescence rétrograde cérébelleuse, et rétrograde transneuronal du ECu, s'observe lorsque l'hémisphérectomie atteint partiellement ou entièrement le thalamus et les ganglions de la base (Tirgari, 1977). Dans notre étude, les structures sous-corticales telles le thalamus et les ganglions de la base ont été exclues de la procédure chirurgicale lors de l'hémisphérectomie; ceci explique qu'une dégénérescence rétrograde transneuronal au niveau du ECu n'aie donc pas été observée.

De plus, de l'information sensorielle se rend jusqu'à l'aire 3a de SI (Cusick et al. 1985) via le noyau ventropostérieur oralis (VPO) (Boivie et Boman, 1981), lequel reçoit de l'information du ECu. Suite à une hémisphérectomie, les études démontrent une dégénérescence importante quoique incomplète des VPOs (Walker, 1935, 1938; Mettler, 1943; Peacock et Combs, 1965). Bien que le ECu soit la principale source d'afférences du VPO (Boivie et Boman, 1981), ces projections demeurent minimes comparativement à celles qu'il achemine au cervelet (Cliffer et Willis, 1994; Jones et Pons, 1998). Le maintien des projections du ECu vers le cervelet pourrait donc suffire à la survie des cellules du ECu, expliquant ainsi l'absence de dégénérescence rétrograde transneuronal dans ce noyau.

b) Le Cun et le Gra

Puisque les projections du Cun et du Gra au VP et au SI sont juxtaposées les unes aux autres et organisées de manière somatotopique, le Cun et le Gra seront considérés conjointement dans l'explication des résultats. Nous avons obtenu, pour le Cun et le Gra ipsilatéraux et controlatéraux des primates hémisphérectomisés, un dénombrement cellulaire similaire à celui des non-lésés. Le Cun et le Gra projettent principalement au VP controlatéral à la sensation, lequel projette à son tour massivement vers SI (aires 3a, 3b, 1 et 2) (Friedman et Jones, 1981). Chez le primate, une hémisphérectomie produit une atrophie massive mais incomplète du VP (Walker, 1935, 1938; Mettler, 1943; Peacock et Combs 1965). Des résultats similaires ont été observés chez le chat hémisphérectomisés (Gómez-Pinilla et al. 1986; Villablanca et al. 1986b), avec une atrophie plus marquée chez les chats adultes que chez les chatons (chaton : 52.2% et chat adulte : 85.9%). Dans notre recherche, il semblerait qu'une perte cellulaire au niveau du VP chez le primate hémisphérectomisé néonatalement (4 mois et 9 mois), bien qu'importante, semble néanmoins insuffisante pour induire une dégénérescence rétrograde transneuronaire des cellules du Cun et du Gra.

Comme le soutien à la conservation des cellules du VP ne peut venir du cortex ipsilatéral, il pourrait provenir de structures sous-corticales impliquées dans la somesthésie telles les colliculi inférieurs (CI) et supérieurs (CS). Wiberg et al. (1987) observent que le VPL, le Gra et le Cun projettent bilatéralement aux CI et CS. Chez le singe, les CS dégénèrent très peu ou pas du tout à la suite d'une hémisphérectomie Théorêt et al. (1998). Dans notre étude, comme il a été mentionné précédemment, les

structures sous-corticales ont été épargnées lors de la chirurgie, il est possible que les projections des NCD-CS soient elles aussi demeurées intactes et ainsi freiner le phénomène de dégénérescence rétrograde transneuronal vers les NCD. L'implication de projections somatosensorielles vers des structures dites auditives demeure obscure. Schroeder et Jane (1976) formulent l'hypothèse que ces deux systèmes coopèrent dans la détection de stimuli à basses fréquences vibratoires, d'où des projections somatosensorielles convergentes vers les structures auditives. Les projections des NCD vers les CI et les CS pourraient constituer un substrat physiologique aux fonctions résiduelles somatosensorielles de patients (Bernier, 1998) et de singes (Ptito et al. 1991) hémisphérectomisés.

Ainsi, seule une hémisphérectomie complète (cortex, diencéphale et mésencéphale) devrait induire une dégénérescence rétrograde au niveau du Cun et du Gra. En effet, une dégénérescence rétrograde des NCD suivant une hémisphérectomie ne survient que lorsque cette dernière inclut en plus du cortex le diencéphale et le mésencéphale (Tirgari, 1977). Tirgari (1977) note alors une nette atrophie du Cun et du Gra controlatéraux à l'hémisphérectomie. Dans notre étude, contrairement à celle de Tirgari (1977), non seulement le VPL est intact mais aucun noyau thalamique n'a subi de dommage chirurgical lors de l'hémisphérectomie. Une dégénérescence rétrograde transneuronal au niveau du Cun et du Gra n'a donc pu être observée.

Néanmoins, lorsque le VPL et le cervelet sont supprimés, la dégénérescence devient alors rétrograde et non transneuronal. Seules les études de lésions thalamiques

de Marty et Peschansky (1995) chez le rat et l'étude de lésion des fibres du système lemniscal médian située entre le VPL et les NCD de Cole et Nauta (1970) chez le chat témoignent d'une dégénérescence des NCD. En d'autres termes, une hémisphérectomie n'engendre pas de dégénérescence rétrograde transneuronaire au niveau des NCD mais une dégénérescence rétrograde au niveau du VPL.

III Pertinence des résultats

Comme il a été mentionné au chapitre premier, les techniques stéréologiques de comptage de cellules se comptent parmi celles dites sans biais (Sterio, 1984). Lorsqu'une estimation du nombre de neurones par la méthode du dissecteur optique est efficiente, le pourcentage (taux d'erreur) ne doit pas dépasser 10%. D'après le Tableau 2, le taux d'erreur du CE(N) (nombre de neurones estimés) est supérieur à 10% pour les Cuns (0,14), les ECus (0,134) et les Gras (0,172). Bien que ces pourcentages ne soient que de quelques centièmes plus élevés que le taux d'erreur permis, il est possible d'attribuer ces pourcentages aux manipulations de l'expérimentateur (moi). En ce sens, les déplacements X,Y ont pu ne pas être effectués correctement ou encore, l'épaisseur de la coupe mal évaluée, ce qui a pu inclure ou exclure certaines cellules et ainsi en changer le taux d'erreur.

Cependant, bien que les taux d'erreur soient supérieurs à 10%, il reste que, comparativement aux autres méthodes de comptage de cellules, les nombres de neurones estimés demeurent plus pertinents que s'ils avaient été estimés avec toutes autres techniques de comptage car la technique de stéréologie élimine plusieurs biais

présents avec les autres méthodes (voir chapitre premier, Clarification des résultats exprimés en densité cellulaire et La technique de stéréologie)

IV Limites de la recherche

La recherche se limite d'abord par le nombre de sujets utilisés (2 normaux et 2 hémisphérectomisés) pour l'évaluation du volume et du nombre de neurones dans chaque noyaux. Un nombre plus élevé aurait permis l'application de certaines formules statistiques afin d'établir statistiquement des différences intra-sujets (côté gauche VS côté droit) et entre sujets (normaux VS hémisphérectomisés). Dans la présente recherche, bien qu'une tendance à une dégénérescence rétrograde transneuronal s'observe visuellement pour le volume (voir Tableau 3), il n'est pas possible d'affirmer hors de tous doutes que cette dégénérescence existe, ce qui aurait été le cas avec un nombre de sujets plus élevé.

Ensuite, la recherche s'est vue imposer une limite due au matériel lui-même (trons cérébraux des singes). Au départ, la recherche comptait dix sujets, cependant, le volume et le nombre de neurones n'ont pu être estimés pour tous les animaux du fait que certains trons cérébraux étaient abîmés ou incomplets. Dans le cas contraire, il aurait été intéressant d'observer des courbes d'évolution du volume et du nombre de neurones selon l'âge à laquelle l'hémisphérectomie eut lieu et ainsi comparer la variable âge (jeune Vs adulte) dans l'analyse des résultats.

Finalement, puisque cette recherche s'inscrit dans le cadre d'une maîtrise, elle devait être réalisée dans un court délai (deux ans). La recherche aurait été plus complète avec une estimation du volume et du nombre de neurones au niveau du VP. Il aurait fallu une année de plus pour réaliser ces estimations. Du fait que VP joue un rôle important dans la somesthésie, il serait important dans les futures recherches stéréologiques sur les noyaux somatosensoriels d'évaluer et le VP et les noyaux concernés.

VI Considérations fonctionnelles

L'hémisphérectomie est une intervention chirurgicale utilisée comme traitement contre l'épilepsie (Wilson, 1970), laquelle est généralement suivie par une diminution considérablement ou un arrêt complet des crises et accompagnée d'une nette amélioration des fonctions sensorielles et motrices qu'elle soit pratiquée à un âge postnatal ou à l'âge adulte (White, 1961; Gagnier, 1992). Puisque le singe présente plusieurs similarités avec l'humain en termes d'organisation anatomo-physiologique de son cerveau, comparativement aux chats et aux rats, le modèle animal employant le Singe Vervet dans cette recherche s'avère approprié afin de comprendre les mécanismes sous-jacents aux fonctions résiduelles.

Les fonctions préservées, aussi bien motrices que somatosensorielles, ont été attribuées à une réorganisation anatomique et/ou à l'utilisation de mécanismes compensatoires impliquant des structures sous-corticales intactes suite à l'hémisphérectomie. Puisque le volume et le nombre de neurones des NCD demeurent

intactes suite à une hémisphérectomie, il est possible de présumer que les NCD constituent un substrat physiologique aux capacités somatosensorielles résiduelles par l'entremise de structures sous-corticales telles le striatum, le diencephale et le tronc cérébral sur l'hémicorps controlatéral de patients (Bernier, 1998) et de singes (Ptito et al. 1991b) hémisphérectomisés. Ces observations, forgées à partir de constatations sur les humains, sont en lien avec les études menées sur des rats (Kolb, 1990), des chats (Burgess et Villablanca, 1986; Burgess et al. 1986; Villablanca et al. 1986a) et les singes (White et al. 1959) ainsi qu'avec les résultats de cette recherche.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Une hémisphérectomie n'entraîne pas de dégénérescence rétrograde transneuronale au niveau des Cuns , des Gras et des ECus autant ipsilatéraux que controlatéraux et ce, ni au niveau du volume ni au niveau du nombre de cellules comprises dans chacun des noyaux. L'âge à la lésion, soit 4 mois et 9 mois dans la présente étude ne constitue pas une variable importante dans l'étude de la dégénérescence rétrograde transneuronale des NCD suivant une hémisphérectomie. Nos résultats suggèrent alors que la lésion corticale n'affecte que les relais thalamiques primaires qui projettent massivement au cortex et de façon beaucoup moins marquée les structures plus profondes du tronc cérébral qui envoient leurs axones à ces relais thalamiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Ameli, NO. (1980) Hemispherectomy for the treatment of epilepsy and behavior disturbance. *J. Can. Scien. Neurol.* 7:33-38.
- Bernier, J., Bushnell, MC., Ptito, M., Ptito, A., Marchand, S. (1997) Touch, pain and temperature perception in hemispherectomized patients. *Soc. Neuros.* 23(1):440.
- Bernier, J. (1998) Capacités somatosensorielles résiduelles chez les patients hémisphérectomisés. Document inédit, Mémoire de maîtrise, Université de Montréal.
- Berkley, KJ., Hubscher, C.(1995) Are there separate central nervous system pathways for touch and pain? *Nat. Med.* 1(8) :766-773.
- Boivie, J. (1978) Anatomical observations on the dorsal column nuclei, their thalamic projection and the cytoarchitecture of some somatosensory thalamic nuclei in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 178(1):17-48.
- Boivie, J., Boman, K. (1981) Termination of a separate (proprioceptive?) cuneothalamic tract from external cuneate nucleus in monkey. *Brain Res.* 224:235-246.
- Burton, H. (1984) Corticothalamic connections from the second somatosensory area and neighboring regions in the lateral sulcus of macaque monkeys. *Brain Res.* 309(2):368-372.
- Braedengaard, H., Gundersen, HJG. (1986) The impact of recent stereological advances on quantitative studies of the nervous system. *J. Neurosci. Methods* 18:39-78.
- Braendgaard, H., Evans, SM., Howard, CV., Gundersen, HJG. (1990) The total number of neurons in the human neocortex unbiasedly estimated using optical disectors. *J. Microsc.* 159:285-304.
- Burgess, JW., Villablanca, JR. (1986) Recovery of function after neonatal of adult hemispherectomy in cals : II. Limb bias and development, paw usage, locomotion and rehabilitative effect of exercise. *Behav. Brain Res.* 20 :1-17.

- Burgess, JW., Villablanca JR., Levine MS. (1986) Recovery of function after neonatal or adult hemispherectomy in cats : III Complex functions : open field exploration, social interactions, maze and holeboard performance. *Behav. Brain Res.* 20 :217-230.
- Carlson, M., Burton, H. (1988) Recovery of tactile function after damage to primary or secondary somatic sensory cortex in infant *Macaca mulatta*. *J. Neurosci.* 8:833-859.
- Carson, BS., Javedan, SP., Freeman, JM., Vining, EPG., Zuckerberg, AL., Lauer, JA., et al. (1996) Hemispherectomy: a hemidecortication approach and review of 52 cases. *J. Neurol.* 84:903-911.
- Chmielowska, J., Pons, TP. (1995) Patterns of thalamocortical degeneration after ablation of somatosensory cortex in monkeys. *J. Comp. Neurol.* 360(3):377-392.
- Chow, RL. (1952) Regional degeneration of the thalamic reticular nucleus following cortical ablations on monkeys, *J. Comp. Neurol.* 97:36-60.
- Cliffer, KD., Willis, WD. (1994) Distribution of the postsynaptic dorsal column projection in the cuneate nucleus of monkeys. *J. Comp. Neurol.* 345(1):84-93.
- Coggeshall, RE., Lekan, HA. (1996) Methods for determining numbers of cells and synapses: A case for more uniform standards of review. *J. Comp. Neurol.* 364:6-15.
- Cole, M., Nauta, WJH. (1970) Retrograde atrophy of axons of the medial lemniscus of the cat : An experimental study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 29(3) :354-369.
- Coyle, JT. (1983) Neurotoxic action of kainic acid. *J. Neurochem.* 41(1):1-11.
- Cusick, CG., Steindler, DA., Kaas, JH. (1985) Corticocortical and collateral thalamocortical connections of postcentral somatosensory cortical areas in squirrel monkeys: A double labeling study with wheat germ agglutinin (WGA)

conjugated to horseradish peroxidase and radiolabeled WGA. *Somatos. Res.* 3(1):1-31.

Florence, S.L., Wall, J.T., Kaas, J.H. (1989) Somatotopic organization of inputs from the hand to the spinal gray and cuneate nucleus of monkeys with observations on the cuneate nucleus of humans. *J. Comp. Neurol.* 286(1):48-93.

Friedman, D.P., Jones, E.G. (1981) Thalamic input to areas 3a and 2 in monkeys. *J. Neurophysiol.* 45(1):59-85.

Gagnier, J. (1992) La sensibilité thermique dans les cas d'hémisphérectomie humaine. Mémoire de maîtrise inédit, Université de Montréal.

Gómez-Pinilla, F., Villablanca, J.R., Sonnier, B.J., Levine, M. (1986) Reorganization of pericruciate cortical projections to the spinal cord and dorsal column nuclei after neonatal or adult cerebral hemispherectomy in cats. *Brain Res.* 385(2):343-355.

Gundersen, H.J.G., Bagger, P., Bendtsen, T.F., Evans, S.M., Korbo, L., Marcussen, N., Møller, A., Nielsne, K., Nyengaard, J.R., Pakkenberg, B., Sørensen, F.B., Vesterby, A., West, M.J. (1988) The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS.* 96(10):857-881.

Hirshberg, R.M., Al-Chaer, E.D., Lawand, N.B., Westlund, K.N., Willis, W.D. (1996) Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain.* 67(2-3):291-305.

Joanette, Y. (1998) Neuroembryologie, neuroanatomie et neurophysiologie systémique. Document inédit, Notes de cours, Université de Montréal.

Jones, E.G., Pons, T.P. (1998) Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science.* 282(5391): 1121-1125.

Jones, E.G., Powell, T.P.S. (1970) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. 3. Thalamic connexions. *Brain.* 93(1):37-56.

- Kaas, JH., Nelson, RJ., Sur, M., Dykes, RW., Merzenich, MM. (1984) The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J. Comp. Neurol.* 226(1):111-140.
- Kaas, JH., Pons, TP. (1988) The somatosensory system of primates. Dans Steklis, H. (Éd), *Comparative Primate Biology: Neurosciences* (Vol.4, pp. 421-468), New York : Liss.
- Kandel, ER., Schwartz, JH., Jessel, TM. (1991). *Principles of Neural Science*. Norwalk : Appleton & Lange.
- Kennard, MA. (1942) Cortical reorganization of motor function: studies on a series of monkeys of various ages from infancy to maturity. *Arch. Neurol. Psychiat.* 48:227-240.
- Kolb, B. (1990) Sprouting and recovery of function.. In B. Kolb and RC Tees, (Éds.) *The cerebral cortex of the rat*. MIT Press, Cambridge, pp 537-561.
- Leonard, CT., Golgberger, ME. (1987) Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal and adult cats. II. Maintenance of exuberant projections. *Dev. Brain Res.* 32:15-30.
- Martinez, L., Lamas, JA., Canedo, A. (1995) Pyramidal tract and corticospinal neurons with branching axons to the dorsal column nuclei of the cat. *Neuroscience*. 1:195-206.
- Marty, S., Peschanski, M. (1995) Effects of target deprivation on the morphology and survival of adult dorsal column nuclei neurons. *J. Comp. Neurol.* 356(4):523-536.
- Marty, S., Weinitz, JM., Peschanski, M. (1994) Target dependence of adult neurons: pattern of terminal arborizations. *J. Neurosci.* 9:5257-5266.
- Mayhew, TM., Gundersen, HJG. (1996) "If you assume, you can make an ass out of u and me": a decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J. Anat.* 188:1-15.

- Mettler, FA. (1943) Extensive unilateral cerebral removals in the primate: physiologic effects and resultant degeneration. *J. Neurol.* 79:185-245.
- Mountcastle, VB., Henneman, E.(1952) The representation of tactile sensibility in the thalamus of the monkey. *J. Comp. Neurol.* 96:404-440.
- Nelson, RJ., Kaas, JH. (1981) Connections of the ventroposterior nucleus of the thalamus with the body surface representations in cortical areas 3b and 1 of the cynomolgus macaque, (*Macaca fascicularis*). *J. Comp. Neurol.* 199(1):29-64.
- Neumann, S., Pritzel, M., Huston, JP. (1982) Plasticity of cortico-thalamic projections and functional recovery in the unilateral detelencephalized infant rat. *Behav. Brain Res.* 4 :377-388.
- Noback, R., Harting, JK. (1971) Spinal cord (Spinal Medulla). Dans Hofer, A., Schultz, AH., & Starck, D. (Éds), *Primatologia* (Vol II), S. Karger.
- Pakkenberg, B., Moeller, A., Gundersen, HJG., Dam, AM., Pakkenberg, H. (1991) The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 54:30-34.
- Pakkenberg, H., Andersen, BB., Burns, RS., Pakkenberg, A. (1995) A stereological study of substantia nigra in young and old rhesus monkeys. *Brain Res.* 693:201-206.
- Passingham, RE., Perry, VH., Wilkinson, F. (1983) The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. *Brain.* 106:675-705.
- Peacock, JH., Combs, CM. (1965) Retrograde cell degeneration in diencephalic and other structures after hemidecortication of rhesus monkeys. *Exp. Neurol.* 11:367-399.
- Pons, TP., Garraghty, PE., Friedman, DP., Mishkin, M. (1987) Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science.* 237(4813):417-420.

- Pons, TP., Garraghty, PE., Mishkin, M. (1992) Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J. Neurophysiol.* 68(2):518-527.
- Pons, TP., Kaas, JH. (1985) Connections of area 2 of somatosensory cortex with the anterior pulvinar and subdivisions of the ventroposterior complex in macaque monkeys. *J Comp. Neurol.* 240:16-26.
- Powell, TPS. (1952) Residual neurons in the human thalamus following hemidecortication. *Brain.* 75:571-584.
- Pritzel, M., Huston, JP. (1981) Unilateral ablation of telencephalon induces appearance of contralateral cortical and subcortical projections to thalamic nuclei. *Behav. Brain Res.* 4 :43-54.
- Ptito, A., Lassonde, M., Lepore, F., Ptito, M. (1987) Visual discrimination in hemispherectomized patients. *Neuropsychologia.* 25:869-879.
- Ptito, A., Lepore, F., Ptito, M., Lassonde, M. (1991a) Target detection and movement discrimination in the blind field of hemispherectomized patients. *Brain.* 114:497-512.
- Ptito, M., Lepore, F., Michel, E., Guillemot, J-P. (1991b) Partial recovery of functions following telencephalic hemispherectomy in infant monkeys (*Aethiops Sabeus*). *IBRO.* 3:179.
- Ptito, M., Herbin, M., Boire, D. (1996) Neural bases of residual vision on hemicorticectomized monkeys. *Prog. Brain. Res.* 112:385-404.
- Rose, RD., Rohrlich, D. (1987) Counting sectioned cells via mathematical reconstruction. *J. Comp. Neurol.* 263:365-386.
- Rustioni, A., Hayes, NL., O'Neill S. (1979) Dorsal column nuclei and ascending spinal afferents in macaques. *Brain.* 102(1):95-125.

- Sclabassi, R.J., Kroin, J.S., Hinman, C.L., Risch, H.A. (1986) The effect of cortical ablation on afferent activity in cat somatosensory system. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 64:31-40.
- Shriver, J.E., Stein, B.M., Carpenter, M.B. (1968) Central projections of spinal roots in the monkey. I. Cervical and upper thoracic dorsal roots. *Am. J. Anat.* 123(1):27-74.
- Sloper, J.J., Brodal, P., Powell, P.S. (1983) An anatomical study of the effects of unilateral removal of sensorimotor cortex in infant monkeys on the subcortical projections of the contralateral sensorimotor cortex. *Brain.* 106:707-716.
- Sterio, D.C. (1984) The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J. Microsc.* 134:127-136.
- Théorêt, H., Boire, D., Herbin, M., Ptito, M. (1998) The superior colliculus, substantia nigra dans dorsal lateral geniculate nucleus of the hemispherectomized monkey : A stereological evaluation of cell loss. *Soc. Neuros.* 24(2) :1633.
- Tirgari, F. (1977) A case of total hemispherectomy. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 120(2):355-382.
- Villablanca, J.R., Burgess, J., Benedetti, F. (1986a) There is less thalamic degeneration in neonatal-lesioned than in adult-lesioned cats after cerebral hemispherectomy. *Brain Res.* 368(2):211-225.
- Villablanca, J.R., Burgess, J.W., Olmstead, C.E. (1986b) Recovery of function after neonatal or adult hemispherectomy in cats. I. Time course, movements, posture and sensorimotor tests. *Behav. Brain. Res.* 19:205-226.
- Villablanca, J.R., Gómez-Pinilla, F., Sonnier, B.J., Hovda, D.A. (1988) Bilateral pericruciate cortical innervation of the red nucleus in cats with adult or neonatal cerebral hemispherectomy. *Brain Res.* 453 :17-31.
- Walker, A.E. (1935) The retrograde cell degeneration in the thalamus of Macacus rhesus following hemidecortication. *J. Comp. Neurol.* 62:407-419.

- Walker, AE. (1938) The thalamus of the chimpanzee. II. Its nuclear structure, normal and following hemidecortication. *J. Comp. Neurol.* 69(3) :487-507.
- West, MJ., Gundersen, HJG. (1990) Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 296(1):1-22.
- West, MJ., Slomianka, L., Gundersen, HJG. (1991) Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat. Rec.* 231(4):482-497.
- White RJ., Schreiner, LR., Hughes, RA., MacCarthy, CS., Grindlay, JJ. (1959) Physiological consequences of total hemispherectomy in the monkey. *Neurology.* 9 :149-159.
- White, HH. (1961) Cerebral hemispherectomy in the treatment of infantile hemiplegia. *Confinia Neurol.* 21 :1-50.
- Wiberg, M., Westman, J., Blomqvist, A. (1987) Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 264(1):92-117.
- Wilson, PJE. (1970) Cerebral hemispherectomy for infantile hemiplegia. *Brain.* 93 :147-180.
- Zatorre, RJ., Ptito, A., Villemure, J-G. (1995) Preserved auditory spatial localization following cerebral hemispherectomy. *Brain.* 118:879-889.