

Université de Montréal

**Développement physiologique des voies visuelles
chez le rat normal et chez celui ayant subi des
convulsions hyperthermiques**

par

François Prévost

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

en Psychologie

Option sciences cognitives et neuropsychologie

Janvier 2011

© François Prévost, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Développement physiologique des voies visuelles chez le rat normal
et chez celui ayant subi des convulsions hyperthermiques

Présentée par :
François Prévost

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Jocelyn Faubert, président-rapporteur
Franco Lepore, directeur de recherche
Jean-Paul Guillemot, co-directeur
Graziella Di Cristo, membre du jury
Louis Richer, examinateur externe
Christian Casanova, représentant du doyen de la FES

Résumé

Les neurones des couches superficielles du collicule supérieur et du cortex visuel primaire du rat adulte sont sensibles à de basses fréquences spatiales de haut contraste défilant à des vitesses élevées. Entre les jours post-nataux 27-30 et l'âge adulte, les fréquences temporelles optimales des neurones du cortex visuel primaire augmentent, tandis que leurs seuils de contraste diminuent. Cependant, les fréquences spatiales optimales, les valeurs de résolution spatiale et les bandes passantes spatiales de ces neurones sont, dès l'ouverture des paupières, similaires à celles observées chez le rat adulte. Ces profils de réponse neuronale suggèrent que les projections rétino-colliculaires et rétino-géniculo-corticales sont essentiellement issues de neurones ganglionnaires rétino-fuges magnocellulaires et koniocellulaires.

Les neurones du cortex visuel primaire du rat ayant subi des convulsions hyperthermiques présentent, dès l'ouverture des paupières, de basses fréquences spatiales optimales, de larges bandes passantes directionnelles et temporelles ainsi que des seuils de contraste élevés par rapport aux neurones du rat normal. À l'âge adulte, de basses fréquences temporelles optimales et de larges bandes passantes spatiales sont également observées chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques. L'altération des profils de réponse des neurones du cortex visuel primaire du rat ayant subi de convulsions hyperthermiques suggère un déséquilibre entre les mécanismes neuronaux excitateurs et inhibiteurs de cette aire corticale. Ces résultats suggèrent également qu'un épisode unique de convulsions fébriles infantiles suffit à altérer le développement des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs des neurones du cortex visuel primaire.

Mots-clés : vision, rat, collicule supérieur, cortex visuel primaire, développement, convulsions fébriles, fréquence spatiale, fréquence temporelle, direction, contraste.

Abstract

Neurons in superficial layers of the rat superior colliculus and primary visual cortex are sensitive to highly contrasted low spatial frequencies drifting at fast speeds. Between post-natal days 27-30 and adulthood, the optimal temporal frequencies of neurons in the primary visual cortex increase, whereas their contrast thresholds decrease. However, the optimal spatial frequencies, spatial resolution values and spatial bandwidths of these neurons are, soon after eyelid opening, similar to those observed in the adult rat. These neuronal response profiles suggest that the retino-collicular and retino-geniculo-cortical projections are mainly innervated by magnocellular and koniocellular retinal ganglion cells.

Neurons in the primary visual cortex of rats having experienced hyperthermic seizures are, soon after eyelid opening, sensitive to low optimal spatial frequencies and show broad directional and temporal bandwidths, as well as elevated contrast thresholds when compared to neurons of normal rats. At adulthood, low optimal temporal frequencies and broad spatial bandwidths are also observed in rats having experienced hyperthermic seizures. The alteration of response profiles of neurons in the primary visual cortex of rats having experienced hyperthermic seizures suggests an unbalance between excitatory and inhibitory mechanisms in this cortical structure. These results also suggest that a single episode of febrile seizures could be sufficient to impede the development of the spatio-temporal receptive field properties of neurons in the primary visual cortex.

Keywords : vision, rat, superior colliculus, primary visual cortex, development, febrile seizures, spatial frequency, temporal frequency, direction, contrast.

Table des matières

Introduction	1
1. Traitement du stimulus visuel.....	1
1.1. Neurones rétiniens.....	1
1.1.1. Propriétés des champs récepteurs parvocellulaires	3
1.1.2. Propriétés des champs récepteurs magnocellulaires.....	6
1.1.3. Propriétés des champs récepteurs koniocellulaires	7
1.2. Développement des projections rétino-fuges	8
1.3. Projection rétino-colliculaire	10
1.3.1. Traitement parallèle et projections rétino-colliculaires	13
1.4. Projection rétino-geniculée	15
1.4.1. Traitement parallèle et projections rétino-geniculées.....	18
1.5. Projection géniculo-corticale	20
1.5.1. Traitement parallèle et projections géniculo-corticales	24
2. Déficit de traitement du stimulus visuel.....	30
2.1. Convulsions fébriles	31
2.2. Syndrome d'épilepsie temporale médiane	32
2.3. Effet de l'activité neuronale paroxysmale sur le système visuel	34
2.3.1. Un modèle expérimental de convulsions fébriles.....	36
3. Objectifs et hypothèses.....	39
3.1. Le collicule supérieur	39
3.2. Le cortex visuel primaire	40
3.3. L'effet de convulsions hyperthermiques sur le cortex visuel primaire	40
Article 1: Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus	42
Abstract	44
Abbreviations.....	45
1. Introduction.....	46

2. Results	49
2.1. Classification of receptive fields	49
2.2. Spatial frequency tuning	49
2.3. Directional sensitivity.....	52
2.4. Temporal frequency tuning.....	54
2.5. Contrast response	55
3. Discussion.....	57
3.1. Spatial receptive field properties.....	57
3.2. Movement sensitivity	58
3.3. Temporal receptive field properties	59
3.4. Functional implications	60
4. Experimental procedures	62
4.1. Animals	62
4.2. Surgery.....	62
4.3. Optical preparation.....	63
4.4. Electrophysiological recordings.....	64
4.5. Stimulation procedure.....	64
4.6. Data processing	65
Acknowledgements.....	67
References	68
Figure legend	76
Figures.....	77
Article 2: Cortical development of the visual system of the rat.....	86
Abstract	88
1. Introduction.....	89
2. Methods.....	90
3. Results	92
3.1. Spatial receptive field properties.....	92
3.2. Directionality and orientation	93

3.3. Temporal receptive field properties	93
3.4. Contrast response	94
4. Discussion.....	95
5. Conclusion.....	97
References	98
Figure legend	100
Table.....	101
Figures.....	102
Article 3: Effects of hyperthermic seizures on the developing primary visual cortex of the rat	103
Abstract.....	106
1. Introduction.....	107
2. Experimental Procedures	110
2.1. Animals	110
2.2. Model of febrile seizures	110
2.2.1. Induction of focal cortical dysplasia	110
2.2.2. Induction of generalized seizures	111
2.3. Electrophysiological recordings.....	111
2.3.1. Surgery	111
2.3.2. Stimulation	112
2.3.3. Data processing.....	113
3. Results	115
3.1. Spatial properties of receptive fields	116
3.2. Directionality of receptive fields.....	118
3.3. Temporal properties of receptive fields	120
3.4. Contrast response of receptive fields.....	121
4. Discussion.....	124
4.1. Alterations in the development of V1 by hyperthermic seizures	124
4.2. Spatial memory impairments resulting from hyperthermic seizures.....	127

5. Conclusion	128
Acknowledgements	130
References	131
Figure legend	135
Table	138
Figures	139
Discussion générale	145
1. Sensibilité et sélectivité du système visuel du rat	147
2. Acuité visuelle du rat	150
3. Représentation spatiale basée sur la vision	153
3.1. Représentation spatiale assurée par la projection rétino-colliculaire	153
3.2. Représentation spatiale assurée par la projection rétino-géniculo-corticale	155
3.3. Développement d'une représentation spatiale basée sur la vision	157
4. Effet de convulsions hyperthermiques sur le cortex visuel	161
4.1. Hyperconnectivité neuronale	161
4.2. Stabilisation de synapses glutamatergiques	163
4.3. Mort d'interneurones GABAergiques et astrocytose	166
4.4. Stabilisation de synapses GABAergiques	168
Conclusion	171

Liste des tableaux

Article 2 : Cortical development of the visual system of the rat

Tableau 1. Spatio-temporal receptive field properties of neurons in the primary visual cortex of the rat	101
--	-----

Article 3 : Effects of hyperthermic seizures on the developing primary visual cortex of the rat

Tableau 1. Spatio-temporal receptive field properties of neurons in the primary visual cortex of the normal rat and the rat having experienced hyperthermic seizures	138
--	-----

Liste des figures

Article 1 : Spatio-temporal receptive fields properties of cells in the rat superior colliculus

Figure 1. Spatial frequency tuning profiles of collicular neurons	77
Figure 2. Distribution of the optimal spatial frequencies and spatial resolution values of collicular neurons	78
Figure 3. Distribution of the spatial bandwidths of collicular neurons	79
Figure 4. Direction tuning profiles of collicular neurons.....	80
Figure 5. Distribution of the directionality indexes and directional bandwidths of collicular neurons	81
Figure 6. Temporal frequency tuning profiles of collicular neurons	82
Figure 7. Distribution of the optimal temporal frequencies and temporal bandwidths of collicular neurons	83
Figure 8. Contrast response profiles of collicular neurons	84
Figure 9. Distribution of the contrast thresholds of collicular neurons	85

Article 2 : Cortical development of the visual system of the rat

Figure 1. Spatial frequency, temporal frequency, direction and contrast response profiles of cortical neurons	102
---	-----

Article 3 : Effects of hyperthermic seizures on the developing primary visual cortex of the rat

Figure 1. Spatial frequency tuning profiles of cortical neurons	139
Figure 2. Distribution of the optimal spatial frequencies, spatial resolution values and spatial bandwidths of cortical neurons	140

Figure 3. Direction tuning profiles and distribution of the directional bandwidths of cortical neurons	141
Figure 4. Temporal frequency tuning profiles of cortical neurons	142
Figure 5. Distribution of the optimal temporal frequencies and temporal bandwidths of cortical neurons	143
Figure 6. Contrast response profiles and distribution of the contrast response thresholds of cortical neurons	144

Liste des sigles et abréviations

AMPA	acide aminométhylphosphonique
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
CGLd	corps genouillé latéral dorsal
CS	collicule supérieur
c./deg.	cycle/degré
c./s	cycle/seconde
deg.	degré
deg./s	degré/seconde
E	jour embryonnaire
F0	taux de réponse moyen
F1	première harmonique
F2	seconde harmonique
GABA	acide γ -aminobutyrique
GABA _A	sous-unité A des récepteurs GABAergiques
GABA _B	sous-unité B des récepteurs GABAergiques
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NMDA	acide N-méthyl-D-aspartique
NT-3	<i>neurotrophin 3</i>
NT-4/5	<i>neurotrophin 4/5</i>
P	jour post-natal
SÉTM	syndrome d'épilepsie temporale médiane
α	alpha
β	beta
δ	delta
γ	gamma

À mes parents,

France et Michel

Remerciements

Au terme de ce projet, je réalise l'importance du soutien de mon entourage. Je tiens à exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de cette recherche. Je tiens à remercier les personnes suivantes, qui sont pour moi une source d'inspiration :

Merci au Dr. Jean-Paul Guillemot, qui voue une véritable passion à la littérature, incluant la littérature scientifique. Son amour pour les mots est palpable et contagieux. Merci à Jean-Paul pour son dévouement et son inconditionnel soutien durant toutes ces années.

Merci au Dr. Franco Lepore, pour son sens aigu de la mise en place des idées, pour sa vaste connaissance du monde et sa courtoisie. Par la considération dont il fait preuve à l'égard son entourage, Franco incarne l'élégance.

Merci à mes parents, pour l'intérêt qu'ils portent à mon cheminement, et pour m'avoir inculqué la curiosité, la confiance, l'intégrité et la persévérance.

Merci également au Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies, pour le support monétaire qui me fut accordé pour mes études de troisième cycle universitaire.

Introduction

« L'image et le sens sont identiques et, quand l'un se forme, l'autre se clarifie. »

Jung (1964)

1. Traitement du stimulus visuel

L'étude des propriétés fonctionnelles du système visuel doit tenir compte de l'expérience visuelle d'un organisme évoluant dans un environnement spécifique. L'humain côtoie plusieurs espèces animales, dont le rat, avec qui il partage ses habitats tant urbains que ruraux. De prime abord, les capacités d'analyse du système visuel du rat sont limitées en comparaison de celles du système visuel humain : la sensibilité spatiale, au mouvement directionnel et au contraste, de même que la sensibilité chromatique et stéréoscopique sont relativement restreintes chez le rat. Ces différences fonctionnelles reposent sur une organisation différente des systèmes visuels de ces deux espèces animales.

1.1. Neurones rétiniens

Les photorécepteurs de la rétine, stimulés par la lumière, transforment cette énergie physique en influx nerveux, qui sera acheminé au système nerveux central par le nerf optique. La majorité (99%) des photorécepteurs rétiniens du rat sont des bâtonnets, sensibles à toutes les longueurs d'onde (Szél & Röhlich, 1992). Deux types de cônes composent les autres photorécepteurs (Deegan & Jacobs, 1993). Une majorité (93%) de cônes contiennent un photopigment dont la sensibilité est maximale pour une longueur d'onde de 500 nm (bleu), et 7% contiennent un photopigment dont la sensibilité est maximale pour une longueur d'onde de 370 nm (ultraviolet). Les photorécepteurs transmettent un influx nerveux aux cellules horizontales et bipolaires, qui font synapse avec les cellules amacrines et les neurones ganglionnaires rétino-fuges. Les axones de ces derniers forment le nerf optique.

La distribution des photorécepteurs sur la rétine est généralement hétérogène. Une région de la rétine de l'humain et des singes de l'ancien monde, appelée fovéa, est caractérisée par une forte densité de photorécepteurs par rapport à la rétine périphérique. Une telle région de haute densité de photorécepteurs, dont la forme circulaire caractérise les espèces animales bénéficiant d'un champ visuel frontal (Stone, 1983a), permet à ces espèces une perception précise des objets visibles dans leur environnement (Stone, 1983b). La distribution des photorécepteurs rétiniens varie toutefois selon les espèces animales. La rétine du chat contient une région caractérisée par une densité élevée de photorécepteurs, appelée *area centralis*, mais la rétine du rat en est dépourvue. La rétine du rat présente plutôt une bande horizontale sur laquelle la densité de photorécepteurs est légèrement plus élevée, ce qui limite les fonctions visuelles de cette espèce. Les espèces animales qui, comme le rat, bénéficient d'un champ visuel panoramique en raison de la position latérale de leurs yeux, présentent généralement une telle bande horizontale (Stone, 1983a).

La rétine du rat pigmenté adulte comprend environ 110 000 neurones ganglionnaires rétino-fuges (Perry, Henderson, & Linden, 1983), dont les caractéristiques morphologiques varient, tel que démontré par coloration au sel d'argent (Perry, 1979) ou par marquage à la peroxidase de raifort (Dreher, Sefton, Ni, & Nisbett, 1985; Ni & Dreher, 1981). Au moins trois types de neurones ganglionnaires rétino-fuges peuvent être mis en évidence.

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type I du rat possèdent de gros corps cellulaires (16-32 μm), des axones de grand diamètre (moyenne : 0.9 μm) et des arbres dendritiques très étendus (220-790 μm). Les caractéristiques morphologiques de ces neurones correspondent à celles des neurones ganglionnaires rétino-fuges α du chat (Boycott & Wassle, 1974; Perry, 1979) et des neurones ganglionnaires rétino-fuges en forme de parasol du macaque (Stone, 1983c).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type II du rat forment deux sous-types (Dreher et al., 1985; Ni & Dreher, 1981). Les neurones de type IIa ont des corps cellulaires (11-22 μm), des diamètres axonaux (moyenne : 0.6 μm) et des arbres dendritiques (diamètre moyen : 250 μm) de taille moyenne. Les neurones de type IIb présentent, quant à eux, des corps cellulaires (7-15 μm), des diamètres axonaux (moyenne : 0.4 μm) et des

arbres dendritiques (diamètre moyen : 140 μm) de petite taille. Les neurones de type II de la rétine du rat s'apparentent à la fois aux neurones ganglionnaires rétino-fuges β et δ identifiés chez le chat (Boycott & Wassle, 1974; Stone, 1983c).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type III du rat se subdivisent également en deux sous-types (Ni & Dreher, 1981). Ceux dont le corps cellulaire (6-15 μm) et le diamètre axonal (moyenne : 0.35 μm) sont petits font partie du type IIIa. Leurs arbres dendritiques sont toutefois très étendus (diamètre moyen : 540 μm). Les neurones de type IIIb ont des corps cellulaires (15-24 μm) et des diamètres axonaux (moyenne : 0.6 μm) de taille moyenne. Leurs arbres dendritiques sont également très étendus (diamètre moyen : 400 μm). Ces neurones ganglionnaires rétino-fuges correspondent aux neurones γ décrits chez le chat (Boycott & Wassle, 1974; Perry, 1979; Stone, 1983c).

1.1.1. Propriétés des champs récepteurs parvocellulaires

La surface du champ visuel à laquelle un neurone est sensible correspond à son champ récepteur. Les neurones ganglionnaires rétino-fuges du chat présentent différents patrons de réponse à la présentation de lumière sur leurs champs récepteurs (Enroth-Cugell & Robson, 1984; Stone & Fukuda, 1974). Les neurones ganglionnaires rétino-fuges β du chat, désignés selon leurs propriétés physiologiques comme les neurones X, correspondent aux neurones ganglionnaires rétino-fuges nains du macaque (Schiller & Malpeli, 1977; Stone, 1983c), qui projettent vers les neurones parvocellulaires du corps genouillé latéral dorsal (CGLd). Ces neurones ganglionnaires rétino-fuges innervent donc la voie visuelle parvocellulaire.

Les enregistrements électrophysiologiques menés au niveau des axones du nerf optique du chat (Enroth-Cugell & Robson, 1966) permettent de distinguer deux régions circulaires concentriques et antagonistes du champ récepteur d'un neurone ganglionnaire rétino-fuge X. La présentation soutenue de lumière sur la région centrale du champ récepteur induit soit une augmentation (réponse ON) ou une diminution (réponse OFF) tonique du taux de réponse. Impliquant l'activation de cellules horizontales de la rétine

(deValois & deValois, 1988), la présentation soutenue de lumière sur sa région périphérique induit une réponse tonique inverse.

La présentation de fréquences spatiales, dont la luminance varie sinusoïdalement sur un axe perpendiculaire aux lignes d'iso-luminance, évoque la réponse optimale d'un neurone ganglionnaire rétino-fuge X à centre ON si la luminance varie selon une fonction *cosinus* depuis le centre du champ récepteur alors que deux cycles spatiaux couvrent le diamètre du champ récepteur (deValois & deValois, 1988). L'apparition de fréquences spatiales statiques en phase (0 deg.) avec le champ récepteur induit une augmentation tonique du taux de réponse, tandis que l'apparition de fréquences spatiales dont la phase est inverse (180 deg.) induit une diminution tonique du taux de réponse. La disparition de ces stimuli induit une réponse tonique opposée à celle induite par leur apparition. Le renversement de phase (0 et 180 deg.) de ces fréquences spatiales induit une modulation temporelle du taux de réponse à la première harmonique (F1) de la fréquence temporelle du renversement de phase.

L'apparition et le retrait de fréquences spatiales statiques avec une différence de phase de 90 deg. (90 ou 270 deg.) par rapport au centre du champ récepteur n'induisent aucune réponse d'un neurone ganglionnaire rétino-fuge X (Enroth-Cugell & Robson, 1966), puisque ces positions angulaires induisent une annulation des réponses ON et OFF. De façon similaire, la présentation uniforme de lumière sur les deux régions antagonistes du champ récepteur n'induit qu'une faible réponse neuronale (Enroth-Cugell & Robson, 1984). La réponse de ces neurones correspond à une sommation linéaire de l'intensité de la lumière présentée sur les régions antagonistes de leur champ récepteur.

Des fréquences spatiales défilant vers une direction perpendiculaire aux lignes d'iso-luminance induisent, à chaque endroit du champ récepteur, une modulation sinusoïdale de la luminance, et donc du taux de réponse neuronale (Enroth-Cugell & Robson, 1966). L'amplitude de cette modulation correspond à l'amplitude de la F1 dérivée d'une transformation de Fourier effectuée sur le taux de réponse neuronale. Un neurone ganglionnaire rétino-fuge X présente une telle modulation en maintenant un taux de réponse moyen (F0) similaire au taux de réponse évoqué par la présentation de fréquences spatiales

statiques. L'amplitude de la modulation de la réponse neuronale est également proportionnelle au contraste de luminance des fréquences spatiales.

La densité des neurones ganglionnaires rétino-fuges β/X sur l'*area centralis* du chat est supérieure à la densité observée sur la rétine périphérique, et ces neurones représentent environ 50% des neurones ganglionnaires rétino-fuges de cette espèce (Lennie, 1980). Leurs petits diamètres axonaux (2.5-6 μm) impliquent de lentes (moyenne : 26.1 m/s) vitesses de conduction axonale (Lennie, 1980). Le petit diamètre (0.7-4.5 deg.) de leurs champs récepteurs (Enroth-Cugell & Robson, 1966) et de la région centrale (0.5-1.5 deg.) des champs récepteurs (Lennie, 1980) explique qu'ils présentent des fréquences spatiales optimales élevées (jusqu'à 0.8 c./deg.) et une résolution spatiale atteignant 3-4 c./deg. (Enroth-Cugell & Robson, 1966, 1984). Le chat peut discriminer une fréquence spatiale élevée d'une surface uniforme, et ce, pour des fréquences spatiales pouvant atteindre 9 c./deg. (Hall & Mitchell, 1991).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges nains du macaque présentent de petits (diamètre < 10 μm) champs dendritiques (Lennie, 1980), en plus d'une sensibilité à de basses fréquences temporelles et des seuils de contraste élevés (Nassi & Callaway, 2009). Ils transmettent un signal antagoniste aux couleurs rouge et vert, c'est-à-dire que la présence de lumière d'une certaine longueur d'onde sur le centre ou la périphérie du champ récepteur excite le neurone ganglionnaire rétino-fuge, tandis que la présence de lumière d'une autre longueur d'onde sur la région antagoniste du champ récepteur l'inhibe. Ces neurones représentent environ 70% des neurones ganglionnaires rétino-fuges du macaque (Nassi & Callaway, 2009) et innervent la voie visuelle parvocellulaire, dédiée au traitement des aspects spatiaux de l'objet (Livingstone & Hubel, 1988; Stone, 1983b).

Les enregistrements électrophysiologiques menés dans le nerf optique du rat (Brown & Rojas, 1965) permettent de distinguer deux régions concentriques antagonistes du champ récepteur d'un neurone ganglionnaire rétino-fuge. Il n'est pas évident que des neurones ganglionnaires rétino-fuges parvocellulaires puissent être distingués chez le rat (Sefton & Dreher, 1985; Stone, 1983c). Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de types IIa et IIIb sont toutefois ceux qui s'y apparentent le plus, avec un diamètre axonal moyen

de 0.6 μm et une vitesse de conduction axonale moyenne de 5.5 m/s (Sefton & Swinburn, 1964). Ils constituent 28% des neurones ganglionnaires rétino-fuges du rat (Fukuda, 1977) et leur densité est supérieure au niveau de la région centrale de la rétine (Fukuda, 1977).

1.1.2. Propriétés des champs récepteurs magnocellulaires

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges α du chat, désignés selon leurs propriétés physiologiques comme les neurones Y (Enroth-Cugell & Robson, 1966, 1984; Stone & Fukuda, 1974), correspondent aux neurones ganglionnaires rétino-fuges de type I du rat (Stone, 1983c) et aux neurones ganglionnaires rétino-fuges en forme de parasol du macaque (Schiller & Malpeli, 1977; Stone, 1983c). Ces derniers projettent vers les neurones magnocellulaires du CGLd.

L'apparition ou le retrait de fréquences spatiales statiques sur le champ récepteur d'un neurone Y induit une réponse phasique, peu importe leur position angulaire (Enroth-Cugell & Robson, 1966). Le renversement de phase de fréquences spatiales induit une modulation temporelle du taux de réponse à la seconde harmonique (F2) de la fréquence temporelle du renversement de phase. Le taux de réponse de ces neurones ne présente pas une parfaite relation linéaire avec l'intensité de la lumière présentée sur le champ récepteur.

Des fréquences spatiales défilant vers une direction perpendiculaire aux lignes d'iso-luminance induit une modulation sinusoïdale du taux de réponse (Enroth-Cugell & Robson, 1966). L'amplitude de cette modulation correspond à l'amplitude de la F1 dérivée d'une transformation de Fourier effectuée sur le taux de réponse neuronale. En plus de cette modulation, un neurone ganglionnaire rétino-fuge Y présente une élévation du taux de réponse moyen (F0) par rapport au taux de réponse évoqué lors de la présentation de fréquences spatiales statiques.

La densité des neurones ganglionnaires rétino-fuges α/Y du chat est maximale sur la rétine périphérique, et ces neurones représentent environ 10% des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Lennie, 1980). Leurs grands diamètres axonaux ($> 6 \mu\text{m}$) impliquent des vitesses de conduction axonale (moyenne : 39.1 m/s) rapides (Lennie, 1980). Le diamètre

(1-7 deg.) de leurs champs récepteurs (Enroth-Cugell & Robson, 1966) et de la région centrale (1-4 deg.) des champs récepteurs (Lennie, 1980) sont grands.

Les neurones ganglionnaires rétinofuges en forme de parasol du macaque présentent des propriétés similaires: une sensibilité aux basses fréquences spatiales faiblement contrastées défilant à des fréquences temporelles élevées et une insensibilité à la longueur d'onde (Nassi & Callaway, 2009). Ils représentent environ 10% des neurones ganglionnaires rétinofuges (Nassi & Callaway, 2009) et innervent la voie visuelle magnocellulaire, dédiée au traitement des stimuli visuels mobiles (Livingstone & Hubel, 1988; Stone, 1983b).

Correspondant aux neurones α/Y du chat (Stone, 1983c), les neurones ganglionnaires rétinofuges de type I du rat constituent 5% de cette population neuronale (Fukuda, 1977). Ces derniers présentent de gros (diamètre moyen: 0.9 μm) axones et une vitesse de conduction axonale moyenne de 13.5 m/s (Sefton & Swinburn, 1964). Ces neurones sont présents sur l'ensemble de la rétine, mais leur densité est maximale au niveau de l'hémirétine temporale (Dreher et al., 1985; Schall, Perry, & Leventhal, 1987).

1.1.3. Propriétés des champs récepteurs koniocellulaires

Les neurones ganglionnaires rétinofuges γ du chat, désignés selon leurs propriétés physiologiques comme les neurones W (Stone & Fukuda, 1974), correspondent aux neurones ganglionnaires rétinofuges de type IIb et IIIa du rat et aux neurones ganglionnaires rétinofuges bistratifiés du macaque (Stone, 1983c). Ces derniers projettent vers les neurones koniocellulaires du CGLd.

Le taux de réponse de certains de ces neurones présente une relation linéaire avec l'intensité de la lumière présentée sur leur champ récepteur, alors que d'autres neurones manifestent une relation non-linéaire (Rowe & Cox, 1993). La réponse de certains neurones ganglionnaires rétinofuges W du chat est même inhibée par le contraste.

La densité des neurones ganglionnaires rétinofuges γ/W du chat est supérieure sur la rétine périphérique, et ils représentent environ 40% des neurones ganglionnaires (Lennie,

1980). Ils présentent des fréquences spatiales optimales de 0.2-0.3 c./deg. (Waleszczyk, Wang, Benedek, Burke, & Dreher, 2004) et une résolution spatiale de 0.75-1.1 c./deg. (Rowe & Cox, 1993). Le diamètre de leurs champs récepteurs est similaire à celui des neurones X et Y. Ils présentent de petits ($< 2.5 \mu\text{m}$) diamètres axonaux (Lennie, 1980) et des vitesses de conduction axonale (2.2-18 m/s) lentes (Stone & Fukuda, 1974) leur permettant de répondre à des vitesses atteignant 50 deg./s (Stone & Fukuda, 1974).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges bistratifiés du macaque présentent des propriétés similaires, en plus d'une réponse antagoniste aux couleurs bleu et jaune (Nassi & Callaway, 2009). Ils représentent environ 8% des neurones ganglionnaires rétino-fuges et innervent la voie visuelle koniocellulaire (Nassi & Callaway, 2009). La distinction entre les voies parvocellulaire, magnocellulaire et koniocellulaire suggère que certaines caractéristiques de l'information visuelle sont traitées par des voies visuelles parallèles (Stone, 1983b), mais la fonction de la voie koniocellulaire demeure équivoque.

Correspondant aux neurones γ/W du chat (Stone & Fukuda, 1974), les neurones ganglionnaires rétino-fuges de types IIb et IIIa du rat présentent de petits (moyenne : $0.4 \mu\text{m}$) diamètres axonaux et des vitesses de conduction axonale (moyenne : 3.0 m/s) lentes (Sefton & Swinburn, 1964). Ils représentent la majorité (67%) des neurones ganglionnaires rétino-fuges du rat et leur densité est maximale au niveau de la région centrale de la rétine (Fukuda, 1977).

1.2. Développement des projections rétino-fuges

La cytogénèse rétinienne chez le rat s'initie notamment par la prolifération des photorécepteurs et des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Horsburgh & Sefton, 1986), qui se forment entre les jours embryonnaires 10 (E10) et 15 (E15). Dès E14, les axones des neurones ganglionnaires rétino-fuges croissent et fasciculent pour former le nerf optique (Horsburgh & Sefton, 1986). Les couches superficielles du collicule supérieur (CS) du rat, une structure laminaire formée de sept couches, sont la principale cible des projections rétino-fuges chez le rat, étant innervées par plus de 90% des neurones ganglionnaires

rétinofuges (Linden & Perry, 1983; Salinas-Navarro et al., 2009). De plus, environ le tiers des projections rétino-fuges du rat innervent les neurones du CGLd (Dreher et al., 1985). Ainsi, environ le quart des neurones ganglionnaires rétino-fuges projettent vers les neurones colliculaires et géniculés via des branches axonales collatérales.

Chez le rat, la trajectoire du cône d'un axone issu de la rétine et la croissance de son arborisation terminale sont déterminées par la distribution spatiale des molécules de guidage dans l'encéphale fœtal (Roskies & O'Leary, 1994). Ces protéines de la matrice extracellulaire exercent des forces attractives et répulsives qui dirigent la croissance axonale des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Tessier-Lavigne & Goodman, 1996). Cependant, les cônes axonaux n'établissent pas tous des contacts synaptiques avec les neurones de la structure ciblée. Une proportion substantielle de ces axones se rétractent et mènent à la dégénérescence des neurones ganglionnaires rétino-fuges desquels ils sont issus (Perry et al., 1983). Durant les dix premiers jours suivant la naissance du rat pigmenté, cette population neuronale décline ainsi de 200 000 à 117 000. Cette apoptose massive résulte de divers facteurs, dont la quantité limitée de facteurs trophiques. Ces protéines, soit le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), le *nerve growth factor* (NGF), le *neurotrophin 3* (NT-3) et le *neurotrophin 4/5* (NT-4/5), favorisent la survie, la différenciation et la synaptogenèse des neurones, et ce, autant dans le cerveau immature que mature (Cohen-Cory, 2002).

Entre E18 et E21, des vagues d'activation spontanée de neurones ganglionnaires rétino-fuges voisins sur la rétine du rat entraînent des potentiels d'action simultanés à leurs terminaisons axonales (Maffei & Galli-Resta, 1990). Si l'activation synchrone de plusieurs neurones pré-synaptiques est nécessaire à la dépolarisation d'une membrane post-synaptique jusqu'à son seuil de décharge, les décharges du neurone post-synaptique sont alors synchronisées aux potentiels d'action pré-synaptiques résultant d'une vague d'activité spontanée sur un site rétinien, et désynchronisées par rapport aux potentiels d'action émis par des neurones ganglionnaires rétino-fuges d'un site rétinien éloigné. La dépolarisation synchrone de neurones pré- et post-synaptiques contribue à la potentialisation et à la stabilisation des synapses liant ces neurones (Hebb, 1949).

Le rôle de la potentialisation à long terme des synapses glutamatergiques est essentiel à la formation de la voie rétino-colliculaire (Zhao, Phillips, & Constantine-Paton, 2006) et de la voie rétino-géniculo-corticale (Cohen-Cory, 2002; Katz & Shatz, 1996). Le début de l'exploration de l'environnement par la modalité visuelle marque la transition entre l'activité neuronale spontanée et l'activité neuronale évoquée, facilitant ainsi l'émondage synaptique dans le système visuel (Goodman & Shatz, 1993; Katz & Shatz, 1996).

1.3. Projection rétino-colliculaire

Sur la surface dorsale du mésencéphale du rat mature siègent les collicules : le collicule inférieur est l'un des principaux relais de la voie auditive ascendante, tandis que les couches superficielles du CS sont la cible d'afférences visuelles directes et indirectes. Les couches intermédiaires et profondes du CS intègrent des afférences visuelles, auditives et somatosensorielles, en plus de générer des commandes motrices oculaires et de la tête. Tel qu'initialement noté par Ramon y Cajal (1899), les couches superficielles et profondes du CS du rat échangent des projections réciproques. Ces connexions, alimentées par l'expérience visuelle de l'organisme, permettent la calibration d'une représentation topographique de l'espace visuel, auditif et somesthésique (Stein, 1981).

L'espace visuel est représenté rétinotopiquement au niveau des couches superficielles du CS (Siminoff, Schwassmann, & Krüger, 1966). Celui-ci s'y dresse selon des gradients spatiaux semblables à ceux rapportés chez le macaque et le chat (Stein, 1981). Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de l'hémirétine nasale projettent vers les neurones du pôle rostral du CS, tandis que les neurones ganglionnaires rétino-fuges de l'hémirétine temporale innervent les neurones de la partie caudale du CS. L'azimuth du champ visuel est représenté le long de l'axe rostro-caudal du CS, tandis que l'élévation est représentée dans le plan médio-latéral du CS. Chez le macaque et le chat (Stein, 1981), tous les neurones ganglionnaires rétino-fuges des hémirétines nasales projettent au CS controlatéral, tandis que la majorité des neurones ganglionnaires rétino-fuges des hémirétines temporales

projetent au CS ipsilatéral. Le chevauchement des afférences rétino-fuges bilatérales donne lieu à une représentation binoculaire du champ visuel dans le CS. Chez le rat, bien que 90% des projections rétino-fuges innervent les neurones du CS controlatéral (Linden & Perry, 1983; Salinas-Navarro et al., 2009), il existe une représentation binoculaire du champ visuel au niveau des neurones situés dans la partie rostrale du CS (Martin, Sefton, & Dreher, 1983).

La formation du CS du rat survient entre E12 et E18 (Altman & Bayer, 1981), débutant ainsi deux jours après le début de la formation (E10-E15) des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Horsburgh & Sefton, 1986). Les neurones du CS sont issus de la prolifération des neuroblastes destinés à former l'ensemble de l'encéphale qui, chez les mammifères euthériens, s'amorce et prend fin durant la période embryonnaire.

La formation du CS du rat suit grossièrement un gradient intérieur-extérieur (Altman & Bayer, 1981). Les premiers neuroblastes terminant leur migration (E12-E13) constituent la couche V - *stratum album intermediale*, soit la cinquième couche depuis la surface colliculaire. La migration neuroblastique subséquente (E14-E15) permet la formation des deux couches colliculaires les plus profondes, soit la couche VI - *stratum griseum profundum* et la couche VII - *stratum album profundum*, ainsi que de la couche superficielle III - *stratum opticum*. Puis, vers E16-E17, se forment les deux couches les plus superficielles : la couche I - *stratum zonale* et la couche II - *stratum griseum superficiale*, ainsi que la couche intermédiaire IV - *stratum griseum intermediale*.

Lors de la dernière phase (E16) de différenciation laminaire du CS du rat (Lund & Bunt, 1976), les premiers cônes de croissance axonale issus de la rétine atteignent les couches colliculaires superficielles (Tessier-Lavigne & Goodman, 1996). Leur arrivée se poursuit jusqu'à E21 (Lund & Bunt, 1976). La synaptogenèse entre ces axones et leurs cibles s'amorce avant le terme (E22) de la gestation (Warton & McCart, 1989), au moment même (E18-E21) où les neurones ganglionnaires rétino-fuges génèrent spontanément des vagues de potentiels d'action (Maffei & Galli-Resta, 1990). Les neurones colliculaires génèrent des potentiels d'action spontanés dès le cinquième jour post-natal (P5). À la naissance du raton (E22 ou P0), la synaptogenèse entre les afférences rétino-fuges et leurs

cibles colliculaires est avancée, mais ne culmine qu'autour de P30 (Warton & McCart, 1989). Un émondage synaptique coordonné par l'activité spontanée le long de la projection rétino-colliculaire ne semble s'initier qu'à P10, alors que la genèse de potentiels d'action dans les neurones colliculaires est possible par la stimulation électrique du nerf optique (Itaya, Fortin, & Molotchnikoff, 1995).

Bien que la genèse de potentiels d'action colliculaires lors de la stimulation lumineuse de la rétine soit possible dès P13 (Itaya et al., 1995), un véritable émondage synaptique coordonné par l'activité neuronale évoquée le long de la voie rétino-colliculaire débute dès l'ouverture des paupières (P14-P15) et se poursuit jusqu'à P85 (Warton & McCart, 1989). Cette influence de l'activité neuronale est nécessaire à l'établissement d'une rétinotopie mature dans les couches superficielles du CS. En effet, bien que les forces moléculaires dirigent la croissance des cônes de croissance rétino-fuges selon une représentation rétinotopique, cette dernière demeure grossière (Davenport, Thies, & Nelson, 1996). Avant l'influence d'activité neuronale évoquée, les arborisations axonales sont diffuses et étendues.

Un blocage des courants sodiques trans-membranaires voltage-dépendants par injection intra-oculaire de tétrodontoxine durant les dix premiers jours post-nataux entrave la ségrégation synaptique le long de la voie rétino-colliculaire (O'Leary, Fawcett, & Cowan, 1986). Reflétant quant à elle la nécessité d'une activité neuronale évoquée par l'expérience visuelle dans les couches superficielles du CS, la privation binoculaire de lumière durant le premier mois post-natal chez le rat retarde de deux jours le rétrécissement des champs récepteurs des neurones colliculaires survenant normalement durant cette période (Binns & Salt, 1997). Fidèle aux principes de stabilisation synaptique hebbiens, ce n'est pas tant la présence d'activité neuronale que son organisation spatio-temporelle qui est cruciale à la ségrégation des afférences rétino-fuges. Ainsi, la stimulation binoculaire stroboscopique, donc simultanée et globale des deux rétines, empêche le rétrécissement des champs récepteurs permettant le raffinement de la rétinotopie sur la surface du tectum du poisson rouge (Eisele & Schmidt, 1988). L'activité neuronale évoquée durant les quatre premiers mois post-nataux est requise au maintien à long terme de la projection rétino-colliculaire

chez le rat, car la privation binoculaire de lumière durant cette période diminue le nombre d'afférences rétino-fuges vers les couches superficielles du CS en comparaison avec le rat ayant bénéficié d'un cycle de luminosité scotopique/photopique de 12h/12h (Prichard, Armacanqui, Benca, & Behan, 2007).

La privation binoculaire de lumière chez le chat durant les cinq premiers mois post-nataux altère aussi la sélectivité des neurones colliculaires à la direction du mouvement (Flandrin & Jeannerod, 1977). Les neurones colliculaires du rat présentent cette propriété dès la présence de potentiels d'action dans cette population neuronale (P13) lors de stimulations lumineuses de la rétine (Itaya et al., 1995). La sélectivité à la direction caractérise 14% des neurones des couches superficielles du CS du rat adulte (Fukuda & Iwama, 1978).

1.3.1. Traitement parallèle et projections rétino-colliculaires

L'ensemble des neurones des couches superficielles du CS du rat adulte sont sensibles à des vitesses élevées (40-90 deg./s) de déplacement de points lumineux et présentent de grands (diamètre : 5.4 à 18.1 deg.) champs récepteurs (Fukuda & Iwama, 1978). Les seuils de contraste (25-50%) des neurones colliculaires du rat albinos (Gonzalez, Perez, Acuna, Alonso, & Labandeira-Garcia, 1991) sont supérieurs à ceux observés (seuil moyen : 7%) chez le rat pigmenté (Sauvé, Girman, Wang, Keegan, & Lund, 2002).

Les couches superficielles du CS du rat sont innervées par trois populations de neurones ganglionnaires rétino-fuges : les neurones de type I (afférences magnocellulaires) et les neurones de types IIb et IIIa (afférences koniocellulaires). De façon analogue, les neurones des couches superficielles du CS du chat sont innervés par des neurones ganglionnaires rétino-fuges Y et W (Waleszczyk et al., 2004).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type I du rat projettent vers la portion ventrale des couches colliculaires II et III (Fukuda, 1977). Les neurones du CS du chat innervés par des neurones Y sont situés dans ces mêmes couches colliculaires, ainsi que dans la partie dorsale de la couche IV (Waleszczyk et al., 2004). Le diamètre de leur champ

récepteur est d'environ 11.7 deg. Lorsque stimulés avec des barres lumineuses, ils répondent optimalement à des vitesses d'environ 100 deg./s, mais peuvent répondre à des vitesses aussi rapides que 400 deg./s.

Chez le rat, les afférences rétino-fuges de type IIb et IIIa dont la réponse est phasique projettent vers la portion dorsale de la couche colliculaire II, tandis que celles dont la réponse est tonique projettent vers la portion ventrale de cette couche colliculaire (Fukuda, 1977). Les neurones du CS du chat innervés par des neurones ganglionnaires rétino-fuges W sont situés dans les couches I et II (Waleszczyk et al., 2004). Le diamètre de leur champ récepteur est d'environ six deg. Lorsque stimulés avec des barres lumineuses, ils répondent optimalement à des vitesses avoisinant 40 deg./s, mais peuvent répondre à des vitesses atteignant 200 deg./s.

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges Y n'innervent que 7% des neurones des couches superficielles du CS du chat, alors que les neurones uniquement innervés par des neurones W représentent 50% des neurones colliculaires visuels. Environ 40% de la population neuronale du CS sont innervés à la fois par des neurones Y et W (Waleszczyk et al., 2004). Si aucun neurone ganglionnaire rétino-fuge X ne semble innerver directement les neurones du CS du chat, il est possible que des signaux transmis par des neurones X y soient acheminés via le cortex visuel primaire (Thong & Dreher, 1986). En effet, durant les premiers jours post-nataux (P4-P5) du rat, des projections cortico-colliculaires provenant des cortex visuel, auditif et somatosensoriel du rat se forment. L'émondage synaptique des projections cortico-fuges, qui s'opère jusqu'à P21, limite ensuite ces projections à celles originant des neurones pyramidaux de la couche V du cortex visuel primaire ipsilatéral (Sefton, Mackay-Sim, Baur, & Cottee, 1981). Ces afférences corticales innervent les neurones de la portion dorsale de la couche III et de la portion ventrale de la couche II (Lund, 1966). Une telle projection cortico-colliculaire est également rapportée chez le chat (Gilbert & Kelly, 1975) et le macaque (Lund, Lund, Hendrickson, Bunt, & Fuchs, 1975).

L'héminégligence de stimuli présentés dans l'hémichamp visuel controlatéral à une lésion colliculaire fut initialement décrite par Sprague & Meikle (1965), qui rapportent également la négligence de stimuli auditifs, tactiles et nociceptifs présentés dans le même

hémiespace sensoriel. L'absence de saccades oculaires et de mouvements de la tête vers ces stimuli mena Schneider (1969) à souligner le rôle du CS dans la genèse de réponses d'orientation. L'orientation du regard vers un stimulus est désormais considérée comme une fonction adaptative favorisant un comportement d'approche vers un stimulus utile à l'organisme et un comportement d'évitement d'un stimulus qui lui soit nocif (King, 2004). Une intégration sensori-motrice rapide et cohérente est favorisée par l'alignement des cartes visuelle, auditive, somatosensorielle et motrice dans le CS.

1.4. Projection rétino-geniculée

Les neurones du CS ne projettent pas directement vers le cortex visuel primaire, mais ils projettent à plusieurs noyaux thalamiques, dont certains innervent cette aire corticale. Ces noyaux thalamiques constituent ainsi le relai d'une voie colliculo-corticale indirecte. Les neurones du CS du rat projettent ainsi aux neurones des noyaux latéral dorsal (Sefton & Dreher, 1985) et latéral postérieur (Thompson & Robertson, 1987) du thalamus, les homologues du pulvinar chez le chat et le macaque (Sefton & Dreher, 1985; van Groen & Wyss, 1992).

De plus, les neurones du CS échangent des projections réciproques avec les neurones de la portion ventrale du corps géniculé latéral, eux-mêmes innervés par des afférences rétino-fuges bilatérales et des afférences corticales ipsilatérales. Également innervé par des afférences colliculaires, le CGLd est la cible du plus grand nombre de projections rétino-fuges destinées au thalamus ($\approx 25\ 000$ chez le rat). Les projections réciproques entre le cortex visuel primaire et le CGLd font de ce noyau thalamique le relai le plus direct de l'information rétino-fuge destinée au cortex visuel primaire.

Les neuroblastes destinés à former le CGLd du rat (Altman & Bayer, 1979) prolifèrent dans la zone péri-ventriculaire au même moment (E14-E16) que ceux destinés à former (Altman & Bayer, 1981) le CS (E12-E18). Tel que démontré chez le macaque fœtal (Rakic, 1990), ils migrent vers le pôle dorsal de l'encéphale sous l'influence directive de molécules de guidage et de cellules gliales. Il en est de même des cônes de croissance

axonaux des neurones ganglionnaires rétino-fuges du rat (Tessier-Lavigne & Goodman, 1996) qui, ayant débuté leur croissance à E14 (Horsburgh & Sefton, 1986), atteignent le CGLd en y établissant un patron diffus de synapses.

Le CGLd du chat présente une organisation laminaire (Lennie, 1980). Chez le chat adulte, la couche la plus superficielle (couche A) est innervée par la rétine controlatérale, et la couche qui lui est ventrale (couche A1) est innervée par la rétine ipsilatérale. Sous la couche A1, la couche C est innervée par la rétine controlatérale, comme la couche C2 qui lui est ventrale. La couche C1 est innervée par la rétine ipsilatérale. Le noyau interlaminaire, médian aux couches géniculées, reçoit des afférences binoculaires. Le CGLd du macaque est composé de six couches (Lennie, 1980). Les couches 1, 4 et 6 reçoivent des projections de la rétine controlatérale, tandis que les couches 2, 3 et 5 reçoivent des projections de la rétine ipsilatérale. Comme chez la plupart des espèces dotées d'un champ visuel panoramique, le CGLd du rat ne présente pas d'organisation laminaire (Lennie, 1980).

Tant chez le chat que chez le macaque, la ségrégation des afférences issues de chaque rétine et le raffinement de la rétinotopie dans le CGLd semblent assurés par l'activité neuronale spontanée et évoquée le long de la projection rétino-géniculée (Cohen-Cory, 2002; Feller, 2009; Katz & Shatz, 1996). L'activation synchrone d'une population de neurones ganglionnaires d'une même rétine entraîne, dans une même couche géniculée, des potentiels d'action pré- et post-synaptiques coïncidents (Butts, Kanold, & Shatz, 2007). Une afférence à cette même couche neuronale issue de l'autre rétine, non-activée durant cette période d'activité coordonnée, sera éventuellement éliminée.

L'application de tétrodontoxine sur le chiasme optique du chaton fœtal durant les trois dernières semaines pré-natales empêche l'émondage de l'arbre axonal des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Sretavan, Shatz, & Stryker, 1988) et donc la ségrégation des afférences rétino-fuges entre les couches du CGLd (Shatz & Stryker, 1988). L'injection intra-oculaire de tétrodontoxine durant les trois premières semaines post-natales chez le chaton empêche également la ségrégation des afférences rétino-fuges entre les couches du CGLd, ainsi que des couches magnocellulaires et parvocellulaires de cette structure (Dubin,

Stark, & Archer, 1986). La suture d'une seule paupière dès la première semaine post-natale chez le chaton altère également l'innervation spécifique des couches géniculées magnocellulaires et parvocellulaires par les afférences rétino-fuges (Garraghty & Sur, 1993; Sur, Humphrey, & Sherman, 1982).

L'influence de vagues d'activité spontanée synchrone des neurones ganglionnaires rétino-fuges sur leurs propres cibles d'innervation n'est toutefois pas sans équivoque. D'abord, bien que l'élimination de toute activité spontanée dans la rétine du furet avant l'ouverture des paupières empêche la ségrégation des afférences issues de chaque rétine, le maintien d'une activité spontanée sans corrélation spatiale ou temporelle parmi les neurones ganglionnaires rétino-fuges du furet, par l'injection intra-oculaire d'un antagoniste cholinergique, suffit à la ségrégation des projections rétino-géniculées avant même l'ouverture des paupières (Huberman et al., 2003). Afin d'expliquer la ségrégation des projections rétino-géniculées issue de chaque rétine, une hypothèse alternative à une stabilisation synaptique régie par des vagues d'activité neuronale synchrone dans la rétine est l'influence de mécanismes moléculaires sur la croissance axonale des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Chalupa, 2009).

Chez le macaque, l'énucléation monoculaire ou binoculaire pré-natale n'empêche pas l'émergence de certaines propriétés anatomiques et physiologiques des voies visuelles magnocellulaire et parvocellulaire dans le CGLd (Rakic, 1981). Chez cette espèce, les cibles d'innervation des neurones ganglionnaires rétinien magnocellulaires et parvocellulaires semblent déterminées par des mécanismes indépendants de l'activité neuronale spontanée, soit par des forces moléculaires attractives et répulsives, puisque les axones de ces neurones rétinien croissent directement et sélectivement vers les couches géniculées magnocellulaires et parvocellulaires sans subir un émondage synaptique ultérieur (Meissirel, Wikler, Chalupa, & Rakic, 1997).

1.4.1. Traitement parallèle et projections rétino-géniculées

Les neurones du CGLd du rat sont innervés par la totalité des neurones ganglionnaires rétino-fuges de type I et par certains neurones ganglionnaires des types IIa et IIIb, qui possèdent un diamètre axonal moyen de 0.6 μm (Dreher et al., 1985). Les neurones ganglionnaires rétino-fuges de type I innervent également les neurones du CS au moyen de collatérales axonales. Tel qu'observé par Hubel & Wiesel (1961) dans le CGLd du chat, les neurones du CGLd du rat présentent une organisation campimétrique concentrique et antagoniste similaire à celle des neurones ganglionnaires rétino-fuges (Hale, Sefton, & Dreher, 1979). Le taux de réponse neuronale augmente lors de la présentation (réponse ON) ou du retrait (réponse OFF) de points lumineux sur la région centrale du champ récepteur, tandis qu'un patron de réponse inverse est évoqué sur la région périphérique du champ récepteur.

La mesure de la vitesse de conduction axonale des afférences rétino-fuges au CGLd du rat (Hale et al., 1979) suggère la présence de neurones magnocellulaires et koniocellulaires, mais pas de neurones parvocellulaires. En effet, 27% des neurones géniculés présentent de grands champs récepteurs (diamètre : 6–11 deg.) et une réponse phasique à l'apparition de barres et des points lumineux stationnaires. De manière similaire aux neurones magnocellulaires, ils répondent optimalement à des barres lumineuses se déplaçant rapidement (>100 deg./s) et sont innervés par des neurones ganglionnaires rétino-fuges de conduction axonale élevée (6.8–25 m/s). Les autres neurones géniculés (73%) répondent optimalement à des barres lumineuses se déplaçant lentement (<100 deg./s) et sont innervés par des neurones ganglionnaires rétino-fuges de conduction axonale lente (1.9–6.7 m/s). Parmi ces derniers, seulement 7% ressemblent aux neurones ganglionnaires rétino-fuges X du chat en manifestant une réponse tonique à l'apparition de points et de barres lumineuses stationnaires, mais ces neurones ne présentent pas de champs récepteurs plus petits que les neurones magnocellulaires et koniocellulaires. L'ensemble des neurones géniculés du rat répondent optimalement à des fréquences spatiales de 0.05-0.09 c./deg. défilant à une fréquence temporelle d'environ 2.6 c./s (Lennie & Perry, 1981).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges β/X du chat projettent leurs axones sur les neurones des couches géniculées A, A1 et C (Lennie, 1980). Ces neurones géniculés parvocellulaires possèdent de petits champs récepteurs (diamètre : 0.6-0.7 deg.), répondent optimalement à des fréquences spatiales de 0.43 à 0.58 c./deg., mais certains ont un pouvoir de résolution pouvant atteindre 1.63 c./deg. (Saul & Humphrey, 1990). Ces neurones géniculés répondent optimalement à des fréquences temporelles de 3.1 à 4.7 c./s, mais ils peuvent répondre à des fréquences temporelles atteignant 17 à 25 c./s. Présentant des propriétés similaires, les neurones des quatre couches dorsales parvocellulaires du CGLd du macaque sont innervés par les neurones ganglionnaires rétino-fuges nains (Nassi & Callaway, 2009).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges α/Y du chat projettent leurs axones sur les neurones des couches géniculées A, A1 et C, ainsi qu'au noyau interlaminaire (Lennie, 1980). Ces neurones géniculés magnocellulaires possèdent de grands champs récepteurs (diamètre : 1.1-1.6 deg.) ; ils répondent optimalement à de basses fréquences spatiales (0.12 à 0.13 c./deg.) et leur pouvoir de résolution spatiale (0.29 à 0.41 c./deg.) est également faible (Saul & Humphrey, 1990). Ils répondent optimalement à des fréquences temporelles de 4.7 à 6.0 c./s, mais peuvent répondre à des fréquences temporelles atteignant 18 à 26 c./s. Présentant des propriétés similaires, les neurones des deux couches ventrales magnocellulaires du CGLd du macaque sont innervés par les neurones ganglionnaires rétino-fuges en forme de parasol (Nassi & Callaway, 2009).

Les neurones ganglionnaires rétino-fuges γ/W du chat projettent sur les neurones de la couche géniculée C et au noyau interlaminaire (Lennie, 1980). Ces neurones géniculés koniocellulaires répondent optimalement à de basses fréquences spatiales (≤ 0.2 c./deg.), mais leur résolution spatiale varie entre 0.4 et 1.6 c./deg. (Spear, McCall, & Tumosa, 1989). Présentant des propriétés similaires, les neurones des six minces sous-couches koniocellulaires ventrales aux six couches du CGLd du macaque sont innervés par les neurones ganglionnaires rétino-fuges bistratifiés (Nassi & Callaway, 2009). Leur genèse et migration survient simultanément à celles des neurones géniculés parvocellulaires et magnocellulaires (Rakic, 1977). Les neurones koniocellulaires du CGLd du macaque sont

les seuls neurones géniculés à être innervés par les neurones des couches superficielles du CS, qui projettent aux six sous-couches koniocellulaires (Hendry & Reid, 2000).

Des enregistrements électrophysiologiques unitaires menés dans le CGLd du macaque (Movshon, Kiorpes, Hawken, & Cavanaugh, 2005) révèlent une maturation précoce de la voie visuelle magnocellulaire comparativement à la voie parvocellulaire. La fréquence spatiale optimale moyenne des neurones des couches magnocellulaires augmente entre la première semaine (2 c./deg.) et la quatrième semaine post-natale (4 c./deg.). Par contre, les fréquences spatiales optimales des neurones des couches parvocellulaires varient peu entre la première et la quatrième semaine post-natale (moyenne: 2 c./deg.), puis elles atteignent une moyenne de 5 c./deg. au cours du sixième mois post-natal. Le développement de la sensibilité au contraste des neurones des couches magnocellulaires est également plus rapide que celui des neurones parvocellulaires (Movshon et al., 2005).

Selon un gradient interne-externe, l'apoptose observée à la naissance dans les couches géniculées magnocellulaires du macaque excède jusqu'à dix fois celle observée dans les couches parvocellulaires (Williams & Rakic, 1988). De plus, l'émondage synaptique dans les couches géniculées magnocellulaires culmine au cours de la quatrième semaine post-natale, tandis qu'il ne culmine qu'au cours du quatrième mois post-natal dans les couches parvocellulaires (Holstein, Pasik, Pasik, & Hamori, 1985).

1.5. Projection géniculo-corticale

Les neurones formant le CGLd du rat prolifèrent entre E14 et E16 (Altman & Bayer, 1979). Puis, entre E16 et E17, les neuroblastes formant les neurones pyramidaux des couches corticales V et VI, aussi appelées couches infragranulaires, prolifèrent à leur tour (Berry & Rogers, 1965). Ce n'est qu'à E18 que prolifèrent les neuroblastes formant les neurones pyramidaux de la couche IV, aussi appelée couche granulaire, qui sont les principales cibles des projections géniculo-corticales. Les neurones corticaux de la couche IV projettent leurs axones sur les neurones corticaux des couches II et III, aussi appelées couches supragranulaires, qui se forment entre E19 et E21.

Bien que considérable, l'émondage synaptique n'implique pas nécessairement une apoptose massive. Par exemple, les neurones pyramidaux du cortex visuel primaire du chat, qui rétractent leurs axones innervant initialement le cortex visuel primaire controlatéral via le corps calleux, maintiennent leurs collatérales axonales afin d'innover le cortex visuel primaire ipsilatéral (Innocenti, 1995). Dès P2, les neurones du cortex visuel primaire du rat répondent à la stimulation électrique du nerf optique, mais leur réponse à la stimulation lumineuse de la rétine n'apparaît qu'à P10 (Hanganu, Ben-Ari, & Khazipov, 2006).

L'établissement de l'ensemble des propriétés fonctionnelles des neurones du cortex visuel primaire du chat semble dépendre de l'activité neuronale évoquée (Katz & Crowley, 2002). Par exemple, le blocage de l'activité neuronale le long de la voie rétino-géniculocorticale par injection intra-oculaire de tétrotoxine durant les 40 premiers jours post-nataux du chaton entrave la formation des colonnes de dominance oculaire dans la couche IV du cortex visuel primaire (Antonini & Stryker, 1993). Suggérant encore l'importance de l'organisation spatio-temporelle de l'activité neuronale dans l'émondage synaptique dans cette projection, la stimulation électrique simultanée des deux nerfs optiques durant les deux premiers mois post-nataux chez le chat empêche également la formation des colonnes de dominance oculaire (Stryker & Strickland, 1984).

La suture des deux paupières durant le premier mois post-natal du chaton n'affecte pas l'émondage synaptique qui limite normalement les connexions intracorticales des couches II-III à une colonne d'orientation (Zufferey, Jin, Nakamura, Tettoni, & Innocenti, 1999). Cependant, la privation visuelle binoculaire étendue aux second et troisième mois post-nataux maintient les connexions horizontales entre des colonnes d'orientation distinctes. Cette condition de privation visuelle altère également l'émondage de projections au cortex visuel primaire controlatéral.

La suture d'une seule paupière durant les quatre premiers mois post-nataux du chat induit également le maintien des collatérales calleuses des neurones pyramidaux de la couche V du cortex visuel primaire (Innocenti & Frost, 1979). La suture d'une seule paupière durant les quatrième et cinquième semaines post-natales du chaton entraîne une dominance oculaire favorisant l'œil fonctionnel (Hubel & Wiesel, 1970). Ce résultat est

corroboré par une expansion du territoire de la couche IV occupé par les terminaisons axonales des neurones géniculés véhiculant des afférences provenant de l'oeil normal, un phénomène démontré chez le chat (Shatz & Stryker, 1978) et le macaque (Hubel, Wiesel, & LeVay, 1977). Tel que démontré par la suture des deux paupières chez le chaton (Callaway & Katz, 1991), les connexions horizontales des couches corticales II-III délimitant une colonne d'orientation demeurent plastiques durant les six premières semaines post-natales. Les colonnes d'orientation demeurent donc vulnérables à l'activité neuronale évoquée plus longtemps que la distribution des projections géniculo-corticales sur la couche IV, qui délimitent les colonnes de dominance oculaire (Daw, Fox, Sato, & Czepita, 1992; Katz & Callaway, 1992).

Tout comme l'influence de l'activité neuronale précoce sur la ségrégation laminaire des afférences rétiniennes dans le CGLd, l'influence de l'activité neuronale précoce sur la formation des colonnes corticales de dominance oculaire est controversée. En effet, les colonnes de dominance oculaire se forment normalement dans le cortex visuel du furet malgré une énucléation binoculaire à la naissance (Crowley & Katz, 1999) et malgré une énucléation monoculaire effectuée durant la seconde semaine post-natale (Crowley & Katz, 2000), soit avant l'ouverture des paupières. Selon les auteurs, ce phénomène est attribuable à l'influence de mécanismes moléculaires sur la croissance axonale des neurones géniculés projetant à la couche IV du cortex visuel primaire. L'énucléation monoculaire ou binoculaire pré-natale chez le macaque n'empêche pas l'émergence de certaines propriétés anatomiques et physiologiques des voies visuelles magnocellulaire et parvocellulaire dans le cortex visuel primaire, bien qu'une réduction du volume de cette aire corticale résulte de telles manipulations (Kuljis & Rakic, 1990; Rakic, 1981; Rakic & Lidow, 1995).

En cohérence avec la position latérale des yeux du rat, le cortex visuel primaire de cette espèce ne possède pas de colonnes de dominance oculaire, mais présente tout de même une zone binoculaire. La suture d'une paupière durant le premier mois suivant l'ouverture des yeux (P14) fait pencher le profil de dominance oculaire des neurones binoculaires en faveur de l'œil fonctionnel (Maffei, Berardi, Domenici, Parisi, & Pizzorusso, 1992). Durant les 35 premiers jours post-nataux du rat, le potentiel de

stabilisation synaptique semble décliner progressivement dans la couche corticale IV (Kirkwood, Lee, & Bear, 1995), tel que reflété par la diminution de l'expression des récepteurs glutamatergiques à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). Or, la privation binoculaire de lumière durant cette période retarde la chute de l'expression de ces récepteurs, retardant ainsi le développement de la dominance oculaire.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur des neurones pyramidaux du cortex visuel mature (Herlenius & Lagercrantz, 2001), et la stabilisation de la synapse glutamatergique est un phénomène clef dans l'établissement des réseaux neuronaux qui sous-tendent la rétinitopie, la dominance oculaire et la sélectivité à l'orientation des neurones corticaux (Katz & Shatz, 1996). L'injection intracorticale d'un antagoniste glutamatergique ciblant les récepteurs de type NMDA durant les deux premiers mois post-nataux chez le chaton entrave d'ailleurs le raffinement de la taille des champs récepteurs, de la dominance oculaire et de la sélectivité à l'orientation (Kleinschmidt, Bear, & Singer, 1987). Cette procédure n'a pas d'effet chez le chat adulte.

Les propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs des neurones pyramidaux sont également attribuables à la modulation de leur réponse par les circuits d'interneurones inhibiteurs qui, dans le cortex visuel mature (Herlenius & Lagercrantz, 2001), sont essentiellement médiés par l'acide aminé γ -aminobutyrique (GABA). Le profil passe-bande de sélectivité aux fréquences spatiales d'un neurone pyramidal résulte de l'inhibition GABAergique de sa réponse aux basses fréquences par les interneurones, tel que démontré chez le chat par l'application d'un antagoniste à la sous-unité A des récepteurs GABAergiques (récepteurs GABA_A), la bicuculline (Vidyasagar & Mueller, 1994). De tels mécanismes inhibiteurs sous-tendent également les profils de réponse des neurones pyramidaux du chat au contraste lumineux (Morrone, Burr, & Speed, 1987), à la fréquence temporelle (Lauritzen & Miller, 2003) et à la direction du mouvement (Rose & Blakemore, 1974).

Il semble qu'une synthèse adéquate de facteurs trophiques, qui régulent la potentialisation synaptique à long terme, soit cruciale au développement du cortex visuel primaire (Katz & Shatz, 1996). L'injection intraventriculaire de NGF chez le rat (Maffei et

al., 1992) ou intracorticale de BDNF chez le chaton (Galuske, Kim, Castrén, Theonen, & Singer, 1996) empêche l'altération du patron de dominance oculaire qu'induit une privation monoculaire. Par ailleurs, l'injection intracorticale de BDNF ou de NT-4 chez le chaton bénéficiant d'une expérience visuelle normale empêche la formation de colonnes de dominance oculaire (Cabelli, Hohn, & Shatz, 1995). Cet effet peut s'expliquer par la croissance des arbres dendritiques et axonaux que le BDNF assure dans la couche corticale IV (McAllister, Lo, & Katz, 1995), en plus de favoriser la croissance d'épines dendritiques (Cohen-Cory, 2002). Une présence excessive de facteurs trophiques semble donc empêcher l'émondage synaptique ayant normalement lieu durant le développement du cortex visuel primaire.

1.5.1. Traitement parallèle et projections géniculocorticales

Les neurones parvocellulaires du CGLd du macaque innervent les neurones étoilés et pyramidaux des couches IVC β et VI du cortex visuel primaire (Livingstone & Hubel, 1988; Nassi & Callaway, 2009). La réponse de ces neurones corticaux est sélective à l'orientation du stimulus et est antagoniste aux couleurs rouge et au vert. Ils projettent leurs axones aux neurones des couches corticales II et III. Ces neurones supragranulaires innervent les bandes pâles de l'aire V2, qui innervent l'aire V4 et le cortex inféro-temporal. Cette voie visuelle ventrale serait impliquée dans la perception de la forme et de la texture, des capacités visuelles nécessaires à la reconnaissance de l'objet.

Les couches magnocellulaires du CGLd du macaque innervent les neurones étoilés des couches IVC α et VI du cortex visuel primaire (Livingstone & Hubel, 1988; Nassi & Callaway, 2009). La réponse de ces neurones corticaux est sélective à l'orientation et à la direction de mouvement du stimulus. Ils projettent leurs axones aux neurones de la couche IVB, qui innervent les bandes foncées de l'aire V2, qui innerve l'aire V5 (ou cortex médio-temporal) et le cortex pariétal. Cette voie visuelle dorsale serait impliquée dans la perception du mouvement et la stéréopsie.

Les neurones koniocellulaires du CGLd du macaque innervent les neurones des couches I à III du cortex visuel primaire (Livingstone & Hubel, 1988; Nassi & Callaway, 2009). La réponse de ces neurones corticaux n'est pas sélective à l'orientation du stimulus, mais est antagoniste aux couleurs bleu et jaune. Ces neurones supragranulaires innervent les bandes minces de l'aire V2, qui innervent l'aire V4. Cette voie visuelle semble impliquée dans la perception de la couleur, mais d'autres fonctions sont probablement encore inconnues.

Dean (1981) a démontré que le rat normal peut discriminer des fréquences spatiales statiques rectangulaires de haut contraste (80%) atteignant près de 1.0 c./deg. dans une tâche de discrimination de fréquences spatiales d'une surface uniforme. Une lésion bilatérale du cortex visuel primaire fait toutefois chuter l'acuité spatiale à environ 0.7 c./deg. Une dissociation fonctionnelle émerge entre les projections rétino-géniculo-corticale et rétino-colliculaire, car la lésion bilatérale du CS, sans atteinte du cortex visuel primaire, n'altère pas l'acuité spatiale du rat (Dean, 1981).

Plus du quart (27%) des neurones du cortex visuel primaire du rat adulte présentent un champ récepteur simple (Parnavelas, Burne, & Lin, 1983). Ces neurones présentent, à certains égards, une sommation linéaire de l'intensité lumineuse présentée sur leur champ récepteur (Lennie, 1980). Ils sont concentrés dans la couche corticale IV, mais aussi dans les couches II-III (Parnavelas et al., 1983). Près de la moitié (44%) des neurones du cortex visuel primaire du rat présentent un champ récepteur complexe (Parnavelas et al., 1983). Ces neurones présentent, à certains égards, une sommation non-linéaire (Lennie, 1980). Ils sont répartis dans les couches corticales II à VI (Parnavelas et al., 1983). Une minorité (13%) des neurones du cortex visuel primaire du rat présentent un champ récepteur inhibé par la longueur (Parnavelas et al., 1983). Ils sont présents dans les couches II, III et V. Enfin, une certaine proportion (16%) de cette population neuronale ne présente pas de sélectivité à l'orientation.

Tel que démontré chez le chat (Lennie, 1980), les neurones corticaux présentant des champs récepteurs simples et complexes sont innervés tant par des neurones géniculés parvocellulaires que magnocellulaires. En conséquence, certains neurones aux champs

récepteurs simples et complexes présentent des réponses phasiques, d'autres des réponses toniques. La sommation spatiale de l'intensité lumineuse présente au niveau des champs récepteurs simples suggère cependant que ces neurones corticaux sont innervés par des neurones géniculés parvocellulaires, et que les neurones corticaux présentant un champ récepteur complexe sont innervés par des neurones géniculés magnocellulaires (Citron, Emerson, & Ide, 1981).

Selon le critère établi par la présentation de la fréquence spatiale optimale défilante chez le chat par Skottun et al. (1991), plus de la moitié (57%) des champs récepteurs des neurones du cortex visuel primaire du rat adulte s'apparentent aux champs récepteurs simples, en présentant (Girman, Sauvé, & Lund, 1999) une modulation de leur taux de réponse à la F1 de la fréquence temporelle de défilement supérieure au taux de réponse moyen F0 ($F1/F0 > 1$). Les autres neurones (43%) présentent un taux de réponse moyen (F0) supérieur à la modulation du taux de réponse à la F1 de la fréquence temporelle de défilement ($F1/F0 < 1$), et s'apparentent donc aux champs récepteurs complexes. Certains neurones inhibés par la longueur (13%), identifiés par Parnavelas, Burne & Lin (1983), présenteraient possiblement un ratio $F1/F0 > 1$, s'apparentant ainsi aux champs récepteurs simples que les auteurs estimaient à 27% de cette population neuronale.

Près du tiers (29%) des neurones du cortex visuel primaire du rat adulte sont sélectifs à la direction de défilement de fréquences spatiales (Girman et al., 1999). Leur bande passante directionnelle se situe entre 45 et 60 deg. À peine 8% des neurones corticaux du rat sont sélectifs à la direction de mouvement de barres ou de points lumineux (Wiesenfeld & Kornel, 1975). Plus des trois quarts de cette population neuronale (77%) sont sélectifs à l'orientation de fréquences spatiales défilantes (Girman et al., 1999). Cette proportion de neurones sensibles à l'orientation chute à 10% lors de la présentation de barres lumineuses (Wiesenfeld & Kornel, 1975).

L'enregistrement de potentiels évoqués du cortex visuel primaire du rat par des fréquences spatiales à renversement de phase (2-4 c./s) indiquent (Fagiolini, Pizzorusso, Berardi, Domenici, & Maffei, 1994) que la résolution spatiale augmente entre P19-P23 et P40-P45, passant de 0.52 c./deg. à 1.1 c./deg. Lorsque stimulés avec des fréquences

spatiales défilantes (Girman et al., 1999), certains neurones corticaux du rat adulte présentent une résolution spatiale atteignant 1.2 c./deg. Cependant, ils présentent majoritairement des fréquences spatiales optimales entre 0.04 et 0.08 c./deg.

Les fréquences temporelles optimales de défilement de ces fréquences spatiales les plus fréquemment observées sont entre 1.73 et 3.44 c./s, auxquelles correspondent des vitesses de 10 à 250 deg./s (Girman et al., 1999). Certains neurones répondent à des vitesses atteignant 700 deg./s. Lorsque stimulés avec des points et des barres lumineuses d'un contraste de 60-80% (Burne, Parnavelas, & Lin, 1984), les neurones du cortex visuel primaire présentent des vitesses optimales inférieures (10 à 100 deg./s). Le taux de réponse à des éclairs lumineux des neurones présentant un champ récepteur simple (Wells, Bernstein, Scott, Bennett, & Mendelsen, 2001) est modulé jusqu'à une fréquence de papillotement moyenne de 15 Hertz (Hz). Les fréquences de papillotement induisant une modulation du taux de réponse des neurones ayant des champs récepteurs complexes sont plus élevées (moyenne : 24.7 Hz). Les réponses à des fréquences spatiales défilantes sont généralement obtenues avec des seuils de contraste entre 5 et 25% (Girman et al., 1999).

Tel que suggéré par l'étude du CGLd, le développement précoce de la voie visuelle magnocellulaire/dorsale par rapport à celui de la voie parvocellulaire/ventrale est appuyé par des mesures électrophysiologiques et anatomiques menées dans le cortex visuel primaire du macaque. Des enregistrements électrophysiologiques unitaires (Zhang, Smith III, & Chino, 2008) révèlent que, dès la seconde semaine post-natale, la composante phasique de la réponse neuronale à l'apparition de fréquences spatiales statiques (durée : 640 ms) est aussi robuste et stable que chez l'adulte, alors que la composante tonique est moins stable que chez l'adulte. L'estimation de l'activité métabolique locale par la mesure de l'enzyme mitochondriale cytochrome oxydase dans le cortex visuel primaire du macaque (Kennedy, Bullier, & Dehay, 1985) suggère également une maturation précoce de la voie visuelle magnocellulaire par rapport à la voie parvocellulaire. La couche corticale magnocellulaire IVC α présente un niveau d'activité équivalent à celui de l'adulte dès les 30-48 heures post-natales, alors que le niveau d'activité dans la couche parvocellulaire IVC β ne correspond encore qu'à la moitié du niveau observé chez le macaque adulte.

Enfin, la densité synaptique rapportée dans la couche corticale magnocellulaire IVC α atteint un niveau équivalent à celui du macaque adulte dès la troisième semaine post-natale, tandis qu'une densité synaptique mature dans la couche parvocellulaire IVC β n'est observée qu'à la 12^e semaine post-natale (Mates & Lund, 1983).

Une telle dissociation entre les décours développementaux des réponses magnocellulaire et parvocellulaire est également rapportée dans le cortex visuel primaire humain. Les potentiels évoqués chez l'humain adulte (Elleberg, Hammarrenger, Lepore, Roy, & Guillemot, 2001) possèdent une composante reflétant la réponse magnocellulaire (composante P1) et une composante reflétant la réponse parvocellulaire (composante N1). En effet, la composante P1 est sensible au bas contraste, sature en amplitude à un contraste modéré et présente un profil de syntonisation passe-bas aux fréquences spatiales. Par opposition, la composante N1 n'est pas sensible au bas contraste, présente une amplitude proportionnelle au niveau de contraste et un profil de syntonisation passe-bande aux fréquences spatiales. Une basse fréquence spatiale (0.5 c./deg.) évoque une P1 dès la naissance, tandis que la N1 n'apparaît qu'au huitième mois post-natal (Hammarrenger et al., 2003). L'amplitude de cette dernière croît durant l'année suivante. Une fréquence spatiale élevée (2.5 c./deg.) n'évoque une P1 qu'au troisième mois post-natal. Son amplitude croît jusqu'au sixième mois, au moment où la N1 apparaît et augmente en amplitude jusqu'au huitième mois post-natal.

En accord avec ces résultats, le développement tardif de la voie visuelle parvocellulaire par rapport à celui de la voie magnocellulaire se reflète dans la performance humaine à diverses tâches comportementales. Dans une tâche de choix forcé, Hartmann & Banks (1992) démontrent que la courbe de sensibilité au contraste de fréquences spatiales (0.1 c./deg.) à renversement de phase est une fonction passe-bas de la fréquence temporelle (1-20 c./s) à la sixième semaine post-natale et est, comme chez l'adulte, une fonction passe-bande de la fréquence temporelle au troisième mois post-natal. Cependant, la courbe de sensibilité au contraste de fréquences spatiales à renversement de phase d'une fréquence spatiale de 1.0 c./deg. demeure une fonction passe-bas de la fréquence temporelle (2-17 c./s) jusqu'au quatrième mois post-natal (Swanson & Birch, 1990). À ce moment, la courbe

de sensibilité au contraste de fréquences spatiales de 0.35 c./deg. est déjà une fonction passe-bande. La courbe de sensibilité au contraste d'une fréquence spatiale de 1.0 c./deg. devient une fonction passe-bande de la fréquence temporelle au sixième mois post-natal.

Chez l'humain adulte, la courbe de sensibilité au contraste de luminance de fréquences spatiales (0.27 c./deg.) est une fonction passe-bande de la fréquence temporelle (1-19 c./s), tandis que la courbe de sensibilité au contraste chromatique (rouge/vert) est une fonction passe-bas de la fréquence temporelle (Dobkins, Anderson, & Lia, 1999). La courbe de sensibilité au contraste de luminance de fréquences spatiales défilantes est une fonction passe-bande de la fréquence temporelle dès le troisième mois post-natal, tandis que la courbe de sensibilité au contraste chromatique n'est une fonction passe-bas de la fréquence temporelle qu'après le quatrième mois post-natal.

2. Déficit de traitement du stimulus visuel

Le développement anormal des voies de traitement du stimulus visuel est associé à divers syndromes, tels l'autisme (McCleery, Allman, Carver, & Dobkins, 2007), la schizophrénie (Kéri, Kelemen, Janka, & Benedek, 2005), le trouble bipolaire de l'humeur (Kéri, Benedek, & Janka, 2007) et la dyslexie. Une atteinte spécifique de la voie visuelle magnocellulaire est associée à une hypothèse étiologique de la dyslexie (Skottun, 1997; Stein, 2001). Cette hypothèse émerge d'abord de mesures comportementales menées auprès d'adultes dyslexiques (Lovegrove, Bowling, Badcock, & Blackwood, 1980), qui indiquent des seuils de contraste supérieurs à ceux de sujets normaux pour la détection d'une fréquence spatiale statique de 4 c./deg. présentée durant de courtes périodes (150-500 vs 1000 ms), mais des seuils de contraste normaux pour la détection d'une fréquence spatiale statique de 12-16 c./deg. La population dyslexique présente également (Ridder, Borsting, Cooper, McNeel, & Huang, 1997) des seuils de contraste supérieurs à ceux de sujets normaux pour la discrimination d'une basse fréquence spatiale (0.0625 c./deg.) dont le renversement de phase survient à une fréquence temporelle élevée (25 c./s) d'une surface uniforme. Des seuils de contrastes normaux sont obtenus avec de basses fréquences temporelles (5-20 c./s). Enfin, cette population présente (Demb, Boynton, Best, & Heeger, 1998) un seuil de discrimination de vitesses de défilement de fréquences spatiales de 0.4 c./deg. supérieur (moyenne : 1.75 deg./s) à celui de la population normale (moyenne : 1.16 deg./s).

Les potentiels évoqués lors de la présentation de fréquences spatiales (2 c./deg.) statiques de haut contraste (80%) et par le début du défilement à basse vitesse (4 c./s) de ces fréquences spatiales sont similaires auprès des enfants dyslexiques et normaux (Schulte-Körne, Bartling, Deimel, & Remschmidt, 2004). Cependant, les enfants dyslexiques présentent une faible amplitude de la composante P2 évoquée par le début du défilement à vitesse rapide (16-32 c./s) des fréquences spatiales. Les adultes dyslexiques présentent (Livingstone, Rosen, Drislane, & Galaburda, 1991) une faible amplitude des potentiels stationnaires évoqués par un damier (0.12-0.16 c./deg.) de faible contraste (1-2%) à

renversement de phase rapide (15 c./s), mais présentent une amplitude normale des potentiels stationnaires évoqués par un damier de haut contraste (20%) ou à renversement de phase lent (<15 c./s). Une étude histologique post-mortem de cinq adultes dyslexiques (Livingstone et al., 1991) révèle quant à elle une réduction moyenne de 27% du volume des couches magnocellulaires du CGLd.

L'hypothèse d'une atteinte de la voie visuelle parvocellulaire dans l'étiologie de la dyslexie trouve également des assises. Plusieurs dyslexiques présentent, en effet (Gross-Glenn et al., 1995), une faible sensibilité au contraste d'une fréquence spatiale élevée (12.0 c./deg.) apparaissant pour une courte durée (17-1088 ms), mais une sensibilité normale au contraste d'une faible fréquence spatiale (0.6 c./deg.). Certains dyslexiques présentent également (Farrag, Khedr, & Abel-Naser, 2002) une latence supérieure à la normale de la composante P1 évoquée par un damier à renversement de phase (3 Hz) dont la fréquence spatiale est élevée (64 c./deg.) et une latence inférieure à la normale de la composante P1 évoquée par un damier de basse fréquence spatiale (8 c./deg.).

La forte cohérence des tracés électrophysiologiques obtenus auprès de la population dyslexique suggère une hyperconnectivité inter-hémisphérique (Shiota, Koeda, & Takeshita, 2000). Cette hypothèse est appuyée par l'hypertrophie du corps calleux rapportée chez cette population (Njiokiktjien, de Sonnevill, & Vaal, 1994). L'observation post-mortem du lobe temporal de plusieurs dyslexiques révèle également des microgyri (Galaburda, Sherman, Rosen, Aboitiz, & Geshwind, 1985) et une latéralisation anatomique anormale (Duara et al., 1991; Kushch et al., 1993).

2.1. Convulsions fébriles

Une connectivité anormale et la présence de microgyri dans le lobe temporal représentent une hypothèse étiologique au développement de la dyslexie (Galaburda et al., 1985; Njiokiktjien et al., 1994), mais également de convulsions fébriles infantiles (Cendes, 2004). Affectant jusqu'à 5% des enfants âgés de moins de cinq ans (Nelson & Ellenberg, 1976; Verity & Golding, 1991), les convulsions fébriles sont le type de convulsions les plus

fréquentes chez les enfants de cet âge. Attribuables à la fièvre, elles ne sont pas considérées comme un syndrome épileptique (International League Against Epilepsy, 1993). Les convulsions fébriles simples sont de brèves (<15 min.) convulsions généralisées sans récurrence durant les 24 heures suivant l'épisode ictal. Ces convulsions fébriles sont considérées comme bénignes (Nelson & Ellenberg, 1976; Verity & Golding, 1991), car la proportion (jusqu'à 1.5%) de cas qui développent un syndrome épileptique est près de la prévalence (0.5%) de l'épilepsie dans la population générale (Nelson & Ellenberg, 1976). Le syndrome épileptique se développant le plus fréquemment suite à des convulsions fébriles simples est un syndrome d'épilepsie généralisée (Trinka et al., 2002). Les enfants ayant subi des convulsions fébriles simples qui ne développent pas de syndrome épileptique acquièrent des fonctions cognitives normales (Chang, Guo, Wang, Huang, & Tsai, 2001; Verity, Greenwood, & Golding, 1998).

Les convulsions fébriles atypiques (35% des cas de convulsions fébriles) sont des convulsions prolongées (>15 min.) ou partielles pouvant être récurrentes au cours d'un épisode fébrile de 24 heures (Berg & Shinnar, 1996). De telles convulsions sont associées à une performance cognitive anormale observée entre six et neuf ans (Kolfen, Pehle, & Konig, 1998). La tâche à laquelle un déficit est observé implique la présentation de trois patrons visuels, puis un quatrième patron visuel doit être inféré en fonction des caractéristiques des patrons précédents. La proportion des enfants ayant subi des convulsions fébriles atypiques développant un syndrome épileptique atteint 7% (Nelson & Ellenberg, 1976), et la plupart de ces cas développent un syndrome d'épilepsie temporale (Trinka et al., 2002).

2.2. Syndrome d'épilepsie temporale médiane

L'épilepsie fascine l'humain depuis longtemps, comme en témoignent nombre de fresques et sculptures d'églises chrétiennes d'Europe de l'Est (Kluger & Kudernatsch, 2009). Des œuvres créées depuis le 15^e siècle illustrent le plus souvent Saint-Valentin pratiquant l'exorcisme d'un épileptique. Certains récits en décrivent les symptômes, comme

le roman *l'Idiot* (Dostoïevski, 1869) : « Il bégaya un court instant, comme s'il cherchait ses mots et ouvrit sa bouche. [...] Soudainement de sa bouche béante sortait un long cri étrange et il tombait inconscient à terre. [...] Son corps se tournait et tressaillait sous l'effet des spasmes [...] À l'encoignure des lèvres de la mousse était visible. »

Un syndrome épileptique désigne une condition chronique de crises épileptiques récurrentes survenant en l'absence de facteur précipitant, tel un traumatisme ou la fièvre (International League Against Epilepsy, 1993). Tel qu'initialement proposé par Jackson (1931), une crise épileptique désigne un épisode transitoire d'activité bio-électrique excessive d'une population neuronale, une activité dite paroxysmale. Celle-ci peut se propager aux deux hémisphères cérébraux et ainsi causer des convulsions toniques-cloniques généralisées (International League Against Epilepsy, 1993). Un syndrome épileptique impliquant des convulsions généralisées est désigné comme le grand mal, en opposition au petit mal qui réfère à des crises d'absence. La propagation de l'activité neuronale paroxysmale limitée à un hémisphère induit une crise partielle, dite simple en absence de perte de conscience et complexe si accompagnée d'une perte de conscience.

Des analyses épidémiologiques (French et al., 1993) du syndrome d'épilepsie temporale médiane (SÉTM) signalent que jusqu'à 49% des patients diagnostiqués avec ce syndrome rapportent l'occurrence de convulsions fébriles atypiques durant l'enfance. Le SÉTM est le syndrome épileptique le plus prévalent chez l'humain (Engel, 2001) et il implique la genèse d'activité neuronale paroxysmale dans l'hippocampe et le cortex entorhinal (Bragin, Engel, Wilson, Fried, & Mathern, 1999). La principale lésion épileptogène associée au SÉTM est une sclérose hippocampique (Engel, 2001). Cette lésion fut décrite pour la première fois par des médecins de l'Hôpital de la Salpêtrière à Paris (Bouchet & Cazauvieilh, 1825) comme un durcissement des tissus hippocampiques. Sommer (1880) définit la sclérose hippocampique comme une réduction de la matière blanche dans l'hippocampe.

Jusqu'à 87% des adultes (Ho, Kuzniecky, Gilliam, Faught, & Morawetz, 1998) et 64% des enfants (Bocti et al., 2003) atteints d'un SÉTM présentent, en plus d'une sclérose hippocampique, une dysplasie corticale du lobe temporal. Une dysplasie corticale résulte

d'une prolifération, d'une migration et/ou d'une différenciation cellulaire anormale (Rakic, 1990), et se présente souvent comme un microgyrus ou une polymicrogyrie (Jensen, 2009). La dysplasie corticale en soi a un potentiel épileptogène (Jensen, 2009), générant d'ailleurs une activité neuronale paroxysmale dont la propagation excède celle d'activité paroxysmale générée par une tumeur cérébrale (Otsubo et al., 2001).

Au moins deux hypothèses étiologiques lient les convulsions fébriles atypiques infantiles au SÉTM. D'abord, il est possible que leur occurrence durant l'enfance induise la sclérose hippocampique caractérisant la population atteinte du SÉTM. Kuks et al. (1993) rapportent que 80% des enfants ayant subi des convulsions fébriles présentent une sclérose et une atrophie hippocampique. L'atrophie hippocampique associée aux convulsions fébriles est également plus sévère que celle associée à des convulsions non-fébriles (Grunewald, Farrow, Vaughan, Rittey, & Mundy, 2001; Kuks et al., 1993). Une hypothèse alternative stipule plutôt qu'une dysplasie corticale, résultant d'une atteinte périnatale et/ou de l'expression génétique, promeuve l'occurrence de convulsions fébriles atypiques infantiles, qui catalyseraient l'apparition d'une sclérose hippocampique (Cendes, 2004). Certains cas de convulsions fébriles atypiques présenteraient même une atrophie hippocampique avant l'épisode ictal (van Landingham, Heinz, Cavazos, & Lewis, 1998). Le rôle direct de convulsions fébriles atypiques durant l'enfance dans l'apparition d'une sclérose hippocampique peut être mis en doute (Tarkka, Paakko, Pyhtinen, Uhari, & Rantala, 2003), mais l'occurrence d'un épisode ictal en bas âge peut certainement tirer profit de la grande plasticité du cerveau immature (Johnston, 2004) pour induire des changements structuraux et fonctionnels favorisant l'hyperexcitabilité neuronale et le développement du SÉTM.

2.3. Effet de l'activité neuronale paroxysmale sur le système visuel

Une étude de jumeaux (Vanasse, Béland, Jambaqué, Lavoie, & Lassonde, 2003) suggère que les enfants atteints d'un syndrome d'épilepsie temporelle présentent un retard de deux ans en lecture par rapport à leur âge chronologique. Un déficit dans des tâches

mnésiques impliquant le rappel de stimuli visuels est rapporté chez l'enfant (Gonzalez, Anderson, Wood, Mitchell, & Harvey, 2007) et l'adulte (Bell & Giovagnoli, 2007; Vannucci, 2007) atteint d'un SÉTM. Des potentiels évoqués chez l'adulte atteint d'un SÉTM (Nelson, Collins, & Torres, 1991) révèlent que la composante P3 n'est pas évoquée par la présentation d'un stimulus non-familier dans une série de mots ou d'objets familiers. Des enregistrements électrophysiologiques intra-crâniens de l'hippocampe (Vannucci et al., 2003) indiquent que, dans une tâche de catégorisation et de dénomination d'objets visuels, plusieurs patients atteints d'un SÉTM ne présentent pas la variation normalement observée de l'amplitude de la composante N4 des potentiels évoqués.

La possibilité qu'un déficit sensoriel contribue à certains déficits cognitifs caractérisant la population atteinte du SÉTM est soulevée par leur performance anormale à des tâches de jugement d'orientation d'une ligne (Hermann, Seidenberg, Schoenfeld, & Davies, 1997) et de reconnaissance de patrons visuels (Kimura, 1963) en présentation tachiscopique (durée : 20-200 ms). Les patients atteints d'un SÉTM éprouvent également une difficulté à reconnaître l'expression émotionnelle d'un visage (Meletti et al., 2003).

La genèse d'activité neuronale paroxysmale dans le lobe temporal est associée à une latence anormalement longue de la composante N2 évoquée par la présentation visuelle de mots (Verleger, Lefebvre, Wieschemeyer, & Kompf, 1997). Par ailleurs, la latence des composantes N2 et P3 évoquées par l'apparition d'un damier est anormalement longue chez les enfants atteints d'un syndrome épileptique (Turkdogan, Us, & Akyuz, 2003). Chez les patients atteints d'un syndrome d'épilepsie généralisée (Geller, Hudnell, Vaughn, Messenheimer, & Boyes, 2005), les potentiels stationnaires évoqués par le renversement de phase (4.09 Hz) de fréquences spatiales (contraste : 80%) culminent en amplitude à une fréquence spatiale plus basse (1.6 c./deg.) que chez les sujets normaux (3.2 c./deg.).

La population atteinte d'un SÉTM présente, outre un traitement anormal de stimuli visuels, des performances anormales à des tâches impliquant le traitement de stimuli auditifs. Un déficit de mémoire auditive est rapporté chez la population atteinte d'un SÉTM (Bell & Giovagnoli, 2007), de même qu'un déficit de détection (Ehrlé, Samson, & Baulac, 2001) de variation d'intervalles (80-1000 ms) entre des sons purs présentés pour une courte

durée (20 ms). Comme la population atteinte d'un SÉTM, la population dyslexique présente une sensibilité anormale à certains stimuli auditifs. Par exemple, jusqu'à 30% des enfants dyslexiques présentent un déficit de discrimination d'un son pur (1 kHz, durée : 1 s) modulé en fréquence (fréquence temporelle de modulation : 2 Hz) d'un son pur continu (Wright & Conlon, 2009).

Avec les convulsions résultant d'hypoxie ou d'ischémie, les convulsions fébriles survenant en bas âge représentent la manifestation la plus précoce d'activité neuronale paroxysmale pouvant altérer le développement des voies visuelles (Rakhade & Jensen, 2009). La présence d'un déficit visuel parallèle aux déficits cognitifs impliquant la vision chez les enfants ayant subi des convulsions fébriles atypiques (Kolfen et al., 1998) est notamment suggérée par le fait que le déficit de reconnaissance de l'expression émotionnelle du visage chez les patients atteints du SÉTM soit particulièrement prononcé chez les patients ayant subi des convulsions fébriles durant l'enfance (Meletti et al., 2003).

2.3.1. Un modèle expérimental de convulsions fébriles

Crabtree et al. (1981) ont induit une activité neuronale paroxysmale dans le cortex visuel du lapin immature (P8-P30) en y injectant de la pénicilline. Vingt-quatre heures après la cessation de l'injection de pénicilline (P25-P31), un nombre anormalement faible de neurones pyramidaux présentent un champ récepteur complexe. L'induction d'activité neuronale paroxysmale diminue également le nombre de neurones du cortex visuel primaire sélectifs à l'orientation d'une barre lumineuse et à la direction du mouvement de points et de barres lumineuses. Enfin, cette manipulation augmente le nombre de neurones insensibles aux stimuli visuels.

L'induction d'activité neuronale paroxysmale par stimulation électrique répétée (fréquence temporelle : 60 Hz) du cortex visuel primaire chez le chat adulte augmente l'amplitude des composantes N1 et N2 évoquées par un éclair lumineux (fréquence temporelle : 2.5 Hz) et la latence de la composante N2 (Ono, Nakatsuma, & Baba, 1981). Chez le rat, la stimulation électrique répétée (fréquence temporelle : 60 Hz) du CGLd suffit

à augmenter l'amplitude des composantes P1, N1 et P2 des potentiels évoqués du cortex visuel primaire, en plus d'induire des composantes de longue latence (600-800 ms) (Ishikawa et al., 2008). En comparaison, la stimulation électrique de l'amygdale ou de l'hippocampe n'altère pas les potentiels évoqués dans le cortex visuel primaire.

Un autre modèle de convulsions fébriles infantiles vise à mimer les effets de la fièvre chez l'humain en induisant une hyperthermie corporelle chez le rat (Scantlebury, Ouellet, Psarropoulou, & Carmant, 2004). Bien que la fièvre implique d'autres phénomènes physiologiques que l'hyperthermie, la diminution de la température corporelle suffit à l'arrêt des convulsions, ce qui suggère que l'hyperthermie soit la principale cause des convulsions. Comme chez l'humain, les convulsions hyperthermiques chez le rat surviennent presque uniquement chez le sujet immature (Baram, Gerth, & Schultz, 1997). Les taux de croissance et de myélinisation cérébrale suggèrent qu'à P5-P7, le cerveau du rat correspond à celui du nouveau-né humain, et qu'à P10-P15, il correspond à celui de l'enfant âgé entre six mois et six ans. Le rat atteint la puberté à P33-P38 et la maturité à P55-P60 (Ojeda & Urbanski, 1994).

L'hyperthermie induit des convulsions chez 93.6% des rats âgés de P10-P11. À P24-P29, le rat est plus résistant aux convulsions hyperthermiques (Baram et al., 1997). Les convulsions hyperthermiques s'amorcent par des myoclonies de la mâchoire, qui progressent jusqu'à des convulsions toniques-cloniques généralisées (Scantlebury et al., 2004). Celles-ci sont suivies d'une période d'hyporéactivité. L'initiation des convulsions est corroborée par la genèse d'activité neuronale paroxysmale dans l'amygdale, puis par sa propagation au cortex (Scantlebury et al., 2004).

Dans le cadre du modèle de convulsions fébriles proposé (Scantlebury et al., 2004), le rat est prédisposé aux convulsions hyperthermiques par l'induction d'une dysplasie corticale focale à P1 (Dvorak, Feit, & Jurankova, 1978). Cette lésion néonatale simule le profil anatomique de la population dyslexique, ainsi que de la population ayant subi des convulsions fébriles atypiques durant l'enfance, puis développant un SÉTM. La dysplasie corticale permet aux convulsions hyperthermiques d'induire une dégénérescence neuronale hippocampique (Germano, Zhang, Sperber, & Moshé, 1996). Une diminution de la latence

(8.4 à 6.7 min.) et du seuil de température corporelle (42.0 à 40.5 °C) requis à leur initiation résulte également de la dysplasie corticale (Scantlebury et al., 2004). La température corporelle nécessaire à l'induction de convulsions correspond alors à un état d'hyperthermie modérée, plutôt qu'à un état d'hyperpyrexie (>41.1 °C), soit une hyperthermie fébrile sévère.

L'induction de convulsions par hyperthermie à P10 chez le rat prédisposé par une dysplasie corticale entraîne un déficit de mémoire spatiale à l'âge adulte (Scantlebury et al., 2005), tel qu'estimé par la mesure de la latence d'échappement d'un bassin d'eau sur une plate-forme submergée, mais dont l'emplacement est fixe (Morris, 1984). Bien que la mémoire spatiale chez le rat implique le traitement d'indices visuels par le cortex visuel primaire (Paz-Villagran, Lenck-Santini, Save, & Poucet, 2002), l'effet de convulsions hyperthermiques sur le développement de cette structure demeure inconnu.

3. Objectifs et hypothèses

L'objectif général de ce projet de recherche est de mieux comprendre le système visuel du rat. Le premier objectif spécifique est de comparer les propriétés physiologiques de la voie rétino-colliculaire du rat adulte normal, de la voie rétino-géniculo-corticale du rat adulte normal et de la voie rétino-géniculo-corticale du rat adulte ayant subi des convulsions hyperthermiques. Le second objectif spécifique de ce projet de recherche est de comparer le développement des propriétés physiologiques de la voie rétino-géniculo-corticale du rat normal à celui des propriétés physiologiques de la voie rétino-géniculo-corticale du rat ayant subi des convulsions hyperthermiques.

3.1. Le collicule supérieur

La lésion du CS chez le rongeur abolit les réponses d'orientation à des stimuli visuels apparaissant dans l'hémichamp visuel controlatéral à la lésion (Schneider, 1969). La lésion du CS chez le rat (Dean, 1981) n'altère cependant pas l'acuité spatiale (1.0 c./deg.) pour la détection de fréquences spatiales statiques rectangulaires de haut contraste (80%). Ceci suggère que les neurones des couches superficielles du CS du rat sont essentiellement innervés par des neurones ganglionnaires rétiniens magnocellulaires et/ou koniocellulaires. Les propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs de ces neurones sont toutefois peu connues.

Le but de la première étude de cette thèse est de décrire les propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs visuels des neurones des couches superficielles du CS du rat pigmenté adulte ayant bénéficié d'un développement normal. Ces neurones devraient présenter une faible sensibilité spatiale et une grande sensibilité au mouvement et au contraste.

3.2. Le cortex visuel primaire

Des mesures électrophysiologiques chez l'humain (Hammarrenger et al., 2003) et le macaque (Zhang et al., 2008) indiquent que le développement de la voie visuelle magnocellulaire précède celui de la voie visuelle parvocellulaire. De façon similaire, la maturation de la voie visuelle magnocellulaire du rat devrait précéder celle de la voie visuelle parvocellulaire. Le développement de la sensibilité au mouvement et au contraste des neurones du cortex visuel primaire du rat devrait donc précéder celui de leur sensibilité spatiale. Toutefois, chez cette espèce, le développement des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs de cette population neuronale est méconnu peu après l'ouverture des paupières.

Le but de la seconde étude de cette thèse est de décrire le développement des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs visuels des neurones du cortex visuel primaire du rat pigmenté suivant un développement normal, depuis l'ouverture des paupières jusqu'à l'âge adulte. Ces neurones devraient présenter des réponses matures aux fréquences temporelles et au contraste avant de présenter des réponses matures aux fréquences spatiales.

3.3. L'effet de convulsions hyperthermiques sur le cortex visuel primaire

Les convulsions fébriles atypiques survenant durant l'enfance humaine sont associées à des déficits de traitement de stimuli visuels (Kolfen et al., 1998). L'activité neuronale paroxysmale dans le cortex visuel du lapin entraîne une altération des propriétés des champs récepteurs des neurones de cette structure (Crabtree et al., 1981). Les convulsions hyperthermiques chez le rat immature sont associées à un déficit de mémoire spatiale à l'âge adulte (Scantlebury et al., 2005). Bien que la performance du rat à la tâche de Morris (1984) implique le traitement de stimuli visuels (Paz-Villagran et al., 2002), l'effet de convulsions hyperthermiques sur le système visuel du rat est inconnu.

Le but de la troisième étude de cette thèse est de comparer le développement des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs visuels des neurones du cortex visuel

primaire du rat pigmenté ayant subi des convulsions hyperthermiques à celui des propriétés des champs récepteurs des neurones du cortex visuel primaire du rat normal. Les convulsions hyperthermiques devraient altérer le développement des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs de cette population neuronale.

Article 1: Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus

François Prévost ¹, Franco Lepore ¹ et Jean-Paul Guillemot ^{1,2}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal

² Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal

Article publié: Brain Research, 1142 (2007) : 80-91.

©2007, Elsevier, reproduit avec permission.

Contribution des co-auteurs :

F.P.: Conception de l'expérience, collecte et analyse des données, rédaction du manuscrit.

J.-P.G.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

F.L.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

**SPATIO-TEMPORAL RECEPTIVE FIELD PROPERTIES
OF CELLS IN THE RAT SUPERIOR COLLICULUS**

François Prévost ¹, Franco Lepore ¹ and Jean-Paul Guillemot ^{1,2}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie,
Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C
3J7

² Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ.
Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

Correspondence and reprint request should be addressed to:

Jean-Paul Guillemot
Université du Québec à Montréal
Département de Kinanthropologie
C.P. 8888, Succ. Centre-Ville
H3C 3P8
Montréal, Qc, Canada

Telephone: (514) 343-7298

Fax: (514) 343-5787

Number of pages: 33

Number of figures: 9

Abstract

Although the rat is widely used in neurobehavioural research, the spatio-temporal receptive field properties of neurons in superficial layers of the superior colliculus are relatively unknown. Extracellular recordings were carried out in anesthetized Long Evans rats. Neurons in these layers had simple-like and complex-like receptive fields (RFs). Most cells (67%) had RFs showing band-pass and low-pass spatial frequency (SF) tuning profiles. Spatial band-pass profiles showed low optimal SF (mean = 0.03 c./deg.), low spatial resolution (mean = 0.18 c./deg.) and large spatial bandwidths (mean = 2.3 octaves). More than two-thirds of the RFs (71%) were selective to orientation and only 11% were clearly direction selective. Nearly two-thirds of cells (68%) had band-pass temporal frequency (TF) tuning profiles with narrow bandwidths (mean = 1.7 oct.) whereas the others showed low-pass TF tuning profiles. Temporal band-pass profiles had low optimal TFs (mean = 3.5 c./s). Although some cells showed relatively low contrast thresholds (6%), most cells only responded to high contrast values (mean = 38.2%). These results show that the spatial resolution of collicular cells is poor and that they respond mainly to highly contrasted moving stimuli.

Section: sensory and motor systems

Keywords: spatial frequency, temporal frequency, directional sensitivity, contrast sensitivity

Abbreviations

c./deg.	cycle/degree
c./s.	cycle/second
deg.	degree
dLGN	dorsal lateral geniculate nucleus
PSTH	peri-stimulus time histogram
RF	receptive field
SAI	stratum album intermediale
SC	superior colliculus
SF	spatial frequency
SGP	stratum griseum profundum
SGS	stratum griseum superficiale
SO	stratum opticum
TF	temporal frequency

1. Introduction

The rat is commonly used in visual neuroscience research, despite the fact that its pattern vision is relatively under-developed [17]. Although this predominantly nocturnal rodent relies more on tactile, olfactory and auditory signals to acquire food and insure its survival [22], vision does play a role in its overall negotiation of the environment. Surprisingly, little is known about visual RF properties of single neurons of the rat's superior colliculus (SC), a major analysis and relay structure for visual and visuo-motor behaviour. There are, moreover, extensive differences in the spatio-temporal properties of its constituent neurons in different rat sub-populations. Thus, spatial acuity of the Long Evans hooded rat is around 1.0 c./deg. [23, 44], while that of the albino rat is lower (0.5 c./deg.). Also, the latter shows a contrast response threshold of 16% [3], whereas its hooded cousin can detect stimuli having contrasts as low as 1.25% [23]. This argues in favour of the hooded rat as a more appropriate model for studies of visual system function.

It is agreed that the magnocellular pathway of the mammalian visual system processes stimuli in movement with poor detail resolution, whereas the parvocellular pathway extracts features that allow for object recognition [47]. This distinction between the visual pathways has been confirmed in rodents [7] by examining the selective effects of tectal and geniculate ablations. Hooded rats with a lesion of the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) cannot detect SFs higher than 0.7 c./deg., while a lesion in the SC allows the animal to perceive SFs up to normal levels, that is, 1.0 c./deg. Thus, it seems that a tectal lesion does not impair spatial acuity, that is, parvocellular function, which is probably more importantly processed in the dLGN system in the hooded rat [6].

More than 90% [31] of the retinotectal fibres of this animal project to discrete neuron clusters in the most superficial layer of the contralateral SC [26]. As observed in other mammals [24], these retinal projections are topographically organized [5, 8, 18, 27, 33, 49] and transmit visual inputs with a magnification factor of 45 deg./mm along the anteroposterior axis and 24 deg./mm along the mediolateral axis [49], suggesting that one

retinal fibre may directly influence a collicular area corresponding to about one quarter of the visual field [16, 49]. The projections from the contralateral eye terminate in the stratum griseum superficiale (SGS), and the ipsilateral afferents, which represent less than 10% of retino-tectal fibres [5, 30], project in patches [18, 25, 33, 34] at the border of SGS and stratum opticum (SO). Hence, binocular cells in superficial layers (SGS and SO) represent less than 5% of the total [5, 30].

Descending corticotectal projections from area 17 terminate topographically in ipsilateral superficial layers, namely, in the upper SO and lower SGS [19] whereas those from area 18 terminate along two horizontal tiers: one in middle stratum griseum intermediale (SGI) and the other at the border between stratum album intermediale (SAI) and stratum griseum profundum (SGP). Projections from area 18a also terminate along two horizontal tiers, one at the border between lower SO and upper SGI and the other at the border between SGI and SAI.

Visually responsive neurons in the Royal College of Surgeons (RCS) rat's SC have large RFs (3 to 15 deg.) and there is a progressive expansion of their size at increasing distance from the representation of the visual streak and at increasing depth in SO and in upper SGI [46]. In the albino rat, RFs of cells in superficial layers have a uniform or concentric spatial organization of the ON, OFF or ON/OFF types [13, 15]. Only 13.8% show clear direction selectivity to light spots moving at high velocities (40 to 90 deg./s). Whereas highly contrasted stimuli are required to elicit reliable responses in the albino rat SC [15], Sauv   et al. [46] show that RFs of cells in the RCS rat's SC are sensitive to low contrast (7%). In area V1 [14], cells of the Lister rat also respond to low contrast (6%) and, using drifting sinusoidal gratings, they are sensitive to SFs as high as 1.2 c./deg., although responding optimally to low SFs (0.1 c./deg.). Wells et al. [58] demonstrate that RFs in area V1 of the Long Evans rat are sensitive to light spots flickering up to 21.5 Hz. It is clear therefore that the hooded Long Evans rat is the most appropriate model to study visual function. The SC is a critical structure in visual analysis because it receives massive retinofugal inputs, as well as corticofugal fibres from V1 and V2 and projections and from

the ventral LGN [20]. However, and quite surprisingly, a systematic study of the RFs' sensitivity has still not been carried out in the superficial layers of its SC. The objective of the present study, therefore, is to examine precisely this problem by systematically examining the RF properties of cells in this structure in Long Evans hooded rats.

2. Results

A total of 122 neurons in the superficial layers of the rat's SC were successfully isolated from background activity. All RFs were submitted to the spatio-temporal protocol, but only those for which a complete response profile was obtained with respect to either SF tuning ($n = 90$), TF tuning ($n = 90$), directional sensitivity ($n = 78$) and contrast response ($n = 64$) were included in the data analysis.

2.1. Classification of receptive fields

All cells were robustly driven by highly contrasted drifting sinusoidal gratings. RFs were either composed of elongated flanked excitatory or inhibitory regions or overlapping excitatory and inhibitory regions. The spatial organization of 90 RFs was classified according to the criteria of Skottun et al. [50]. As a rule, response patterns of simple-like RFs (59%) and end-stopped simple-like RFs (25%) showed modulation of their responses at the optimal SF. On the other hand, response patterns of complex-like RFs (14%) and end-stopped complex-like RFs (2%) did not show modulation of their response at the optimal SF, but rather manifested an overall increase of their discharge rate.

2.2. Spatial frequency tuning

The response of 90 cells to SFs was assessed using sinusoidal gratings having a contrast between 60% and 80% and drifting (2 to 4 c./s) in the cell's preferred direction. Cells showed two types of SF tuning profiles. Figure 1A shows a simple-like RF stimulated with sinusoidal gratings drifting (2 c./s) in the direction of 90 deg. This cell gave its maximal response rate at the lowest SF tested (0.005 c./deg.) and a progressive attenuation of its response rate at higher SFs. Only 7 % of the cells gave their maximal response rate at the lowest SF tested and were classified as having a low-pass SF tuning profile. Otherwise, Figure 1B illustrates a simple-like RF that, when stimulated in the direction of 0 deg. and at a TF of 2 c./s, showed a small attenuation of its response rate at the lowest SFs tested

(0.005 c./deg.) in addition to a drastic attenuation at higher SFs. More than one quarter (26%) of the cells had a low-pass SF tuning profile with a small attenuation of the response rate at the lowest SFs tested (Figure 1B). Overall, 33% of these RFs were classified as having a low-pass SF tuning profiles. Of the low-pass SF tuning profiles, 23% were obtained from cells having a simple-like or end-stopped simple-like RF, and 10% were obtained from cells having a complex-like or end-stopped complex-like RF. On the other hand, two-thirds of RFs (67%) showed clear attenuation to below half of their maximal response rate when stimulated with the lowest and highest SFs (see Figure 1C and 1D). These RFs were thus classified as having band-pass SF tuning profiles. Of these, 55% were obtained from cells having a simple-like or end-stopped simple-like RF, and 12% were obtained from cells having a complex-like or end-stopped complex-like RF.

Spatial tuning profiles were characterized by their optimal SF and their spatial resolution. The optimal SF ($n = 83$) is defined as the SF eliciting the maximal response rate in the band-pass SF tuning profiles and the low-pass SF tuning profiles showing an attenuation of their response rate at the low SFs. For instance, the cell in Figure 1B shows a low-pass SF tuning profile and its optimal SF is 0.01 c./deg. The simple-like RFs that had the SF tuning profiles shown in Figures 1C and 1D were stimulated with sinusoidal gratings drifting (2 c./s) in directions of 135 deg. and 180 deg., respectively. These two RFs had band-pass SF tuning profiles and showed their maximal response rate at 0.10 c./deg. The RFs of the cells had low optimal SFs (mean = 0.03 c./deg., $\sigma = 0.03$ c./deg.) ranging from 0.01 to 0.10 c./deg. As shown in Figure 2A, nearly half (44%) of RFs had an optimal SF between 0.011 c./deg. and 0.02 c./deg. Moreover, 23% of the RFs had their optimal SFs ≤ 0.01 c./deg. Interestingly, only 15% of the RFs responded optimally to SFs higher than 0.08 c./deg. It must be noted that the optimal SFs of complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 0.02 c./deg., $\sigma = 0.01$ c./deg.) do not differ significantly from optimal SFs of simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 0.03 c./deg., $\sigma = 0.03$ c./deg.).

The RFs' spatial resolution was estimated from their SF high cut-off at 10% of the maximal response rate [45]. The low-pass SF tuning profile shown in Figure 1B has a spatial resolution of 0.22 c./deg., which is representative of the spatial resolution (mean = 0.18 c./deg., $\sigma = 0.18$ c./deg.) of the 90 cells recorded. The other SF tuning profiles shown in Figure 1 had a higher spatial resolution (Figure 1A: 0.45 c./deg., C: 0.35 c./deg., D: 0.34 c./deg.). The distribution of spatial resolution values (Figure 2B) indicates that RFs of cells had a low spatial resolution. The lowest spatial resolution observed was 0.026 c./deg., and 22% of the cells had spatial resolutions ≤ 0.05 c./deg. Furthermore, only one RF displayed a high spatial resolution (1.24 c./deg.). It must be noted that the spatial resolution of complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 0.09 c./deg., $\sigma = 0.02$ c./deg.) differ significantly ($t(31) = 3.221, p \leq 0.003$) from the spatial resolution of simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 0.19 c./deg., $\sigma = 0.02$ c./deg.).

In order to determine the spatial selectivity of the cells, the spatial bandwidth was calculated at half of the maximal response rate of the band-pass SF tuning profiles ($n = 60$). The spatial bandwidth of the SF tuning profile shown in Figure 1C is relatively large (2.7 octaves), which is representative of all the cells recorded (mean = 2.3 octaves, $\sigma = 1.0$ octaves). The SF tuning profile shown in Figure 1D is more sharply tuned (1.2 octaves). Figure 3 presents the distribution of the spatial bandwidths of the 60 cells having a band-pass SF tuning profile. Spatial bandwidths range from 0.7 to 4.2 octaves. Nearly half of the SF tuning profiles (43%) had a spatial bandwidth between 2.1 and 3 octaves and only a few (7 %) had a spatial bandwidth ≤ 1 octave. It is also important to note that 17% of the SF tuning profiles had a spatial bandwidth larger than 3 octaves. The spatial bandwidths of the complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 2.0 octaves, $\sigma = 1.1$ octaves) do not differ significantly from the spatial bandwidths of the simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 2.4 octaves, $\sigma = 1.0$ octave).

.....
 Insert figures 1, 2 and 3 here

2.3. Directional sensitivity

The directional sensitivity of 78 cells was tested by steps of 45 deg. Figure 4 presents the polar plots of four directional sensitivity profiles. The vector length of the radius of these polar plots represents the cell's response rate elicited at a given direction when the RF was stimulated at its optimal SF drifting at a TF between 2 and 4 c./s and at a high contrast (60 - 80%). The directional sensitivity profile of the cell presented in Figure 4A, which had a simple-like RF, did not show a preferred direction. In fact, when this RF was stimulated with a low SF (0.02 c./deg.), it responded equally well to all directions. Only a small proportion (13%) of RFs showed this kind of directional sensitivity profile. Thus, they were classified as insensitive to direction. On the other hand, the directional tuning profile of the simple-like RF presented in Figure 4D shows a clear directional bias. This cell gave its highest response rate when stimulated with a sinusoidal grating (0.01 c./deg.) drifting towards 45 deg. This sensitivity profile is classified as directional and 11% of the cells presented such a profile. On the other hand, nearly half the cells (46%) did not show a directionality profile but rather responded equally well to two opposite directions. These directional sensitivity profiles were classified as oriented. This is illustrated in Figure 4B and 4C with two cells having a simple-like and a complex-like RF, respectively. The directional sensitivity profile presented in Figure 4B gave its highest response rate when an optimal sinusoidal grating (0.02 c./deg.) was drifted (2 c./s) towards 225 deg. It is important to note that at the opposite direction (45 deg.), this cell also gave a robust response. Interestingly, when stimulated at orthogonal directions (135 deg. and 315 deg.), this cell presents a drastic decrease of its response rate. The directional profile in Figure 4C presents similar characteristics when stimulated with a grating (0.01 c./deg.) drifting horizontally towards 0 and 180 deg.

The selectivity to direction was assessed according to the directional index and bandwidth described in the Experimental procedures section. The directional sensitivity

profile shown in Figure 4C had a directional index of 0.03 while that shown in Figure 4D had a directional index of 0.87. On the other hand, the sensitivity profile shown in Figure 4B was 0.23, which is quite representative of most cells (mean = 0.25, σ = 0.21). Figure 5A shows the distribution of directional index values (n = 68). More than two-thirds of the cells (71%) had an index \leq 0.40. These profiles were classified as oriented. Moreover, among the latter, nearly half (45%) had a directional index \leq 0.20 and only 11 % had a directional index higher than 0.60. The latter were classified as directional selective. It must be noted that the directional index of the complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 0.31, σ = 0.28) do not differ significantly from the values of the simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 0.26, σ = 0.21).

The directional bandwidth was also computed in order to evaluate directional selectivity. The directional bandwidth was measured at half of the maximal response rate of the directional and orientation profiles (n = 68). The directional sensitivity profiles illustrated in Figure 4 exhibited narrow directional bandwidths (Figure 4B: 88.3 deg., C: 60.8 deg., D: 59.8 deg.). However, directional bandwidths ranged from 52 to 248 deg. and the mean value is 146.7 deg. (σ = 89.2 deg.). Figure 5B shows the distribution of the directional bandwidth of cells recorded in superficial layers of the rat's SC. Nearly half of the directional sensitivity profiles (46%) had a directional bandwidth \leq 100 deg. and only 18% of the profiles had a bandwidth larger than 200 deg. The directional bandwidths of the complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 137.1 deg., σ = 95.5 deg.) do not differ significantly from those of simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 147.9 deg., σ = 89.1 deg.).

.....
 Insert figures 4 and 5 here

2.4. Temporal frequency tuning

The TF tuning profile of 90 RFs was assessed using optimal SFs (contrast: 60% to 80%) drifting at the RF's preferred direction. Cells in superficial layers of the rat's SC showed two different types of TF tuning profiles. Figure 6A shows the TF tuning profile of a cell having a simple-like RF which was stimulated at its optimal SF (0.02 c./deg.) drifting towards 135 deg. This cell gave its highest response rate to the lowest TF tested (1.5 c./s) and a progressive attenuation of its response rate to higher TFs. Two types of TF tuning were classified as low-pass: the first (Figure 6A) was encountered in 9% of the cells. A second profile is seen on Figure 6B, which presents the TF tuning profile of a simple-like RF (direction: 0 deg.; SF: 0.02 c./deg.). Nearly a quarter of the cells (23%) had this low-pass TF tuning profile. Overall, on these 32% low-pass cells, 24% had a simple-like or end-stopped simple-like RF and 8% manifested a complex-like or end-stopped complex-like RF. On the other hand, most TF tuning profiles (68%), like those of the simple-like and complex-like RFs, respectively, shown in Figures 6C and 6D, displayed a clear attenuation of their response under half of the maximal response rate when stimulated at the lowest and highest TFs. These RFs were thus classified as having band-pass TF tuning profiles. The latter TF tuning profiles were observed in 59% of cells having a simple-like or end-stopped simple-like RF and only 9% of the complex-like and end-stopped complex-like RFs.

The TF tuning profiles of most cells are characterized by a band-pass profile and an optimal TF. The profile shown in Figure 6B had its optimal TF at 2.5 c./s. On the other hand, the cell shown in Figure 6C presents its maximal response rate when stimulated with gratings drifting at 3.7 c./s. The complex-like RF shown in Figure 6D had an optimal TF of 4.2 c./s when stimulated with SFs of 0.02 c./deg. drifting towards 270 deg. Optimal TFs ($n = 81$) ranged from 1.6 to 9.3 c./s. Figure 7A indicates that optimal TFs ≤ 2 c./s were obtained from 18% of the RFs and that 10 % of the RFs had an optimal TF ≥ 8.1 c./s with a mean of 3.5 c./s, $\sigma = 2.0$ c./s, which are quite low. It must be noted that optimal TFs of the complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 3.1 c./s, $\sigma = 1.8$ c./s) do not differ

significantly from simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 3.5 c./s, σ = 2.0 c./s).

In order to determine the RFs' selectivity to TFs, the temporal bandwidth was calculated at half of the maximal response rate of band-pass TF tuning profiles ($n = 61$). The bandwidth of the temporal tuning profile shown in Figure 6C is quite narrow (1.5 octaves) and is representative of the temporal bandwidth of all cells (mean = 1.7 octaves, σ = 0.6 octaves). Figure 7B presents the distribution of the temporal bandwidths that ranged from 0.4 to 2.6 octaves. Indeed, 41% of the TF tuning profiles had a temporal bandwidth between 1.6 and 2 octaves and only 17 % had bandwidths ≤ 1 octave. The TF tuning profile shown in Figure 6D is more broadly tuned (2.4 octaves) and it is important to note that 15% of the cells had temporal bandwidths larger than 2 octaves. The temporal bandwidths of the complex-like and end-stopped complex-like RFs (mean = 1.4 octaves, σ = 0.6 octaves) do not differ significantly from that of the simple-like and end-stopped simple-like RFs (mean = 1.7 octaves, σ = 0.6 octaves).

.....
 Insert figures 6 and 7 here

2.5. Contrast response

The contrast response of 64 cells was examined. Figure 8 presents typical contrast response profiles of four cells tested with sinusoidal gratings drifting at the RF's preferred direction, optimal SF and optimal TF. Visual cells in superficial layers of the rat SC, like those in other visual areas of this species, respond more strongly as contrast is increased and generally show a saturation of their response at high contrast. We found no cell which showed inhibition at high contrast.

We estimated the contrast threshold of the cells, defined as the lowest contrast level that elicited a response rate higher than the response rate when a blank stimulus was presented 70% of the time ($n = 10$). The simple-like RF shown in Figure 8A, which was optimally sensitive to SFs of 0.01 c./deg. drifting (2 c./s) towards 90 deg., exhibited a

relatively low contrast threshold (10%). It is noticeable that only 11% of RFs had contrast thresholds $\leq 10\%$ (see Figure 9). At the opposite end of the contrast response curve is the cell presented in Figure 8D, which shows the response profile of a simple-like RF which was optimally sensitive to a SF of 0.02 c./deg. drifting (2 c./s) towards 0 deg. and which had a very high contrast threshold (60%). Only 6% of the cells had a contrast threshold higher than 60% (see Figure 9). Instead, most cells were sensitive to intermediate (10.1 to 60%) contrast levels (see Figure 9). As can be seen in Figures 8B and 8C, two simple-like RFs which were stimulated with low SFs (0.02 and 0.01 c./deg., respectively) drifting at 2 c./s towards 90 deg., had a contrast threshold of 33% and 39%, respectively, which are representative of the mean contrast threshold (mean = 38.2 %; $\sigma = 18.6$ %). It is also interesting to note that one quarter of the cells had contrast thresholds between 10.1 and 20%. All contrast thresholds were assessed only for simple-like and end-stopped simple-like RFs and thus could not be compared to those of cells having complex-like and end-stopped complex-like RFs.

.....
Insert figure 8 and 9 here
.....

3. Discussion

The purpose of this study was to investigate the visual spatio-temporal RF properties of neurons in the superficial layers of the SC of Long Evans hooded rats. The results obtained using drifting sinusoidal gratings indicate that cells either show a modulated response to these stimuli or an overall increase of their response rate. These spatio-temporal RF properties of the cells are consistent with behaviourally assessed capacities of the rat's vision. This discussion, therefore, will examine these properties with respect to those found in other visual structures of this rat sub-species or in the SC of other rat sub-types and, for comparative purposes, with those observed in one of the most frequently used animal in visual neuroscience research, namely, the cat.

3.1. Spatial receptive field properties

The spatial organization of RFs of the cells was classified as simple-like or complex-like depending on the amplitude modulation criteria of Skottun et al. [50]. We thus observed that most of the RFs show a modulated response to the drifting gratings. Most other studies carried out in hooded and albino rat's SC used light spots [13, 46], thus describing the RFs' spatial organization only in terms of ON, OFF and ON-OFF regions. However, despite these modulated responses, their sensitivity to SFs differs from those observed in other visual structures. Hence, Girman et al. [14] indicate that the optimal SFs of neurons in area V1 of the hooded rat are higher (0.08 c./deg.), as are those (0.05-0.09 c./deg.) found in the rat's dLGN [28]. Compared to the cat, where only a relatively small proportion (12%) of cells in superficial layers [42] show a modulated response, the optimal SFs is situated between 0.08 and 0.60 c./deg. [4], with a mean of 0.14 c./deg. [54]. Thus, RFs of cells in the rat's SC show relatively low optimal SFs.

Our study indicates that the spatial resolution of the cells is also relatively low compared to cells in area V1 (modal cut-off = 0.6 c./deg.) [14], although the highest

resolution is quite similar (1.2 c./deg.). In superficial layers of the cat's SC, however, the highest spatial resolution of RFs attains 2.2 c./deg. [4].

Most cells show band-pass SF tuning profile, a proportion analogous to that seen in the superficial layers of the cat's SC (> 70%) [54]. The bandwidth, moreover, of the rat's SC is similar to that observed in area V1 of the same species (2.0 octaves) [14], and quite like that observed in superficial layers of the cat's SC (2.4 octaves) [36].

With respect to contrast, our results confirm the high contrast thresholds (25-50%) observed by Gonzalez et al. [15] in superficial layers of the albino rat. However, we do not confirm the relatively low contrast thresholds obtained by Sauv e et al. [46] in the hooded rat using light spots (7%) nor by Girman et al. [14] in area V1 of this species (6%) using drifting sinusoidal gratings. This discrepancy in contrast thresholds is possibly explained by the use of different types of anesthesia. The use of isoflurane might not be as efficient as fentanyl citrate, fluanisone and midazolam [14] for assessing contrast thresholds. On the other hand, given the quality of discharge patterns, our results suggest that isoflurane is quite appropriate for assessing responses to highly contrasted stimuli.

3.2. Movement sensitivity

Directional sensitivity profiles of RFs show that the superficial layers of the rat's SC also differ from what is observed in the cat and in other visual structures of the rat's brain. We obtain similar proportions (14%) as for the albino rat's SC [13] when stimulated with light spots. However, it is relatively smaller than that recorded in area V1 (34%) of the hooded rat. In the cat, Pinter and Harris [42] observed directional selectivity in a larger proportion (81%) in superficial layers of the SC stimulated with drifting sinusoidal gratings and, using a moving light spot, a high ratio of response rates at the preferred direction to the null direction (7.2), again indicating a strong selectivity [48]. Consistent with the shape of the visual streak of the hooded rat retina, we observed a bias towards horizontal orientation in a proportion similar to what is observed in area V1 (31%) [14]. However, somewhat opposed to this, an important proportion of RFs (63%) optimally sensitive to upward

motion was reported in the rat SC [11, 13]. As for the cat [1], most RFs (66%) in SC were sensitive to the direction of a moving spot and 48% showed a horizontal component in their directionality profile. While Palmer and Rosenquist [40] demonstrate that this directional selectivity depends on projections from area V1, it was shown [11] that direction selectivity is present in rat SC prior to the appearance of visually evoked activity in the cortex. Thus, this RF feature cannot be attributable, in the rat, to incoming cortical afferents.

The directional bandwidths observed in the present study are broad. Much sharper directionality bandwidths (mean = 30 deg.) are observed in cells in area V1 of the hooded rat [14]. In the cat's SC, the mean directional bandwidth measured at two-thirds of the maximal response rate to light spots is 101 deg. [48], which is broader than what we observed in the rat (mean = 76.9 deg, S.D. = 40.7 deg.).

The large sensitivity range of TFs observed in the present study supports the necessity of stimuli to have a motion component in order to obtain the most vigorous responses and tightly tuned profiles. In the present study, the range of TFs to which RFs are sensitive corresponds to a range of speeds of 40 to 688 deg./s. In comparison, Fukuda and Iwama [13] indicate that RFs in superficial layers of the albino rat's SC are sensitive to lower speeds (40 to 90 deg./s) of moving light spots. Sensitivity to high speeds has been reported in the SC of other species [56]. In the cat SC, RFs of cells respond to light spots and slits moving at speeds higher than 200 deg./s [9, 48] and 10% of these cells respond to light bars moving at velocities higher than 400 deg./s [53].

3.3. Temporal receptive field properties

The optimal TFs obtained in the present study are consistent with those observed in area V1, where optimal TFs reach 6 c./s [14]. On the other hand, Lennie and Perry [28] indicate that optimal TFs of cells in the dLGN are clearly lower (2.6 c./s). In superficial layers of the cat's SC, Pinter and Harris [42] report that optimal TFs are under 8 c./s, but Stein and Arigbede [51] report values between 10 and 50 deg./s.

Our study indicates that the temporal bandwidths are narrower than in area V1, where most neurons show temporal bandwidths larger than 3.0 octaves [14]. In comparison, using light spots, the mean temporal bandwidth measured at two-thirds of the velocity tuning profiles of cells in superficial layers of the cat's SC [48] is narrow (0.76 log unit). The TF tuning profiles obtained in our study indicate that the cells are sensitive to a broad range of velocities, although each RF responds only to a relatively narrow range of velocities. This supports the idea that these cells subserve motion detection and that the spatial resolution of RFs is optimal when detecting moving stimuli in the visual scene.

3.4. Functional implications

Similarly to what is observed in the cat's visual cortex [37], the highest spatial resolution obtained at the cellular level in superficial layers of the hooded rat's SC is consistent with behaviourally assessed [44] spatial acuity of the hooded rat (1.0 c./deg.) using sinusoidal gratings. One may think that this is of little relevance because small acuity differences in the spatial domain of cells are of small significance with respect to visual behaviour. However, Prusky et al. [43] demonstrated that a reduction in acuity of as little as 30% can affect the place learning of hooded rats in the Morris water maze task, one of the most widely used task to assess sensory and memory functions in rodents.

Our results confirm that cells in superficial layers of the mammalian SC are essentially innervated by the Y- and W-fibres projecting from the retina [21]. Whereas the X-pathway is typically characterized by low velocity sensitivity, small RFs and high spatial resolution [10], RFs tested in the present study are rather large and sensitive to low SFs moving at high velocities. Intrinsic firing patterns of neurons in the rat SC [32] also suggest that these neurons would show Y-type receptive fields. The X-cells do not project to the cat's SC [21] and the spatio-temporal RF properties found in the present study are rather analogous to those of the Y-cells that respond to high (> 400 deg./s) velocities [2, 21, 57]. Y-cells constitute one third of cells [53] projecting to the superficial layers of the cat's SC and, according to the conduction velocity of retinal ganglion cells' axons, 29% of the rat's

optic nerve [12]. Moreover, most Y-cells in superficial layers of the cat's SC do not show direction selectivity [21]. This suggests that Y-input contributes significantly to the spatio-temporal RF properties of neurons in superficial layers of the hooded rat's SC, and although it is difficult to relate the W-input to any particular RF property, it is likely that this system also contributes to their activation. W-cells in superficial layers of the cat's SC show direction selectivity, are sensitive to stimuli moving at low (< 50 deg./s) velocities [21, 52] and usually present sluggish responses. This may explain the considerable proportion of cells for which we were unable to assess the complete response profiles. W-cells constitute 50% of the cells in superficial layers of the cat's SC [53] and, according to the conduction velocity of retinal ganglion cells' axons, 41% in the rat's optic nerve [12]. However, suppressed-by-contrast cells, like the few found in the cat's SC [9, 52] and which are thought to be innervated by the W-channel, were not found in our study. The distinction between these functional channels might also not be independent, since Waleszczyk et al. [53] indicate that 43% of cells in superficial layers of the cat's SC receive convergent inputs from both the Y- and W-channels.

The spatio-temporal RF properties of cells in superficial layers of the hooded rat's SC confirm the relevance of this structure for processing motion in a visual scene, subserving gaze control and thus orienting in space and detecting relevant stimuli. It is agreed [38] that the detection of a stimulus in the peripheral visual field activates saccade-related collicular neurons and that the gaze shift allowing its focus on the central retina involves the activation of fixation cells. Collicular cells receiving excitatory input from both Y- and W-channels presumably innervate saccade-related neurons located in deep layers of the SC, while collicular cells receiving excitatory input from the W-channel and suppressive input from the Y-channel are thought to constitute the fixation neurons [55]. Physiological properties of cells recorded in this study confirm behavioural studies [44] concluding that the vision of the rat is blurry. Nevertheless, the spatio-temporal RF properties of neurons in superficial layers of the rat's SC do reflect substantial selectivity to various features of visual stimuli.

4. Experimental procedures

4.1. Animals

The experiments were carried out on adult (250 – 450 g) Long Evans rats (n = 18) obtained from a Université de Montréal approved supplier (Charles River, Inc.). The animals were in good health and had no obvious pathologies. All surgery and manipulations were carried out in accordance with the guidelines proposed by the Canadian Council on Animal Care and the National Institute of Health concerning preparation and maintenance of animals during neuroscience experiments. Moreover, the university animal care committee approved all protocols. Every attempt was made to reduce suffering and the number of animals used.

4.2. Surgery

On the day of recording, the rat received an i.m. injection of dexamethasone sodium phosphate 1.5 ml/kg (Dexamethasone 5 mg/ml; Vetoquinol, Lavaltrie, Qc, Canada), in order to limit inflammation during the surgery, and an i.m. injection of atropine sulfate 0.5 ml/kg (Atropine 0.5 mg/ml; Ormond Veterinary Supply, Ancaster, ON, Canada), in order to reduce bronchial secretions and induce mydriasis. Anesthesia was induced by an i.p. injection of sodium pentobarbital 65 ml/kg (Somnotol 65 mg/ml; MTC Pharmaceuticals, Cambridge, ON, Canada). Once anesthetized, the animal was tracheotomized, connected to a respiratory pump (Harvard apparatus, model 665) and its head was fixated in a stereotaxic apparatus (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA). Then, a gaseous mixture of isoflurane (1 – 1.5%), nitrous oxide and oxygen (N₂O : O₂, 70:30) was used to maintain surgical anesthesia level. A metal post was fixed to the skull with dental acrylic and screws to maintain the head and to insure that the visual field was not obstructed during the recording session. A small trepanation was performed over the contralateral SC at the stereotaxic coordinates (A-P: -5 to -9 mm, L: 0 to 3 mm) derived from the atlas of Paxinos and Watson [41]. A small incision was made in the dura which was gently removed. Cranial muscles

and incisions were routinely infiltrated with a local anesthetic (lidocaine hydrochloride 2%; MTC, Cambridge, ON, Canada). The cortex was covered with 4% agar in physiological saline to reduce pulsation and prevent dehydration.

At the end of the surgery, the isoflurane level was progressively reduced (0.5% / 15 min.), stabilized at 0.5% and kept at that level for the duration of the recording session (12-15h). Stable heart rate and the absence of reflexes insured that the anesthesia level was sufficient. From that point on, a solution of gallamine triethiodide (Flaxedil: 200 mg; Sigma Chemicals, St-Louis, MO, USA) and d-tubocurarine chloride (Tubarine: 15 mg; ICN Biomedicals, Aurora, OH, USA) dissolved in 30 ml of lactated ringer solution with dextrose (5%) was injected i.m. at the rate of 2.5 ml/h to maintain paralysis of extraocular muscles. Stable heart rate and slow-wave electroencephalographic activity monitored intermittently yet regularly insured that the anesthesia level was sufficient during the recording session. When necessary, the anesthesia level was adjusted by increasing the isoflurane level. Nearly 2h were required to submit a cell to the whole protocol, so during a recording session (\approx 12h), around 5-6 cells were examined from each animal.

At the end of the experiment, the rat was deeply anesthetized (5% isoflurane) and perfused with saline followed by formalin. The brain was removed, cut on a freezing microtome and processed with cresyl violet for histological analyses. Examination of these slices showed that all recorded cells were located in the superficial layers of the SC.

4.3. Optical preparation

Mydriasis was maintained by topical applications to the eyes of atropine sulfate 0.5 ml/kg (Atropine 0.5 mg/ml; Ormond Veterinary Supply, Ancaster, ON, Canada). Ophthalmic gel (Lacrinorm 0.2%, Ophtapharma, Montréal, Qc, Canada) was applied on the eyes to prevent dehydration and the optical quality of the eye was routinely verified before and after each cell was submitted to the spatio-temporal protocol.

4.4. Electrophysiological recordings

Extracellular recordings were carried out with glass micropipettes filled with a 3M NaCl solution having an impedance of 2-5 M Ω measured at 1000 Hertz. The microelectrode was lowered perpendicularly to the cortical surface into the SC and recordings were limited to the superficial layers. Action potentials were conventionally [29] amplified, displayed on an oscilloscope, transferred to an audio monitor, isolated with a time/amplitude discriminator and fed to a computer for on-line and a posteriori analyses.

4.5. Stimulation procedure

Upon isolating a cell, an initial stimulation procedure was followed to map RFs on a tangential screen located at 28.5 cm from the animal's eye. Limits of RFs were delineated with light/dark bars and sinusoidal gratings projected on the screen. Optimal stimulus parameters (length, width, direction and temporal frequency) were determined as the stimulus configuration that produced the highest response rate, as estimated by ear from the output of the audio monitor. During the RF mapping, end-stopping was carefully verified by adjusting oriented gratings of optimal lengths in order to elicit the highest response rate.

A LCD projector (Mitsubishi, model LVP-X100A, refresh rate: 75 Hz) controlled by an image generator software (Macintosh, VPixxTM 1.65, VPixx Technologies Inc.) displayed drifting sinusoidal gratings. Usually, gratings were displayed on a circular surface having a diameter of 48 deg. centered on the RF, except for end-stopped RFs, for which length and width of the display surface were adjusted. Between each stimulus presentation, the RF was continuously stimulated with a uniform blank stimulus having the same mean luminance (30 cd/m²) as drifting sinusoidal gratings. Contrast was defined by Michelson's [35] formula: $(L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min}) \times 100$, where L_{\max} is the maximum luminance and L_{\min} is the minimum luminance of the grating. Spontaneous activity of the cell was evaluated during the presentation of a blank stimulus (duration: 1000 ms). Then, the cell's response rate was evaluated during the presentation of a sinusoidal grating (duration: 1000 ms). An inter-stimulus interval (duration: 5000 ms) was introduced to

minimize cell adaptation [39]. Each sinusoidal grating was presented ten times and the presentation order varied pseudorandomly.

When assessing SF sensitivity, the cell's discharge rate was recorded using the best stimulus direction at a temporal frequency (TF) of 2 to 4 c./s and a contrast between 60% and 80%. SFs varied by half-octave intervals ranging from 0.005 to 1.28 c./deg. Then, directional sensitivity was quantitatively evaluated by steps of 45 deg. using the cell's optimal SF at a TF of 2 to 4 c./s and a contrast between 60% and 80%. TF sensitivity was also estimated by half-octave intervals over a range from 1 to 12 c./s. Finally, response to contrast was assessed using contrast levels ranging from 1 to 90%. For this purpose, sinusoidal gratings were displayed at the RF's preferred direction, optimal SF and optimal TF.

4.6. Data processing

In order to classify RFs and to compute the SFs tuning profiles, peri-stimulus time histograms (PSTH) were built by addressing square pulses to 500 successive bins of equal duration (2 ms). A Fast Fourier Transform was carried out to determine the modulation amplitude at the sinusoidal grating's first harmonic. The relative modulation of the response was defined as the ratio of the modulation amplitude to the mean response rate at the optimal SF minus the spontaneous discharge elicited during the blank presentation. A cell's RF was classified as simple-like or end-stopped simple-like if the relative modulation was ≥ 1 [50]. Tuning functions of simple-like RFs or end-stopped simple-like RFs were built with values of modulation amplitude. Otherwise, a relative modulation of < 1 obtained at the cell's optimal SF indicates that this cell had a complex-like or an end-stopped complex-like RF [50]. Tuning functions of complex-like and end-stopped complex-like RFs were built with the mean response rates from which spontaneous activity at the blank presentation was subtracted.

Directional tuning profiles were presented on polar plots in which the vector length represents the response rate of the cell at a given direction. The directional bandwidth was

estimated at half-height of the maximal response rate [37], indicating the selectivity of the RF to variation of this parameter. The directional index was determined from the formula [29]:

$$DI = (D_p - D_o) / (D_p + D_o)$$

where D_p is the response rate at the preferred direction and D_o is the response rate at the opposed direction.

The spatial and temporal bandwidths were evaluated at half-height of the band-pass tuning curves [37]. The optimal SFs and the optimal TFs were obtained from RFs displaying band-pass and low-pass tuning profiles that showed an attenuation of the response rate at the lowest frequencies. The spatial resolution was computed at 10% of the maximal response rate for band-pass and low-pass tuning profiles [45]. The contrast threshold was defined as the lowest contrast level that elicits a response above the spontaneous discharge rate for 70% of the presentations. All tuning functions were curve-fitted by eye with a commercial curve-fit software (Table Curve 2DTM, Jandel Scientific Inc.). Fitting was performed in order to reach the maximum correlation between a curve and the data points ($r > 0.9$). Optimal frequencies, bandwidths and spatial cut-off values were thereby determined by linear interpolation to better assess the tuning characteristics.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) awarded to J.-P. Guillemot and F. Lepore and by a Canada Research Chair awarded to the latter. The authors are grateful to M.-E. Tremblay for her technical assistance and F. Y. Guillemot for the software design.

References

1. Berman, N., Cynader, M., 1972. Comparison of receptive-field organization of the superior colliculus in siamese and normal cats. *Journal of Physiology (London)* 224, 363-389.
2. Berson, D.M., 1988. Convergence of retinal W-cell and corticotectal input to cells of the cat superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 60, 1861-1873.
3. Birch, D., Jacobs, G.H., 1979. Spatial contrast sensitivity in albino and pigmented rats. *Vision Research* 19, 933-937.
4. Bisti, S., Sireteanu, R.C., 1976. Sensitivity to spatial frequency and contrast of visual cells in the cat superior colliculus. *Vision Research* 16, 247-251.
5. Cowey, A., Perry, V.H., 1979. The projection of the temporal retina in rats, studied by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Experimental Brain Research* 35, 457-464.
6. Cowey, A., Henken, D.B., Perry, V.H., 1982. Effects on visual acuity of neonatal or adult tectal ablation in rats. *Experimental Brain Research* 48, 149-152.
7. Dean, P., 1981. Visual pathways and acuity hooded rats. *Behavioural Brain Research* 3, 239-271.
8. Diao, Y.C., Wang, Y.K., Pu, M.L., 1983. Binocular responses of cortical cells and the callosal projection in the albino rat. *Experimental Brain Research* 49, 410-418.

9. Dreher, B., Hoffmann, K.-P., 1973. Properties of excitatory and inhibitory regions in the receptive fields of single units in the cat's superior colliculus. *Experimental Brain Research* 16, 333-353.
10. Enroth-Cugell, C., Robson, J.G., 1966. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology (London)* 187, 517-552.
11. Fortin, S., Chabli, A., Dumont, I., Shumikhina, S., Itaya, S.K. & Molotchnikoff, S. (1999). Maturation of visual receptive field properties in the rat superior colliculus. *Developmental Brain Research* 112, 55-64.
12. Fukuda, Y., 1977. A three group classification of rat retinal ganglion cells: histological and physiological studies. *Brain Research* 119, 327-344.
13. Fukuda, Y., Iwama, K., 1978. Visual receptive-field properties of single cells in the rat superior colliculus. *Japanese Journal of Physiology* 28, 385-400.
14. Girman, S.V., Sauv e, Y., Lund, R.D., 1999. Receptive field properties of single neurons in rat primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology* 82, 301-311.
15. Gonzalez, F., Perez, R., Acuna, C., Alonso, J.M. & Labandeira-Garcia, J.L. (1991). Contrast responses to bright slits of visual cells in the superior colliculus of the albino rat. *International Journal of Neuroscience* 58, 255-259.
16. Grantyn, R., 1988. Gaze control through superior colliculus: Structure and function. In *Neuroanatomy of the oculomotor system*. B. B uttner-Ennever, ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 273–334.

17. Hale, P.T., Sefton, A.J., Dreher, B., 1979. A correlation of receptive field properties with conduction velocity of cells in the rat's retino-geniculo-cortical pathway. *Experimental Brain Research* 35, 425–442.
18. Hayhow, W.R., Sefton, A., Webb, C., 1962. Primary optic centers of the rat in relation to the terminal distribution of the crossed and uncrossed optic nerve fibers. *Journal of Comparative Neurology* 118, 295-321.
19. Harvey, A.R., Worthington, D.R., 1990. The projection from different visual cortical areas to the rat superior colliculus. *Journal of Comparative Neurology* 298, 281–291.
20. Hayashi, Y., Nagata, T., 1981. Receptive field properties of rat ventral lateral geniculate cells projections to the superior colliculus. *Brain Research* 226, 298-303.
21. Hoffmann, K.-P., 1973. Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat: a correlation with receptive field properties. *Journal of Neurophysiology* 36, 409-424.
22. Hughes, A., 1977. The topography of vision in mammals of contrasting life style: Comparative optics and retinal organization. In *Handbook of sensory physiology III/5: The visual system in vertebrates*. F. Crescitelli, ed. Springer, Berlin, pp. 613–756.
23. Keller, J., Strasburger, H., Cerutti, D.T., Sabel, B.A., 2000. Assessing spatial vision – automated measurement of the contrast-sensitivity function in the hooded rat. *Journal of Neuroscience Methods* 97, 103-110.
24. Kruger, L., 1970. The topography of the visual projection to the mesencephalon: a comparative survey. *Brain, Behaviour and Evolution* 3, 169-177.

25. Land, P.W., Lund, R.D., 1979. Development of the rat's uncrossed retinotectal pathway and its relation to plasticity studies. *Science* 205, 698-700.
26. Langer, T.P., Lund, R.D., 1974. The upper layers of the superior colliculus of the rat: A Golgi study. *Journal of Comparative Neurology* 158, 405–436
27. Lashley, K.S., 1934. The mechanisms of vision: VII. The projection of the retina upon the primary optic centers in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 59, 341-373.
28. Lennie, P., Perry, V.H., 1981. Spatial contrast sensitivity of cells in the lateral geniculate nucleus of the rat. *Journal of Physiology (London)* 315, 69-79.
29. Lepore, F., Guillemot, J.-P., 1982. Visual receptive field properties of cells innervated through the corpus callosum in the cat. *Experimental Brain Research* 46, 413-424.
30. Linden, R., Perry, V.H., 1982. Ganglion cell death within the developing retina: a regulatory role for retinal dendrites ? *Neuroscience* 7, 2813-2827.
31. Linden, R., Perry, V.H., 1983. Massive retinotectal projection in rats. *Brain Research* 272, 145-149.
32. Lo, F.-S., Cork, R.J. & Mize, R.R. (1998). Physiological properties of neurons in the optic layer of the rat's superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 80, 331-343.
33. Lund, R.D., 1965. Uncrossed visual pathways of hooded and albino rats. *Science* 149, 1506-1507.

34. Lund, R.D., Land, P.W., Boles, J., 1980. Normal and abnormal uncrossed retinotectal pathways in rats: an HRP study in adults. *Journal of Comparative Neurology* 189, 711-720.
35. Michelson, A.A., 1927. *Studies in optics*. University of Chicago Press, Chicago.
36. Mimeault, D., Paquet, V., Molotchnikoff, S., Lepore, F., Guillemot, J.-P., 2004. Disparity sensitivity in the superior colliculus of the cat. *Brain Research* 1010, 87-94.
37. Movshon, J.A., Thompson, I.D., Tolhurst, D.J., 1978. Spatial and temporal contrast sensitivity of neurons in areas 17 and 18 of the cat's visual cortex. *Journal of Physiology (London)* 283, 101-120.
38. Munoz, D.P., 2002. Commentary: saccadic eye movements: overview of neural circuitry. *Progress Brain Research* 140, 89-96.
39. Ohzawa, I., Sclar, G., Freeman, R.D., 1985. Contrast gain control in the cat's visual cortex. *Journal of Neurophysiology* 54, 651-667.
40. Palmer, L.A., Rosenquist, A.C., 1974. Visual receptive fields of single striate cortical units projecting to the superior colliculus in the cat. *Brain Research* 67, 27-42.
41. Paxinos, G., Watson, C., 1998. *The rat brain atlas in stereotaxic coordinates*. Elsevier Academic Press, Burlington.
42. Pinter, R.B., Harris, L.R., 1981. Temporal and spatial response characteristics of the cat superior colliculus. *Brain Research* 207, 73-94.

43. Prusky, G.T., West, P.W., Douglas, R.M., 2000. Reduced visual acuity impairs place but not cued learning in the Morris water task. *Behavioural Brain Research* 116, 135-40.
44. Prusky, G.T., Harker, K.T., Douglas, R.M., Wishaw, I.Q., 2002. Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains. *Behavioural Brain Research* 136, 339-348.
45. Saul, A.B., Humphrey, A.L., 1990. Spatial and temporal response properties of lagged and non-lagged cells in cat lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology* 64, 206-224.
46. Sauvé, Y., Girman, S.V., Wang, S., Keegan, D.J., Lund, R.D., 2002. Preservation of visual responsiveness in the superior colliculus of RCS rats after retinal pigment epithelium cell transplantation. *Neuroscience* 114, 389-401.
47. Schneider, G.E., 1969. Two visual systems. *Science* 163, 895-902.
48. Sherk, H., 1979. A comparison of visual-response properties in cat's parabigeminal nucleus and superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 42, 1640-1655.
49. Siminoff, R., Schwassmann, H.O., Krüger, L., 1966. An electrophysiological study of the visual projection to the superior colliculus of the rat. *Journal of Comparative Neurology* 127, 435-444.
50. Skottun, B.C., DeValois, R.L., Grosol, D.H., Movshon, J.A., Albrecht, D.G., Bonds, A.B., 1991. Classifying simple and complex cells on the basis of response modulation. *Vision Research* 31, 1079-1086.

51. Stein, B.E., Arigbede, M.O., 1972. A parametric study of movement detection properties of neurons in the cat's superior colliculus. *Brain Research* 45, 437-454.
52. Stone, J., Hoffmann, K.P., 1972. Very slow conducting ganglion cells: a major new functional group. *Brain Research* 43, 610-616.
53. Waleszczyk, W.J., Wang, C., Burke, W., Dreher, B., 1999. Velocity response profiles of collicular neurons: parallel and convergent visual information channels. *Neuroscience* 93, 1063-1076.
54. Waleszczyk, W.J., Nagy, A., Eördegh, G., Wypych, M., Benedek, G., 2003. Spatiotemporal frequency response profiles of single neurons in the cat's superior colliculus. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)* 63, 255.
55. Waleszczyk, W.J., Wang, C., Benedek, G., Burke, W., Dreher, B., 2004. Motion sensitivity in cat's superior colliculus: contribution of different visual processing channels to response properties of collicular neurons. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 64, 209-228.
56. Wallace, M.T., McHaffie, J.G., Stein, B.E., 1997. Visual response properties and visuotopic representation in the newborn monkey superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 78, 2732-2741.
57. Wang, C., Waleszczyk, W.J., Benedek, G., Burke, W., Dreher, B., 2001. Convergence of Y and non-Y channels onto single neurons in the superior colliculi of the cat. *Neuroreport* 12, 2927-2933.

58. Wells, E., Bernstein, G.M., Scott, B.W., Bennett, P.J., Mendelsen, J.R., 2001. Critical flicker frequency responses in visual cortex. *Experimental Brain Research* 139, 106-110.

Figure legend

Figure 1 : Spatial frequency (SF) tuning profiles assessed by drifting sinusoidal gratings. A: Low-pass SF tuning profile showing the highest response rate at the lowest SF tested. B: Low-pass SF tuning profile showing a small attenuation of the response rate at the lowest SFs tested; C and D: band-pass SF tuning profiles.

Figure 2 : Distribution of the (A) optimal spatial frequencies (SF) and the (B) spatial resolution (B) estimated from the SF tuning profiles.

Figure 3 : Distribution of spatial bandwidths estimated from 60 band-pass spatial frequency tuning profiles.

Figure 4 : Polar plots of directional sensitivity profiles of four cells assessed by drifting sinusoidal gratings. A: Insensitive profile; B and C: oriented profiles; D: directional profile.

Figure 5 : Distribution of the (A) directional indexes and the (B) directional bandwidths of 68 cells.

Figure 6 : Temporal frequency (TF) tuning profiles of four cells: A and B: Low-pass TF tuning profiles; C and D: band-pass TF tuning profiles.

Figure 7 : Distribution of the (A) optimal temporal frequencies (TF) and the (B) temporal bandwidths (B) of the cells.

Figure 8 : Contrast response profiles of four collicular cells assessed by drifting sinusoidal gratings at each cell's preferred grating properties. The arrows indicate contrast threshold.

Figure 9 : Distribution of the contrast thresholds of 64 cells.

Figures

Figure 1

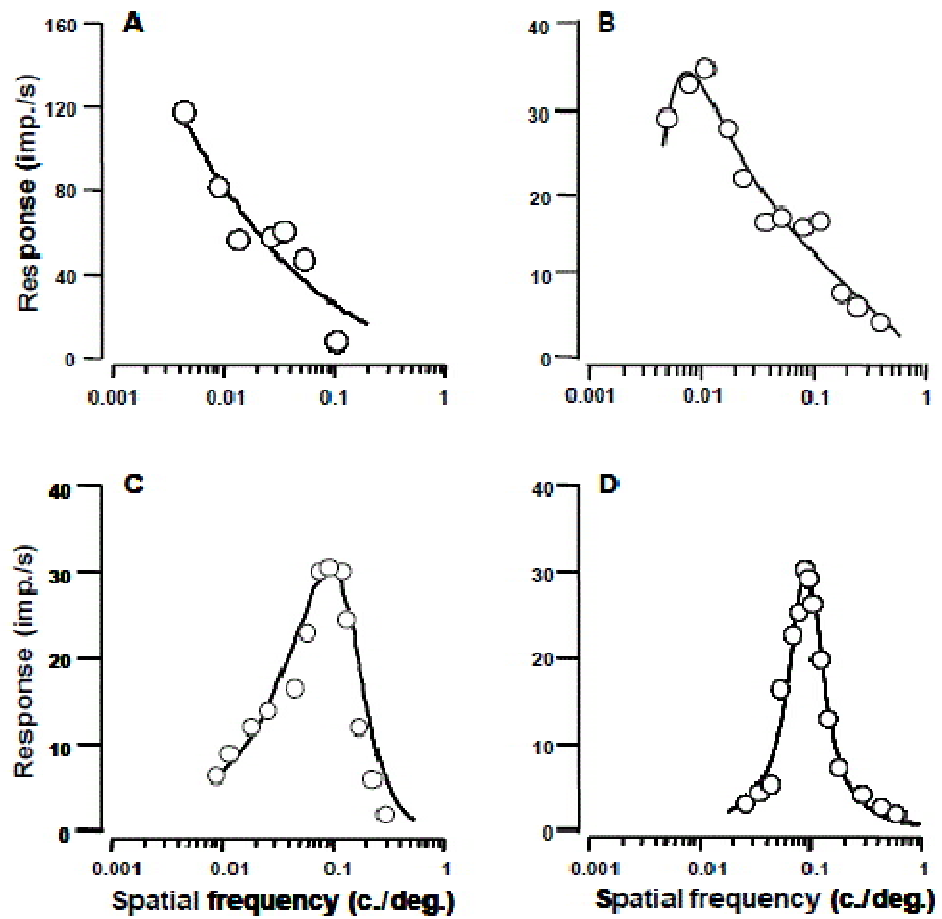


Figure 2

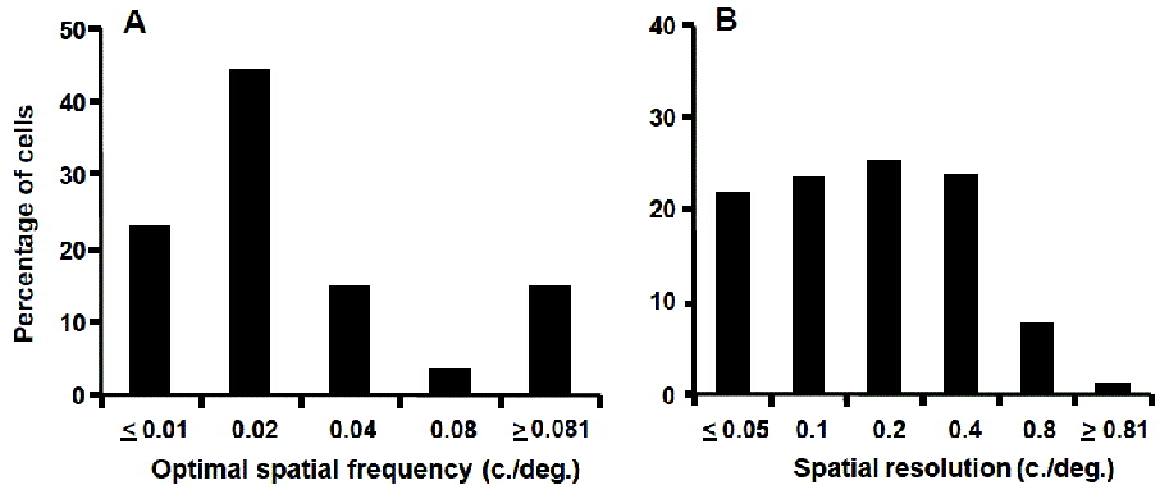


Figure 3

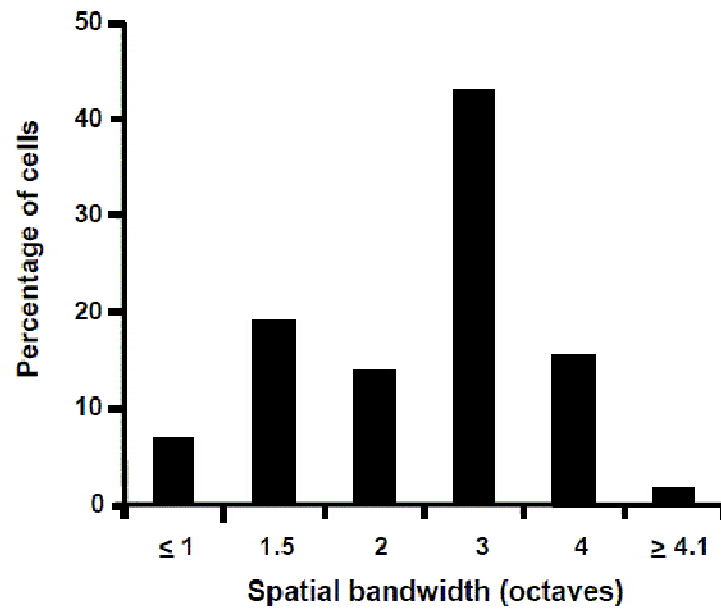


Figure 4

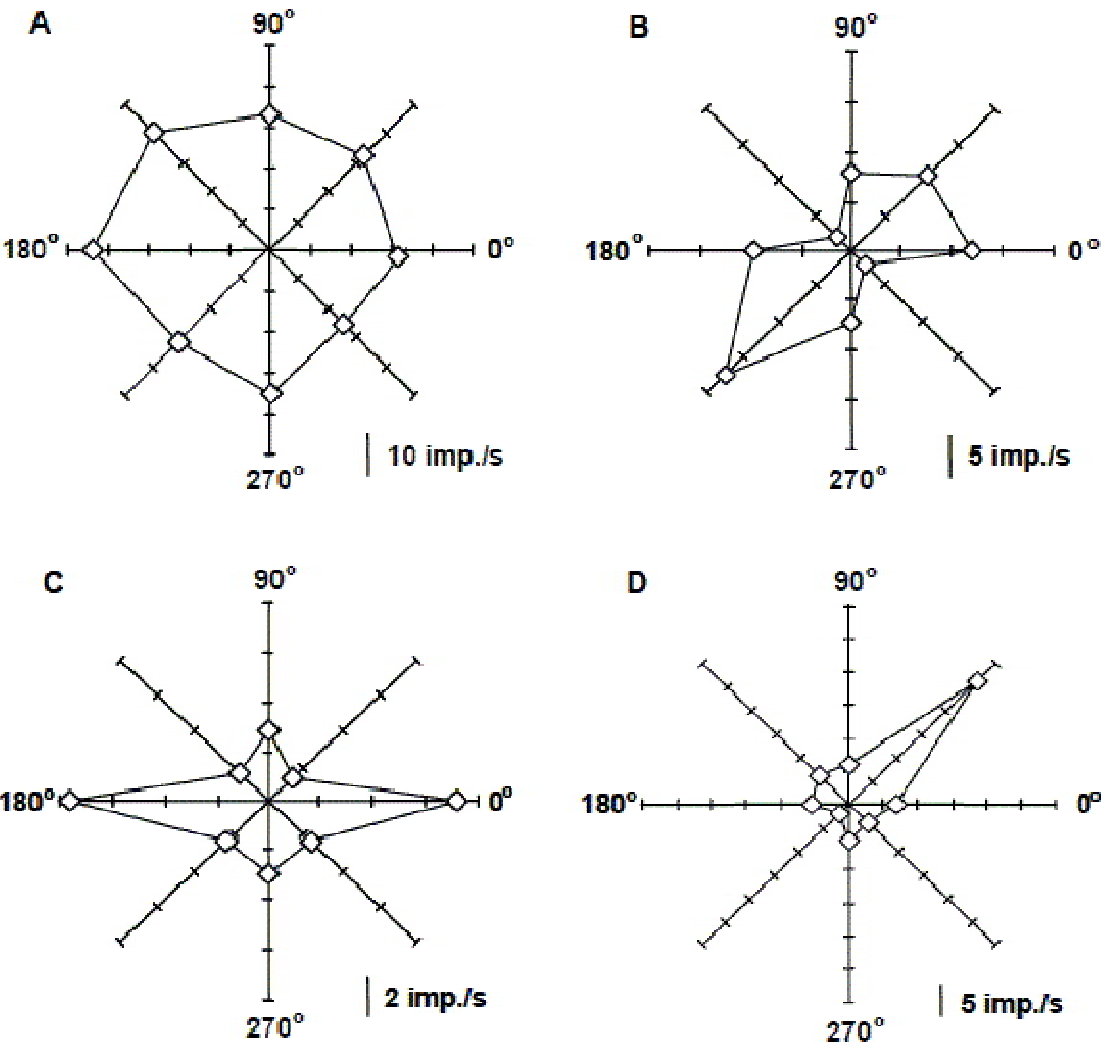


Figure 5

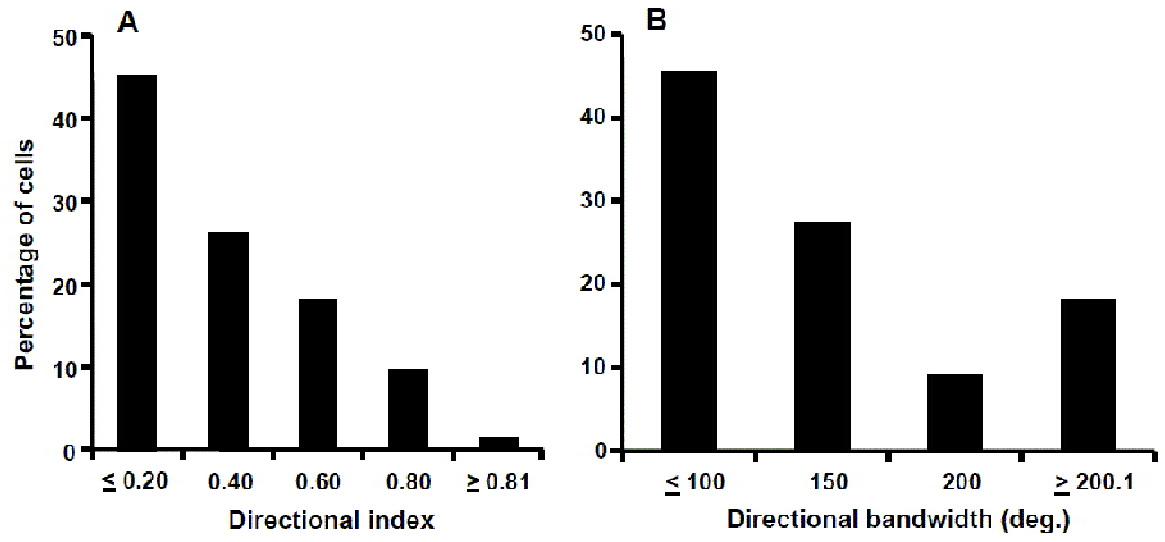


Figure 6

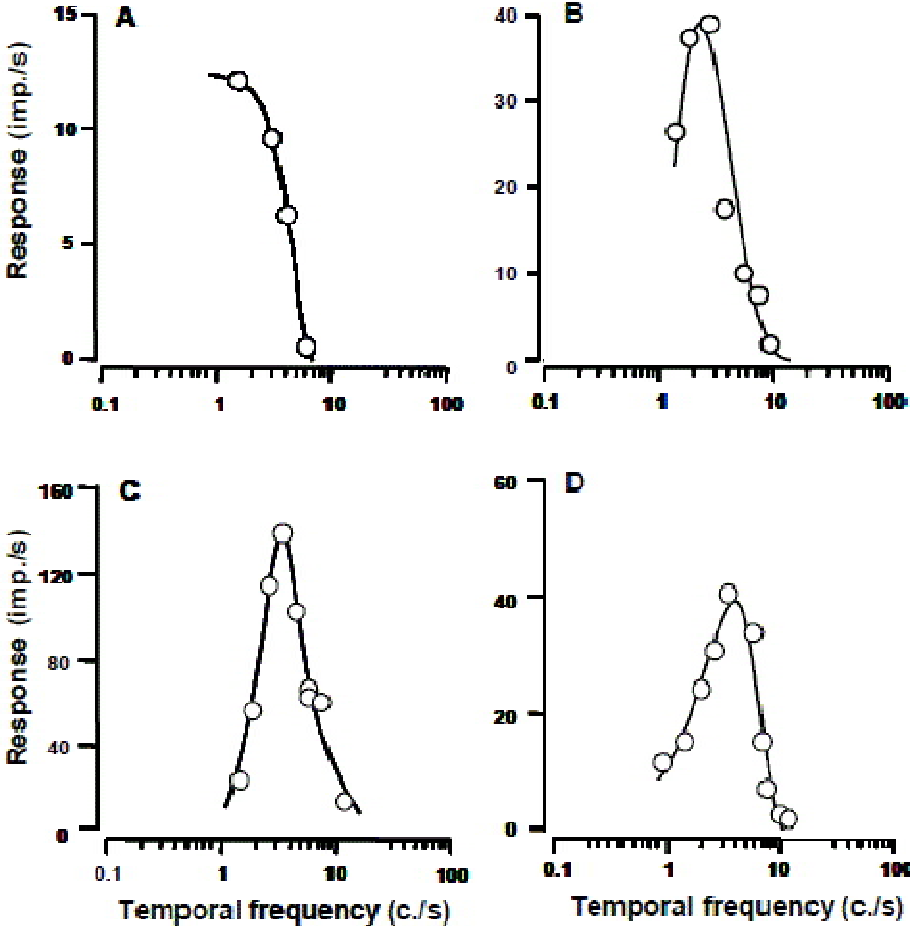


Figure 7

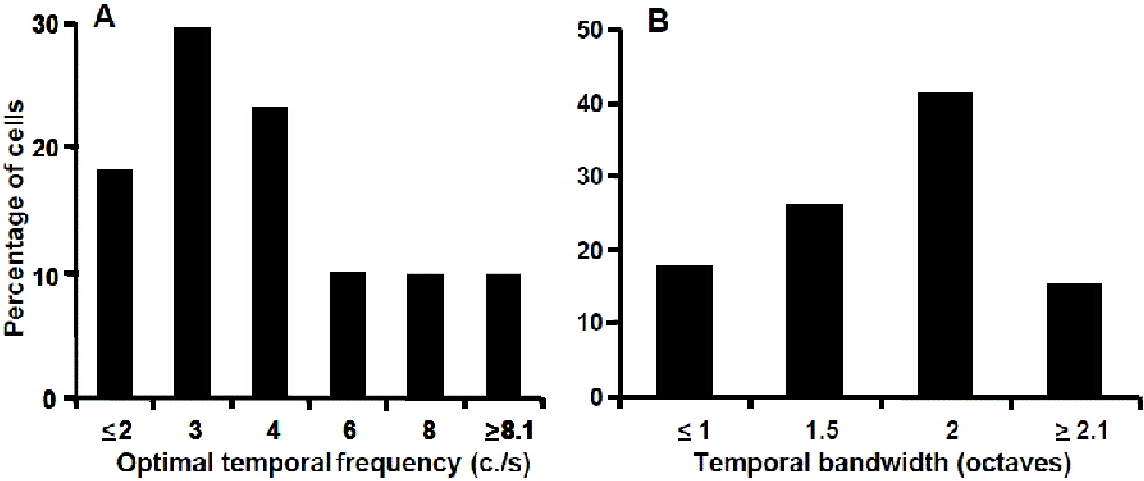


Figure 8

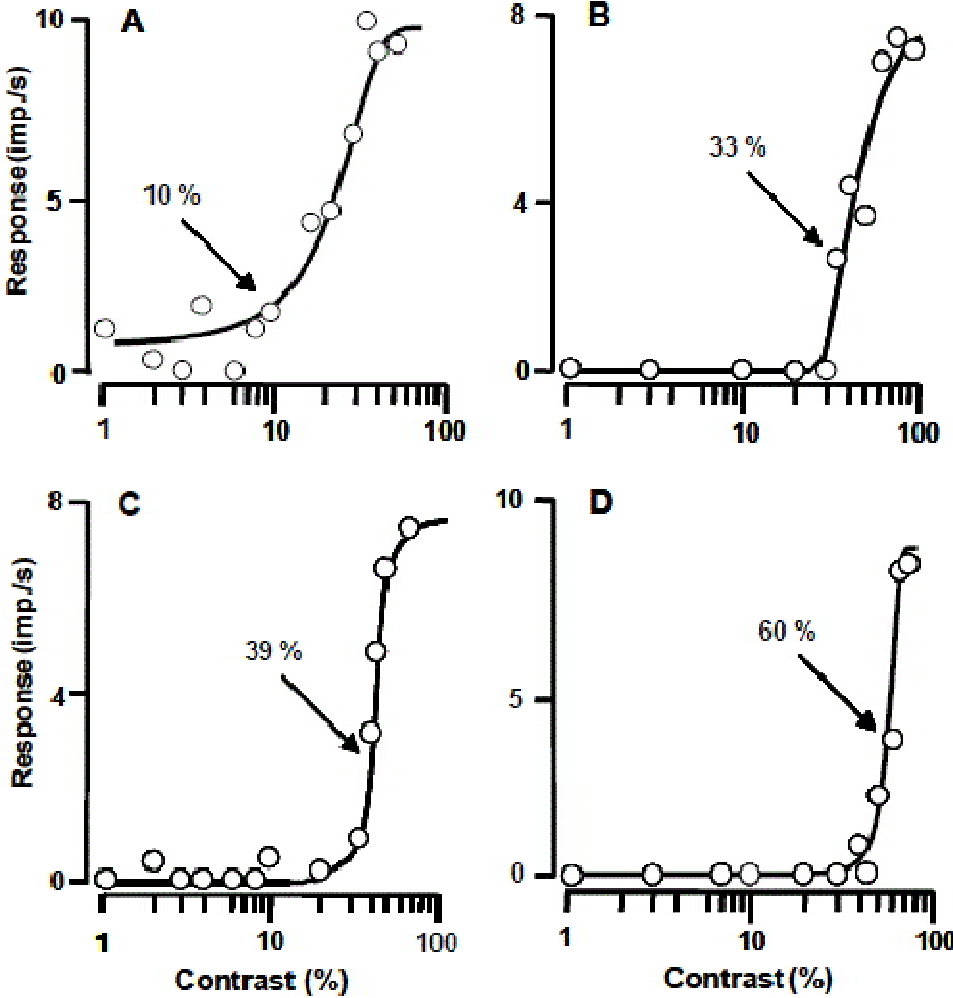
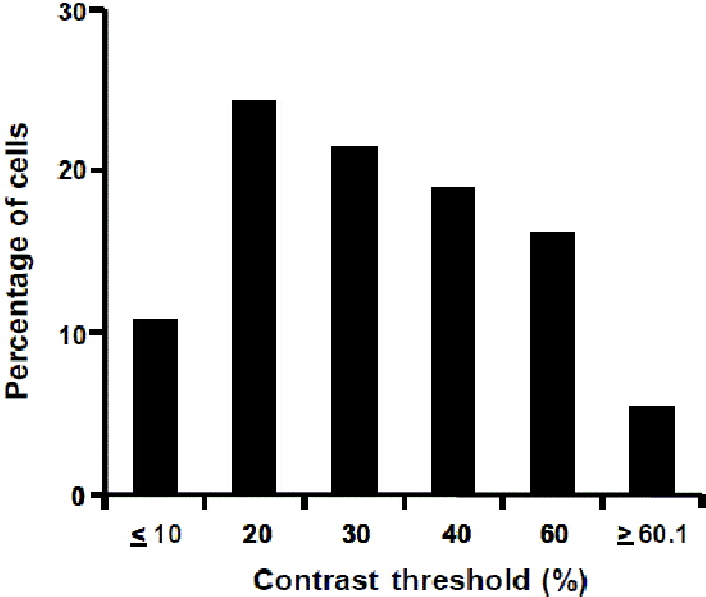


Figure 9



Article 2: Cortical development of the visual system of the rat

François Prévost ¹, Franco Lepore ¹ et Jean-Paul Guillemot ^{1,2}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal

² Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal

Article publié: NeuroReport, 21 (2010) : 50-54.

©2010, Lippincott Williams & Wilkins, reproduit avec permission.

Contribution des co-auteurs :

F.P.: Conception de l'expérience, collecte et analyse des données, rédaction du manuscrit.

J.-P.G.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

F.L.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

CORTICAL DEVELOPMENT OF THE VISUAL SYSTEM OF THE RAT

François Prévost¹, Franco Lepore¹ and Jean-Paul Guillemot^{1,2}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

² Département de Kinanthropologie, Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

Correspondence and reprint request should be addressed to:

Jean-Paul Guillemot
Université du Québec à Montréal
Faculté des Sciences
Département de Kinanthropologie,
C.P. 8888, Succ. Centre-Ville
H3C 3P8
Montréal, Qc, Canada

Telephone: (514) 343-7298
Fax: (514) 343-5787

Number of characters in title: 44
Number of words in abstract: 115
Number of characters in main text: 13681
Number of references: 19
Number of table: 1
Number of figure: 1
Number of characters in figure legends: 230

Abstract

Although the rat is commonly used for studying the visual system, the development of spatio-temporal receptive field properties of neurons in its primary visual cortex remains relatively unknown. Extracellular single neuron recordings were thus carried out in anaesthetized post-natal P15-P30 and adult rats. The first neuronal responses evoked by drifting sinusoidal gratings were obtained at P16. From P27-P30 to adulthood, the neurons' optimal temporal frequency significantly increased, whereas the contrast threshold decreased. However, the optimal spatial frequency, spatial resolution and spatial bandwidth were, soon after eye opening, similar to those observed in the adult rat. The differential maturation of receptive field properties is discussed with regard to the functional pathways of the rat visual system.

Theme : sensory systems

Topic : cortical visual pathways

Keywords : spatial frequency, temporal frequency, directionality, contrast sensitivity

1. Introduction

The mammalian visual system is divided into at least two distinct streams. Neurons forming the magnocellular visual pathway have fast conducting axons and large receptive fields. These neurons are sensitive to high temporal frequencies, low spatial frequencies and low luminance contrast. Conversely, neurons forming the parvocellular pathway have slow conducting axons and small receptive fields. They respond to high spatial frequencies, low temporal frequencies and high contrast. In humans, psychophysical [1] and electrophysiological [2] results suggest that the magnocellular visual pathway develops before its parvocellular counterpart. The precocious onset of the magnocellular visual system is also established with single neuron recordings performed in area V1 of the macaque [3].

Despite its relatively fast maturation compared to primates, the rat has not been the object of extensive investigations with respect to the magnocellular and parvocellular pathways, whether they follow simultaneous or dissociated developmental courses, or whether both of these functional pathways are even present. Neurons in area V1 of the rat respond to electrical stimulation of the optic nerve as early as P2 and to light stimulation at P10 [4]. Using evoked potentials, an increment of the spatial resolution is observed [5] from P19-P23 (0.52 c./deg.) to P40-P45 (1.1 c./deg.). The aim of the present study, therefore, is to describe at the single-cell level the maturation of the spatio-temporal receptive field properties in rat V1 using drifting sinusoidal gratings.

2. Methods

Experimental procedures have been extensively described in a previous paper [6] and will thus only be summarized here. The experiments were carried out on Long Evans rats ($n = 39$) in accordance with the principles of the Canadian Council Animal Care and the ethics review committee of the Université de Montréal.

Surgical anaesthesia was induced by an i.m. injection of ketamine (100 mg/kg) and xylazine (5 mg/kg). A gaseous mixture of isoflurane (1-1.5%), nitrous oxide and oxygen (70:30) maintained anaesthesia while a craniotomy was performed over area V1. The isoflurane level was then progressively reduced at 0.5% and kept at that level during the entire recording session. Stable heart rate and the absence of palmar reflexes insured that anaesthesia was adequate.

Extracellular recordings were carried out with tungsten microelectrodes. At the end of the experiments, the rat was deeply anaesthetized (5% isoflurane) and perfused (4% formaline). The brain was processed for histological analyses, which confirmed that all recorded neurons were located in area V1.

After isolating a visually responsive neuron, the receptive field was mapped and the optimal direction was determined, that is, the direction eliciting the highest number of spikes, as estimated by ear. Spontaneous activity was computed before (duration: 1 s) each presentation of a sinusoidal grating (duration: 1 s). Each grating was presented 10 times in a pseudorandomized order.

When assessing sensitivity to spatial frequencies, the neuron's discharge rate was recorded using the optimal direction of gratings at a temporal frequency of 2 c./s and a contrast of 90%. Spatial frequencies were varied by half-octave intervals (0.005 - 1.28 c./deg.). Then, directional sensitivity was evaluated by steps of 45 degrees using the neuron's optimal spatial frequency at a temporal frequency of 2 c./s and a contrast of 90%. Sensitivity to temporal frequencies was also estimated by half-octave intervals (1 - 12 c./s). Finally, response to contrast (1 - 90%) was assessed using the receptive field's optimal direction, spatial frequency and temporal frequency.

A Fourier analysis was performed to assess the modulation of the response at the first harmonic of the drifting grating. A neuron was classified as modulated if the relative modulation of its response rate at the optimal spatial frequency was > 1 . Otherwise, a relative modulation < 1 indicated that the neuron's response was unmodulated. Tuning functions of modulated receptive fields were built using values of modulation amplitude, whereas tuning functions of unmodulated receptive fields were computed using the mean response rates.

Directional bandwidths were estimated at half-height of the maximal response rate, and a directionality index was computed using the formula: directionality index = (response rate at the optimal direction minus response rate at the opposed direction) divided by (response rate at the optimal direction plus response rate at the opposed direction).

The spatial frequency and temporal frequency tuning functions were classified as band-pass if they showed a clear attenuation of their response rate at half of their maximal response rate when stimulated with the lowest and highest frequencies tested. Otherwise, they were classified as low-pass. Optimal spatial frequencies and temporal frequencies, defined as the frequencies eliciting the highest response rate, were obtained from band-pass tuning functions. Spatial resolution values were determined at 10% of the maximal response rate of band-pass and low-pass spatial frequency tuning functions. Spatial and temporal bandwidths were computed at half of the maximal response rate of the band-pass tuning curves. Contrast thresholds were defined as the lowest contrast levels eliciting a response above the spontaneous discharge rate for 50% of presentations ($n = 10$).

3. Results

Eye opening in the rat generally occurs at day P14. At P15, nearly one third of recorded neurons could not be driven, but most neurons (36/55) robustly responded to flash stimulation and all neurons responded erratically to gratings, even if the latter were highly contrasted (90%). Stable and robust neuronal responses were evoked by drifting sinusoidal gratings at P16 ($n = 20$). The spatial frequency ($n = 201$), temporal frequency ($n = 206$), directional ($n = 203$) and contrast ($n = 195$) tuning functions were thence successfully determined from cortical neurons. The number of modulated and unmodulated neurons did not significantly differ between age groups ($\chi^2(3) = 5.91, p > 0.05$).

3.1. Spatial receptive field properties

The majority (16/20) of neurons recorded at P16 showed band-pass spatial frequency tuning functions, as illustrated in Fig. 1A. Nearly three-quarters of neurons showed similar spatial frequency tuning functions at all ages (P16-P18: 73%, P21-P24: 77%, P27-P30: 74%, adult: 78%). Others showed low-pass spatial frequency tuning functions. The number of neurons with band-pass and low-pass spatial frequency tuning functions did not significantly differ between age groups ($\chi^2(3) = 0.39, p > 0.05$).

At P16, the lowest optimal spatial frequency was 0.01 c./deg. and the highest value obtained in the P16-18 group was 0.67 c./deg. (P17). As shown in Table 1, optimal spatial frequencies remained low at all ages, between which an ANOVA revealed no significant difference ($F(3, 148) = 1.17, p > 0.05$). The range of spatial resolution values shows a slight shift towards higher spatial frequencies from P16-P18 (0.02 - 1.01 c./deg.) to adulthood (0.03 - 1.17 c./deg.), but this difference was not significant ($F(3, 197) = 0.13, p > 0.05$). The narrowest spatial bandwidth was obtained at adulthood (0.5 octaves). Mean spatial bandwidths were about 3 octaves at all ages, therefore showing no significant difference ($F(3, 148) = 2.45, p > 0.05$).

3.2. Directionality and orientation

Approximately one quarter of neurons recorded at P16 (6/20) showed directional selectivity (directional index > 0.50), as illustrated in Fig. 1D, and similar proportions were found at all ages (P16-P18: 18%, P21-P24: 25%, P27-P30: 29%, adult: 25%). Two-thirds of the neurons recorded at P16 (14/20) responded equally well to gratings drifting towards opposite directions (directional index < 0.50), as illustrated in Fig. 1C. Such oriented receptive fields represent the majority of neurons at all ages (P16-P18: 76%, P21-P24: 73%, P27-P30: 65%, adult: 75%). Small proportions of neurons (P16-P18: 6%, P21-P24: 2%, P27-P30: 6%, adult: 0%) responded strongly to all directions and were thus classified as insensitive. The number of directional, oriented and direction insensitive receptive fields did not differ between age groups ($\chi^2(6) = 5.78, p > 0.05$).

The directional indexes remained stable between age groups (see Table 1), as an ANOVA revealed no significant difference ($F(3, 192) = 1.50, p > 0.05$). The broadest directional bandwidth (139.5 deg.) was observed at P16, whereas the narrowest (22.0 deg.) was obtained at P24. Directional bandwidths did not significantly vary between age groups ($F(3, 192) = 0.17, p > 0.05$).

3.3. Temporal receptive field properties

Nearly three-quarters of neurons recorded at P16 (14/20) showed, as illustrated in Fig. 1B, band-pass temporal frequency tuning functions. Similar proportions were obtained at all ages (P16-P18: 64%, P21-P24: 69%, P27-P30: 76%, adult: 69%). Other neurons showed low-pass temporal frequency tuning functions, and this distribution did not significantly differ between age groups ($\chi^2(3) = 1.73, p > 0.05$).

The lowest optimal temporal frequency was obtained at P18 (1.4 c./s) and the highest was observed in the adult rat (8.0 c./s). As shown in Table 1, mean optimal temporal frequencies remained stable from P16 to P30 and reached 3.6 c./s in the adult rat. The significant variation ($F(3, 139) = 3.26, p < 0.05$) of optimal temporal frequencies through aging is due to this increment from P27-P30 to adulthood (Tukey post hoc comparison, $p < 0.05$). The broadest temporal bandwidth (3.2 octaves) was obtained at P24,

whereas the narrowest (0.3 octaves) was observed in an adult rat. Mean temporal bandwidths remained just below 2 octaves at all ages, showing no significant difference ($F(3, 139) = 0.45, p > 0.05$).

3.4. Contrast response

As illustrated in Fig. 1E and 1F, neurons responded more strongly as contrast increased. No neuron inhibited by contrast was found. Most neurons (19/20) recorded at P16 had high contrast thresholds (mean = 20.6%) and one neuron did not reach the criteria for establishing a contrast threshold, even at the highest contrast tested (90%). As shown in Table 1, such high contrast thresholds were typical of the P16-P18 rat. Although the lowest contrast threshold in this age group was 1.7%, a few neurons ($n = 3$) showed contrast thresholds as high as 50%. Contrast thresholds decreased with age to reach a mean value of 10.8% at adulthood, a variation which is significant ($F(3, 191) = 4.97, p < 0.05$). In fact, contrast thresholds were significantly lower (Tukey post hoc comparisons, $p < 0.05$) between P16-P18 and adults, as well as between P27-P30 and adults.

4. Discussion

A key finding of the present study is that a visual experience of 48 hours after eye opening is sufficient for receptive fields of neurons in area V1 of the rat to exhibit qualitatively adult-like spatio-temporal tuning functions. Indeed, optimal temporal frequencies increased throughout aging, while contrast thresholds decreased. The spatial frequency tuning did not show a clear change with maturation.

In agreement with the present study, optimal responses of neurons in area V1 of the adult Lister rat [7] are evoked by low spatial frequencies (0.04-0.08 c./deg.). Area V1 being mainly innervated by the dorsal lateral geniculate nucleus, similar spatial frequencies (0.05-0.09 c./deg.) elicit optimal responses from neurons in this thalamic nucleus [8]. Interestingly, neurons in the superior colliculus optimally respond to spatial frequencies as high as 0.08 c./deg. [6]. Consistently with the behaviourally assessed [9] spatial acuity of the rat (1.0 c./deg.), the highest spatial resolution observed in cortical neurons of the adult Long Evans (present study) and Lister rat [7], as well as in the superior colliculus [6], is 1.2 c./deg. The retino-collicular projection of the rat is massive, receiving over 90% of retinal ganglion cells axons [10]. Thus, the majority of retinofugal axons projecting to the dorsal lateral geniculate nucleus (up to 35%) must have collaterals bifurcating to innervate the superior colliculus [11]. The common origin of the rat retino-geniculo-cortical and retino-collicular projections explains why spatial frequencies evoking responses from the superior colliculus are as elevated as those to which area V1 responds.

Optimal temporal frequencies increased from P16 to adulthood and reached the values reported [7] in area V1 of the adult Lister rat (3.4 c./s). Again, neurons in the mature superior colliculus [6] optimally respond to similar temporal frequencies (3.5 c./s). This suggests that optimal responses to moving stimuli are indifferently provided by the retino-geniculo-striate and retino-collicular projections.

Contrast thresholds decreased from P16 to adulthood to reach values similar to those reported [7] in the adult Lister rat (mean = 6%). Whereas the classical function of area V1 is pattern discrimination, the superior colliculus plays a crucial role in spatial

orientation [12]. Maximal sensitivity of collicular neurons to luminance contrast would thus allow an optimal ability to localize objects. However, higher contrast thresholds were obtained [6,13] in this structure using either drifting sinusoidal gratings (38%) or light slits (25-50%).

In agreement with the low spatial frequencies to which neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus optimally respond, the majority of these relay neurons show Y-like and W-like properties [14]. Indeed, 27% of encountered neurons show Y-like properties, i.e. transient responses to stationary stimuli, a preference for fast (> 100 deg./s) moving bars, large receptive fields (diameter = 6 - 11 deg.) and fast axonal conduction velocities (7 - 25 m/s). Other neurons (73%) show slow axonal conduction velocities (2 - 7 m/s) and prefer slow moving bars (< 100 deg./s). Among these latter neurons, only 7% resemble to X-like neurons by showing sustained responses to stationary stimuli, but these units do not show smaller receptive fields than Y-like and W-like neurons.

In the cat [15], retinofugal Y-neurons correspond to the α -type retinal ganglion cells, which have wide dendritic fields (diameter = 180-1000 μm). The dendritic fields of γ -cells, presumed W-neurons, range from 180-800 μm . The β -cells, corresponding to X-neurons, expand their dendritic field in a more restrained space (diameter = 20-300 μm). However, the dendritic field diameters of all ganglion cells in the rat retina range from 200 - 600 μm [16]. Thus, a population of ganglion cells with small dendritic fields is absent or very limited in number in the rat retina, where morphological analysis of somas and dendrites [17] succeed to identify α - and γ -cells, but not β -cells. This would suggest that, in comparison to primates and higher mammals such as the cat, the rat visual system is mainly organized along a magnocellular stream. The large dendritic field diameter [16] and failure to find β -type cells [17] discussed above, as well as the tuning functions we demonstrated, generally point to this. However, the existence of parvocellular type functions cannot be entirely discarded. In effect, cones do exist in the rat [18], accounting for up to 1% of receptors and being sensitive to either ultra-violet or mid-range spectrum (about 510 nm) [19]. So we can not completely exclude a parvocellular contribution. However, the relative

scarcity of these receptors and our sampling strategy was such that their contribution might have been missed in the present study.

The unique contribution of a magnocellular pathway to vision in the rat, principally a nocturnal animal, might be sufficient for fulfilling most of its ecological needs. Detection of predators moving at the entrance of its tunnel may be the most obvious adaptative function of the rat visual system. If above-ground navigation is not optimized by its low spatial acuity, the scotopic and mesopic conditions of the rat nocturnal and subterranean behaviour require an accurate perception of slightly contrasted and fast moving stimuli.

5. Conclusion

The present study examined the development of neuron properties in primary visual cortex of the rat using single unit recordings. Results indicated that some functions, such as spatial frequency, orientation and directional tunings, are already mature two days (P16) after eye opening whereas others, including temporal frequency tuning and contrast thresholds, continued to improve and attained maturity only at adulthood.

References

- [1] Hartmann EE, Banks MS. Temporal contrast sensitivity in human infants. *Vision Research* 1992; 32: 1163-1168.
- [2] Hammarrenger B, Lepore F, Lippé S, Labrosse M, Guillemot J-P, Roy M-S. Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life. *Documenta Ophthalmologica* 2003; 107: 225-233.
- [3] Zhang B, Smith III EL, Chino YM. Postnatal development of onset transient responses in macaque V1 and V2 neurons. *Journal of Neurophysiology* 2008; 100: 1476-1487.
- [4] Hanganu IL, Ben-Ari Y, Khazipov R. Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 6728-6736.
- [5] Fagiolini M, Pizzorusso T, Berardi N, Domenici L, Maffei L. Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision Research* 1994; 34: 709-720.
- [6] Prévost F, Lepore F, Guillemot J-P. Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus. *Brain Research* 2007; 1142: 80-91.
- [7] Girman SV, Sauvé Y, Lund RD. Receptive field properties of single neurons in rat primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology* 1999; 82: 301-311.
- [8] Lennie P, Perry VH. Spatial contrast sensitivity of cells in the lateral geniculate nucleus of the rat. *Journal of Physiology (London)* 1981; 315: 69-79.
- [9] Prusky GT, Harker KT, Douglas RM, Whishaw IQ. Variation in visual acuity within pigmented, and between pigmented and albino rat strains. *Behavioural Brain Research* 2002; 136: 339-348.
- [10] Salinas-Navarro M, Mayor-Torroglosa S, Jiménez-Lopez M, Avilés-Trigueros M, Holmes TM, Lund RD et al. A computerized analysis of the entire retinal ganglion cell population and its spatial distribution in adult rats. *Vision Research* 2009; 49: 115-126.

- [11] Dreher B, Sefton AJ, Ni SY, Nisbett G. The morphology, number, distribution and central projections of class I retinal ganglion cells in albino and hooded rats. *Brain Behavioural Evolution* 1985; 26: 10-48.
- [12] Schneider GE. Two visual systems. *Science* 1969; 163: 895-902.
- [13] Gonzalez F, Perez R, Acuna C, Alonso JM, Labandeira-Garcia JL. Contrast responses to bright slits of visual cells in the superior colliculus of the albino rat. *International Journal of Neuroscience* 1991; 58: 255-259.
- [14] Hale P, Sefton AJ, Dreher B. A correlation of receptive field properties with conduction velocity of cells in the rat's retino-geniculo-striate pathway. *Experimental Brain Research* 1979; 35: 425-442.
- [15] Stone J. *Parallel processing in the visual system*. New York: Plenum Press; 1983.
- [16] Brown JE. Dendritic fields of retinal ganglion cells of the rat. *Journal of Neurophysiology* 1965; 28: 1091-1100.
- [17] Perry VH. The ganglion cell layer of the retina of the rat: a Golgi study. *Proceedings of the Royal Society of London B* 1979; 204: 363-375.
- [18] Walls GL. The visual cells of the white rat. *Journal of Comparative Psychology* 1934, 18, 363-366.
- [19] Jacobs GH, Fenwick JA, Williams GA. Cone-based vision of rats for ultraviolet and visible lights. *The Journal of Experimental Biology* 2001, 204, 2439-2446.

Figure legend

Figure 1: The spatial frequency (A) and temporal frequency (B) tuning functions of neurons in area V1 of a P16 rat. Oriented (C) and directional (D) tuning functions of neurons in area V1 of a P16 rat. Contrast tuning function of a neuron in area V1 of a P16 (E) and an adult (F) rat.

Table

Tableau 1

SPATIO-TEMPORAL RECEPTIVE FIELD PROPERTIES OF NEURONS IN AREA V1 OF THE ADULT AND P16-P30 RAT

AGES				
RECEPTIVE FIELD				
PROPERTIES	P16-P18	P21-P24	P27-P30	Adult
Optimal spatial frequency (c./deg.)				
Mean (S.D.)	0.06 (0.11)	0.04 (0.03)	0.04 (0.03)	0.05 (0.04)
Spatial resolution (c./deg.)				
Mean (S.D.)	0.23 (0.27)	0.21 (0.17)	0.22 (0.21)	0.21 (0.19)
Spatial bandwidth (oct.)				
Mean (S.D.)	2.8 (1.3)	2.9 (1.2)	3.0 (1.1)	2.4 (1.0)

Optimal temporal frequency (c./s)				
Mean (S.D.)	2.9 (1.3)	2.9 (1.4)	2.7 (1.1)	3.6 (1.7)
Temporal bandwidth (oct.)				
Mean (S.D.)	1.7 (0.6)	1.7 (0.7)	1.9 (1.0)	1.7 (0.7)

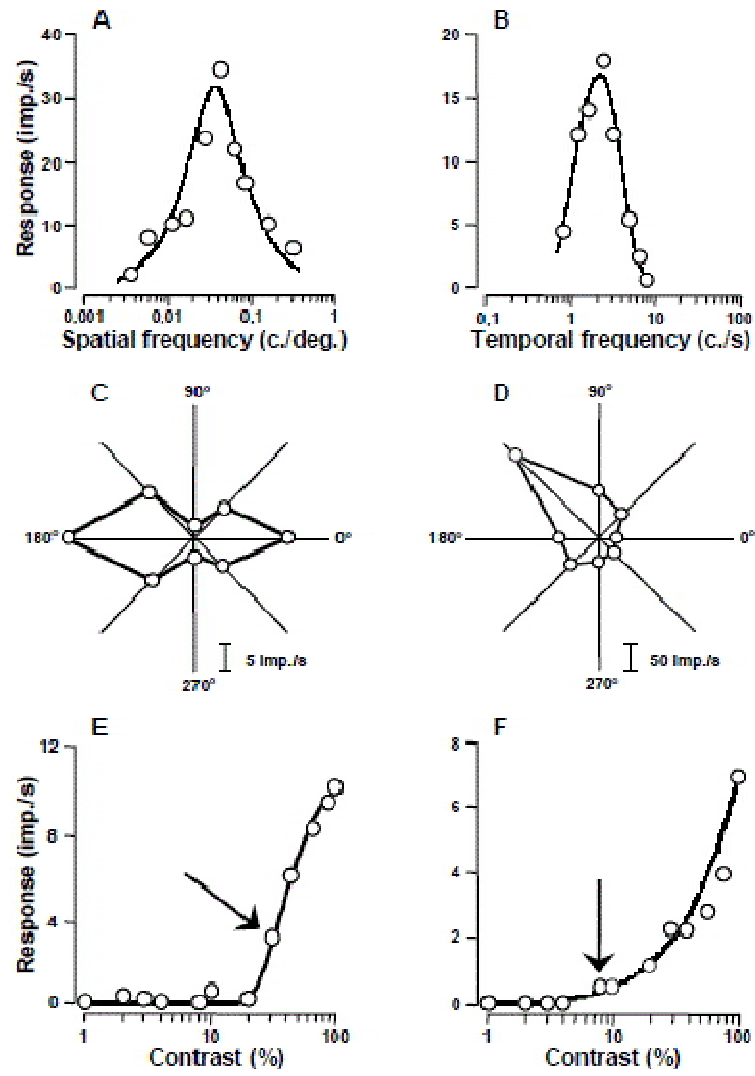
Directional bandwidth (deg.)				
Mean (S.D.)	62.4 (33.7)	61.8 (35.3)	65.0 (31.4)	65.8 (36.5)
Directionality index				
Mean (S.D.)	0.30 (0.21)	0.30 (0.25)	0.38 (0.23)	0.37 (0.22)

Contrast threshold (%)				
Mean (S.D.)	20.9 (15.5)	16.3 (12.7)	17.6 (15.8)	10.8 (8.6)

c./deg. = cycles/degree, oct. = octaves, c./s = cycles/second, deg. = degrees, S.D. = standard deviation

Figures

Figure 1



Article 3: Effects of hyperthermic seizures on the developing primary visual cortex of the rat

François Prévost ¹, Margarida Costa ^{1,3}, Lionel Carmant ², Franco Lepore ¹ et Jean-Paul Guillemot ^{1,3}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie, Université de Montréal

² Hôpital Sainte-Justine, Département de Pédiatrie, Service de Neurologie, Université de Montréal

³ Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal

Article publié : *Neuroscience*, 171 (2010) 1120–1130.

©2010, Elsevier, reproduit avec permission.

Contribution des co-auteurs :

F.P.: Conception de l'expérience, collecte et analyse des données, rédaction du manuscrit.

M.C.: Collecte des données

L.C.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

J.-P.G.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

F.L.: Conception de l'expérience, révision du manuscrit.

**EFFECTS OF HYPERTHERMIC SEIZURES ON THE
DEVELOPING PRIMARY VISUAL CORTEX OF THE RAT**

François Prévost¹, Margarida Costa^{1,3}, Lionel Carmant²,
Franco Lepore¹ and Jean-Paul Guillemot^{1,3}

¹ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de Psychologie,
Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C
3J7

² Hôpital Sainte-Justine, Département de Pédiatrie, Service de Neurologie, Université de
Montréal, 3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5

³ Département de Kinanthropologie, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ.
Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

Correspondence and reprint requests should be addressed to:

Jean-Paul Guillemot
Université du Québec à Montréal
Département de Kinanthropologie
CP. 8888, Succ. Centre-Ville
H3C 3P8
Montréal, Qc, Canada

Telephone: (514) 343-7298
Fax: (514) 343-5787

Number of pages : 27
Number of figures : 6
Number of tables : 1

Abbreviations

C./deg.	cycle/degree
C./s	cycle/second
Deg.	degree
DI	directionality index
GABA	γ -aminobutyric acid
HS	hyperthermia-induced seizure
MTLE	mesial temporal lobe epilepsy syndrome
Oct.	octave
P	post-natal day
RF	receptive field
SD	standard deviation
SF	spatial frequency
TF	temporal frequency
V1	primary visual cortex

Abstract

Febrile seizures occurring during childhood have been shown to interfere with the development of cognitive functions. However, an alteration of the developing sensory systems might also result from febrile seizures. In order to test this hypothesis, seizures were induced by hyperthermia in Long Evans rats on postnatal day 10. Extracellular single neuron recordings were carried out from postnatal days 15 to 30 and at adulthood. The response of neurons in the primary visual cortex to drifting sinusoidal gratings was recorded in anaesthetized rats. As soon as postnatal day 15, the neurons of rats having experienced a hyperthermic seizure showed significantly lower optimal spatial frequencies (SF), broader directional and temporal bandwidths, as well as higher contrast thresholds than did neurons recorded in normal rats. At adulthood, significantly broader spatial bandwidths and lower optimal temporal frequencies (TF) were obtained from neurons of rats subjected to hyperthermia. These results suggest that febrile seizures during infancy could affect the development of spatio-temporal receptive field properties of neurons in primary visual cortex. Such alterations of a sensory system might contribute to the cognitive deficits associated with early-onset febrile seizures.

Key words: febrile seizure, vision, primary visual cortex, rat, hyperthermia

1. Introduction

Although a history of atypical febrile seizures during childhood characterizes 30 to 60% of adults diagnosed with mesial temporal lobe epilepsy syndrome (MTLE) (French et al., 1993, Théodore et al., 1999), characterized by mesial temporal sclerosis, the causal role of febrile seizures for this pathology is still a matter of debate (Cendes, 2004). Up to 87% of adults (Ho et al., 1998) and 64% of children (Bocti et al., 2003) diagnosed with MTLE also show cortical dysplasia affecting the temporal lobe.

Prior to anticonvulsant medication or surgical resection, children (Gonzalez et al., 2007) and adults (Bell and Giovagnoli, 2007, Vannucci, 2007) diagnosed with MTLE show visual memory impairments. Furthermore, adult patients show deficits for perceiving emotional expression of faces (Meletti et al., 2003) and judging the orientation of lines (Hermann et al., 1997). This population is thus characterized by cognitive and perceptual deficits, in addition to a history of prolonged, recurrent or lateralized febrile seizures during childhood (Berg and Shinnar, 1996). Whereas the mere occurrence of febrile seizures during childhood is associated with subsequent impairments of the cognitive processing of visual information (Kolfen et al., 1998) and with altered spectral density distributions of the different frequency bands in their visual evoked potentials (Birca et al., 2008, Lippé et al., 2009), no systematic investigation of responses to visual stimuli has been performed in the primary visual cortex (V1).

The experimental induction of seizures in the rat impairs spatial memory, as assessed with tasks requiring the integration of visual cues (reviewed in Stafstrom, 2002). In accordance with reported spatial memory deficits, a hyperthermia-induced seizure (HS)

occurring in the neonatal rat (P10) leads to an abnormal firing rate and poor stability of hippocampal place cells (Dubé et al., 2009) that integrate distal visual cues for the spatial anchoring of their firing fields (Paz-Villagran et al., 2002).

These alterations raise the question of whether sensory cortices of the rat are also perturbed by neonatal seizures. Such effects are likely, since the propagation of paroxysmal neuronal discharges through the rabbit visual cortex following the injection of penicillin on P8-P30 reduces the number of oriented, directional and complex neurons recorded on P25-P31 while increasing the number of non-responsive neurons (Crabtree et al., 1981).

Paralleling the dual pathology observed in many patients diagnosed with MTLE (Ho et al., 1998, Bocti et al., 2003), the neonatal induction (P1) of a focal cortical dysplasia predisposes the animal to experience a HS on P10, as it reduces the temperature threshold and latency of seizures (Scantlebury et al., 2004). Unprovoked seizures subsequent to the initial HS are observed in 36% of rats affected by this predisposition, and inter-ictal paroxysmal neuronal discharges are observed in limbic structures of 86% of these rats (Scantlebury et al., 2005).

At adulthood, rats having experienced a HS with a predisposing focal cortical dysplasia show impaired spatial memory in the Morris water maze (Scantlebury et al., 2005), which assesses the ability to localize a hidden escape stand using distal visual cues (Morris, 2006). This abnormal performance can, to some extent, be attributable to an alteration of the hippocampal function, since a measure of the escape latency to a visible platform rules out gross visual impairments (Scantlebury et al., 2005). However, the contribution of more subtle seizure-induced visual deficits to the performance cannot be

discarded (Stafstrom, 2002). In order to address the issue of whether low-level visual deficits in fact result from HSs, we examined the development of receptive field (RF) properties of neurons in V1 of rats subjected to HSs with a focal cortical dysplasia. We expect that there will be an alteration of both spatial and temporal RF properties in these animals.

2. Experimental Procedures

2.1. Animals

Pregnant Long Evans rats were obtained from Charles River Inc. (St-Constant, Québec, Canada) on the 17th or 18th day of gestation. Rat pups (n = 39) were kept with their mother in a 12h light/dark cycle and weaned on P21, after which time they were housed two per cage. All procedures were in accordance with the National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Publications No. 80-23) revised 1996 and the directives of the Canadian Council on Animal Care. The Université de Montréal animal care committee approved the experimental protocols. Moreover all efforts were made to minimize the number of animals used as well as their suffering.

2.2. Model of febrile seizures

2.2.1. Induction of focal cortical dysplasia

On P1, rat pups were submitted to a previously described procedure (Scantlebury et al., 2004) to induce a cryogenic microgyrus; this procedure was carried out under gaseous anaesthesia (nitrous oxide and oxygen (70:30), isoflurane (1-2 %; Bimeda-MTC Animal Health Inc., Cambridge, ON, Canada)). The head was fixed in a stereotaxic apparatus and a sagittal cutaneous incision was performed over the right hemisphere. A copper probe (diameter: 2 mm) cooled with liquid nitrogen was applied on the skull over the right fronto-parietal cortices (AP: -2 mm, L: 2 mm) during 10 s. The skin was then sutured and the rat received an i.p. injection of analgesic (buprenorphine 0.01 mg/kg; Temgesic, Reckitt and Colman Pharmaceuticals, Hull, England). Five treated rats were raised separately and, at

adulthood (P60-P90), they were subjected to electrophysiological recordings in order to assess the effects purely attributable to the cryogenic intervention.

2.2.2. Induction of generalized seizures

On P10, 34 of the rats submitted to the cortical dysplasia were submitted to a previously described procedure (Scantlebury et al., 2004) to induce generalized seizure. Rats were individually exposed to warm air ($\leq 50^{\circ}\text{C}$) in a plexiglas box; continuous heat monitoring was carried out next to the animal. When the induced generalized seizure ended, the pup was isolated and its body temperature was assessed. When the body temperature returned to normal (after 15-30 minutes), pups were brought back to their mother and vital functions were continuously monitored during 1-2 hours. If required, the pup was hydrated (i.p.) with a solution of lactate Ringer and dextrose 5%.

2.3. Electrophysiological recordings

The techniques of anaesthesia, surgery, stimulation, recording and data analysis have been extensively described in a previous paper (Prévost et al., 2007) and will thus only be summarized here.

2.3.1. Surgery

Surgical anaesthesia was induced by an i.m. injection of ketamine (100 mg/kg; Ketaset, Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, ON, Canada) and xylazine (5 mg/kg; Rompun, Bayer Inc., Toronto, ON, Canada). A gaseous mixture of isoflurane (1-2 %), nitrous oxide and oxygen (70:30) maintained anaesthesia while a craniotomy was performed over the left V1. After surgery, the isoflurane level was progressively reduced at

0.5% and kept at that level during the entire recording session. Stable heart rate and the absence of palmar reflexes insured that anaesthesia was adequate.

Extracellular recordings were carried out with tungsten microelectrodes. At the end of the experiments, the rat was deeply anaesthetized (5% isoflurane) Then the animal was sacrificed by giving a high dose (130 mg/kg) of sodium pentobarbital (Somnotol; MTC Pharmaceutical, Cambridge, ON, Canada) and then perfused through the heart with isotonic saline and formalin (4%).

The brain was processed for histological analyses, which confirmed that all recorded neurons were located in V1.

2.3.2. Stimulation

After isolating a visually responsive neuron, the RF was mapped and the optimal stimulus direction, that is, the direction eliciting the highest number of spikes, was estimated by ear. Spontaneous activity was computed before (duration: 1 s) each presentation of a sinusoidal drifting grating (duration: 1 s). Each drifting grating was presented 10 times in a pseudorandom order.

When assessing sensitivity to SFs, the neuron's discharge rate was recorded using the optimal direction of gratings at a TF of two cycles/second (c./s) and a contrast of 90%. SFs were varied by half-octave intervals (0.005 - 1.28 cycles/degree (c./deg.)). Then, directional sensitivity was evaluated by steps of 45 degrees using the neuron's optimal SF at a TF of two c./s and a contrast of 90%. Sensitivity to TFs was also estimated by half-octave intervals (1 - 12 c./s). Finally, response to contrast (1 - 90%) was assessed using the RF's optimal direction, SF and TF.

2.3.3. Data processing

A Fourier analysis was performed to assess the modulation of the response at the first harmonic of the drifting grating. A neuron was classified as modulated if the relative modulation of its response rate at the optimal SF was ≥ 1 . Otherwise, a relative modulation < 1 indicated that the neuron's response was unmodulated. Tuning functions of modulated RFs were built up using values of modulation amplitude, whereas tuning functions of unmodulated RFs were built up using the mean response rates.

Directional bandwidths were estimated at half-height of the maximal response rate, and a directionality index (DI) was computed using the formula: $DI = (D_1 - D_2) / (D_1 + D_2)$, where D_1 is the response rate at the optimal direction and D_2 is the response rate at the opposed direction. The SF and TF tuning functions were classified as band-pass if they showed a clear attenuation of their response rate at half of their maximal response rate when stimulated with the lowest and highest frequencies tested. Otherwise, they were classified as having low-pass tuning functions. Optimal SFs and TFs, defined as the frequencies eliciting the highest response rate, were obtained from band-pass tuning functions. Spatial resolution values were determined at 10% of the maximal response rate of band-pass and low-pass SF tuning functions. Spatial and temporal bandwidths were computed at half of the maximal response rate of the band-pass tuning functions. Contrast thresholds were defined as the lowest contrast levels eliciting a response above the spontaneous discharge rate for 50% of presentations ($n = 10$).

A one-way (1x3) ANOVA was first performed on each RF property assessed at adulthood in rats having experienced a HS, in rats with only a cortical dysplasia and in

normal rats. A 2x4 ANOVA was then performed to evaluate the contribution of age and HSs on assessed RF properties.

3. Results

A single seizure was induced on P10 in all rats submitted to hyperthermia ($n = 34$). The mean seizure latency (9.4 min., $SD = 2.9$ min.), duration (6.8 min, $SD = 3.3$ min.) and body temperature at seizure onset (47.8 °C, $SD = 1.5$ °C) did not significantly differ between male ($n = 14$) and female ($n = 20$) rats. Neuronal response profiles obtained in these animals were compared to those obtained in two control groups: normally growing rats and rats with only a cortical dysplasia.

The rat's eyelids open on P14. This is the principal reason why the seizure was induced at P10, that is, at confirmation of normal growth but before eye opening. Stable and robust responses to drifting sinusoidal gratings were obtained generally from P15 to adulthood (P60-P90) and only neurons that could be tested for all tuning functions were retained for the analysis. In V1 of rats having experienced a HS, neurons robustly responded to flash stimulation. However, up to 16% (P15-P18: 16%, P21-P24: 15%, P27-P30: 16%, adult: 6%) of them erratically responded to drifting oriented gratings, even if the latter were highly contrasted (90%). The rest showed stable and robust responses to drifting sinusoidal gratings and such responsiveness was obtained in all neurons recorded in normal rats ($n = 208$). The SF ($n = 408$), TF ($n = 403$), directional ($n = 408$) and contrast ($n = 397$) tuning functions were successfully determined for these neurons and for those of normal rats.

Thus, at all ages, the HS animals showed an inferior number of neurons that modulated their response to drifting sinusoidal gratings than normal rats. From P15 to P30, between 49% and 51% of neurons obtained in the HS group showed modulated responses,

compared to 53-62% in the normal group. At adulthood, the proportion of modulated neurons obtained in the HS group (53%) was still lower than in the normal rats (74%). However, the distribution of modulated neurons did not significantly differ between rats having experienced a HS and normal rats ($\chi^2(3) = 0.79$, $p > 0.05$), nor did the distribution of unmodulated neurons ($\chi^2(3) = 0.21$, $p > 0.05$).

.....
 Insert Figure 1 here

3.1. Spatial properties of receptive fields

Most neurons recorded in rats having experienced a HS (207/239) robustly responded to gratings and thus provided SF tuning functions, among which the majority (P15-P18: 76%, P21-P24: 65%, P27-P30: 64%, adult: 70%) showed band-pass SF tuning functions, as illustrated in Fig. 1A and 1C. About three-quarters of neurons recorded in normal rats showed such SF tuning functions (P15-P18: 73%, P21-P24: 77%, P27-P30: 74%, adult: 78%). The other neurons showed low-pass SF tuning functions (see Fig. 1B). The proportion of neurons showing band-pass SF tuning functions did not significantly differ between groups ($\chi^2(3) = 0.55$, $p > 0.05$), nor did those having low-pass SF tuning functions ($\chi^2(3) = 1.20$, $p > 0.05$).

The optimal SFs did not significantly vary ($F(2, 117) = 1.44$, $p > 0.05$) between neurons recorded in adult normal rats, in adult rats having experienced a HS (see Table 1) and, as illustrated in Fig. 1D, in adult rats with only a cortical dysplasia (mean = 0.04 c./deg., SD = 0.04 c./deg.). As shown in Fig. 2A, the optimal SFs obtained in the two

former groups remained stable throughout development. An ANOVA revealed no significant interaction ($F(3, 286) = 1.06, p > 0.05$) between the effect of HSs and age on optimal SFs, but revealed a significant main effect of HSs ($F(1, 286) = 5.12, p = 0.024$). Indeed, the mean optimal SF of neurons recorded, regardless of age, in rats having experienced a HS (0.04 c./deg., SD = 0.03 c./deg.) is slightly lower than in normal rats (0.05 c./deg., SD = 0.06 c./deg.). The main effect of age on optimal SFs is not significant ($F(3, 286) = 1.40, p > 0.05$).

.....
 Insert Table 1 here

No significant difference ($F(2, 154) = 0.91, p > 0.05$) was obtained between the spatial resolution values of neurons recorded at adulthood in normal rats, in rats having experienced a HS (see Table 1) and in rats with only a cortical dysplasia (mean = 0.22 c./deg., SD = 0.27 c./deg.). As shown in Fig. 2B, the spatial resolution values obtained in the two former groups remained stable throughout development. An ANOVA revealed no significant interaction ($F(3, 40) = 0.55, p > 0.05$) between the effects of HSs and age on spatial resolution values. There was no significant main effect of HSs ($F(1, 400) = 3.50, p > 0.05$) nor of age ($F(3, 400) = 0.42, p > 0.05$).

The spatial bandwidths differed significantly ($F(2, 119) = 9.42, p = 0.0001$) between neurons recorded in adult normal rats, in adult rats having experienced a HS (see Table 1) and in adult rats with only a cortical dysplasia (mean = 2.2 octaves, SD = 1.1

octaves). This variation is due to significant differences between values obtained in rats having experienced a HS and those obtained in both normal rats (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.002$) and rats with only a cortical dysplasia (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.0001$). An ANOVA revealed a significant interaction ($F(3, 286) = 3.04$, $p = 0.030$) between the effects of HSs and age on spatial bandwidths. As shown in Fig. 2C, the spatial bandwidths obtained in adult rats having experienced a HS are broader (mean = 3.1 octaves, SD = 0.8 octaves) than those obtained in adult normal rats (mean = 2.4 octaves, SD = 1.0 octave), a difference which is significant ($p = 0.002$, Bonferroni corrected pairwise comparison).

.....
 Insert Figure 2 here

3.2. Directionality of receptive fields

The majority of neurons recorded in rats having experienced a HS (200/231) robustly responded to gratings and thus provided the opportunity to assess directional tuning functions. More than one quarter of these neurons (P15-P18: 29%, P21-P24: 41%, P27-P30: 43%, adult: 37%) showed directional selectivity ($DI \geq 0.50$), as illustrated in Fig. 3A-B. Similar proportions of neurons in normal rats (P15-P18: 18%, P21-P24: 25%, P27-P30: 29%, adult: 25%) and, as illustrated in Fig. 3F, in adult rats with only a cortical dysplasia (33%), showed such directional tuning functions. Otherwise, most neurons (P15-P18: 67%, P21-P24: 57%, P27-P30: 55%, adult: 61%) recorded in rats having experienced a HS responded equally well to gratings drifted towards opposite directions ($DI < 0.50$), as

illustrated in Fig. 3D. Such oriented RFs represent the majority of neurons in normal rats (P15-P18: 76%, P21-P24: 73%, P27-P30: 65%, adult: 75%) and, as illustrated in Fig. 3C, in adult rats with only a cortical dysplasia (61%). As well, a small proportion of neurons in both the HS group (P15-P18: 4%, P21-P24: 2%, P27-P30: 2%, adulthood: 2%) and the normal group (P15-P18: 6%, P21-P24: 2%, P27-P30: 6%, adult: 0%) responded strongly to all directions and were classified as insensitive to direction (see Fig. 3E). A similar proportion of neurons recorded in adult rats with only a cortical dysplasia (6%) showed such directional tuning functions. The number of directional ($\chi^2 (3) = 0.07, p > 0.05$), oriented ($\chi^2 (3) = 0.69, p > 0.05$) and insensitive-to-direction ($\chi^2 (3) = 1.92, p > 0.05$) RFs did not differ between the groups.

The directional bandwidths significantly varied ($F (2, 147) = 3.42, p = 0.035$) between neurons recorded at adulthood in normal rats, in rats having experienced a HS (see Table 1) and in rats with only a cortical dysplasia (mean = 67.3 deg., SD = 29.6 deg.). This variation is due to a significant difference between values obtained in the HS group and in the normal group (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.047$). An ANOVA revealed no significant interaction ($F (3, 376) = 0.76, p > 0.05$) between the effects of HSs and age on directional bandwidths. Nevertheless, the main effect of HSs on directional bandwidths was significant ($F (1, 376) = 6.20, p = 0.013$). As shown in Fig. 3G, the mean directional bandwidth obtained, regardless of age, in rats having experienced a HS (73.2 deg., SD = 37.8 deg.) is broader than in normal rats (63.8 deg., SD = 34.2 deg.). The main effect of age was not significant ($F (3, 376) = 1.64, p > 0.05$).

.....

Insert Figure 3 here

.....

3.3. Temporal properties of receptive fields

Among the neurons recorded in the HS group that robustly responded to gratings and thus provided TF tuning functions (201/227), a substantial proportion (P15-P18: 70%, P21-P24: 51%, P27-P30: 72%, adult: 57%) showed band-pass TF tuning functions, as illustrated in Fig. 4A and 4C. Similar proportions of neurons showed such TF tuning functions in normal rats (P15-P18: 64%, P21-P24: 69%, P27-P30: 76%, adult: 69%) and the rest showed low-pass TF tuning functions (see Fig. 4B). The number of band-pass TF tuning functions did not significantly differ between these groups ($\chi^2(3) = 1.92, p > 0.05$), nor did the number of low-pass TF tuning functions ($\chi^2(3) = 1.60, p > 0.05$).

A one-way ANOVA revealed a significant variation ($F(2, 100) = 3.53, p = 0.033$) between the optimal TFs of neurons recorded in adult normal rats, in adult rats having experienced a HS (see Table 1) and, as illustrated in Fig. 4D, in adult rats with only a cortical dysplasia (mean = 3.6 c./s, SD = 1.9 c./s). Values obtained in the HS group significantly differed from those obtained in the normal group (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.043$), but they did not significantly differ from those obtained in rats with only a cortical dysplasia (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.077$). A significant interaction was obtained ($F(3, 258) = 3.35, p = 0.020$) between the effects of HSs and age for optimal TFs. As shown in Fig. 5A, the optimal TFs obtained in adult rats having experienced a HS are lower (mean = 2.7 c./s, SD = 0.9 c./s) than those obtained in adult normal rats (mean = 3.6

c./s, SD = 1.7 c./s), a difference which was not significant ($p = 0.070$, Bonferroni corrected pairwise comparison).

Variations between the temporal bandwidths of neurons recorded at adulthood in normal rats, in rats having experienced a HS (see Table 1) and in rats with only a cortical dysplasia (mean = 1.7 octaves, SD = 0.8 octaves) were not significant ($F(2, 101) = 2.74$, $p = 0.070$). No significant interaction ($F(3, 258) = 1.37$, $p > 0.05$) was obtained between the effects of HSs and age on temporal bandwidths, indicating that temporal bandwidths obtained in the HS and normal groups followed similar developmental courses (see Fig. 5B). The main effect of HSs on temporal bandwidths is significant ($F(1, 258) = 4.92$, $p = 0.027$). The mean temporal bandwidth obtained, regardless of age, in rats having experienced a HS (1.9 octaves, SD = 0.7 octaves) is slightly broader than in normal rats (1.8 octaves, SD = 0.8 octaves). As well, the main effect of age is significant ($F(3, 258) = 3.76$, $p = 0.011$). Regardless of groups, a significant post-hoc comparison (Tukey, $p = 0.008$) was obtained between P15-P18 (mean = 1.6 octaves, SD = 0.6 octaves) and P27-P30 (mean = 2.0 octaves, SD = 0.9 octaves).

.....
 Insert Figure 4 here

3.4. Contrast response of receptive fields

Among neurons recorded in the HS group that robustly responded to gratings (207/239), nearly 4% (8/207) robustly responded to fully contrasted sinusoidal gratings, but did not respond to contrast below 90% and thus no contrast response function could be

obtained. The contrast response of other neurons in these rats ($n = 202$), illustrated in Fig. 6A, indicated that they responded more strongly as contrast increased and often showed a saturation of their response to high contrast (see Fig. 6B). No neuron inhibited by contrast was found in the present study.

The contrast thresholds significantly varied ($F(2, 151) = 15.78, p = 0.0001$) between neurons recorded at adulthood in normal rats, in rats having experienced a HS (see Table 1) and, as illustrated in Fig. 6C, in rats with only a cortical dysplasia (mean = 14.2%, SD = 12.7%). This variation is due to significant differences between contrast thresholds obtained in rats having experienced a HS and those obtained in both normal rats (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.0001$) and rats with only a cortical dysplasia (Tukey post-hoc comparison, $p = 0.001$). An ANOVA revealed no significant interaction ($F(3, 389) = 2.07, p > 0.05$) between the effects of HSs and age on contrast thresholds, which indicates that contrast thresholds obtained in the HS and normal groups followed a similar decrement throughout development (see Fig. 6D). The main effect of HSs on contrast thresholds is significant ($F(1, 389) = 19.63, p < 0.001$). The mean contrast threshold obtained, regardless of age, in the HS group (22.8%, SD = 15.2%) is higher than in the normal group (16.2%, SD = 13.8%). The main effect of age is also significant ($F(3, 389) = 2.74, p = 0.043$) and, regardless of groups, a significant post-hoc difference (Tukey, $p = 0.02$) was obtained between P15-P18 (mean = 22.8%, SD = 17.5%) and adulthood (mean = 16.9%, SD = 12.7%).

.....
Insert Figure 5 here
.....

4. Discussion

The purpose of the present experiment was to describe the effects of a HS on the development of the spatio-temporal RF properties of neurons in V1 of the rat. Key findings of this study are that a single HS occurring on P10 induces, as soon as P15, a decrement of the RFs' optimal SFs, in parallel with an increment of temporal bandwidths. Also noticed as early as P15, HS-induced increments of directional bandwidths and contrast thresholds persist until adulthood. Otherwise, the interactions between the effects of age and group on spatial bandwidths and optimal TFs point to alterations of these RF properties emerging only at adulthood. The occurrence of a HS did not alter the spatial resolution of RFs.

In both normal rats and rats having experienced a HS, an increment of the temporal bandwidths between P15-P18 and P27-P30 was observed, as well as a decrement of contrast thresholds between P15-P18 and adulthood. Such variations are typical of the normal postnatal development of RF properties of neurons in V1 of the rat (Prévost et al., 2010).

4.1. Alterations in the development of V1 by hyperthermic seizures

Previous work in the rat (Scantlebury et al., 2005) concluded that there was no significant effect of cortical dysplasia alone or HSs alone on spatial memory at adulthood. In the present study, assessment of RF properties does not support the role of cortical dysplasia alone in their alterations observed at adulthood. Since the induction of cortical dysplasia alone or HSs alone does not induce collateral damage such as total brain volume

reduction at P22, whereas HSs in rats predisposed by cortical dysplasia reduce total brain volume at this age (Gibbs et al., 2008), we assume that alterations of RF properties reported here starting at P15 also result from the combination of cortical dysplasia and HSs. The role of mere hyperthermia can hardly be distinguished from the role of HSs in the reported results. However, the observation that the degree of hippocampal atrophy is related to seizure duration (Gibbs et al., 2008) leads us to propose that hyperthermia alone does not account for the alteration of cortical responses to visual stimuli.

Cortical dysplasia promotes spontaneous paroxysmal neuronal discharges (Scantlebury et al., 2005) subsequent to the hyperthermic episode ($> P10$), which are likely to propagate from limbic structures to V1 and therefore affect its development due to the strong plasticity of this cortical area during the first five postnatal weeks. Postnatal visual deprivation in the rat suggests that the critical period for the normal development of V1 culminates around P28 and diminishes after P35 (Fagiolini et al., 1994). Consistent with this study, long term potentiation of synapses in V1 is possible by electrical stimulation of the dorsal lateral geniculate nucleus from P13 to P24, but not at adulthood (Jiang et al., 2001). Paroxysmal neuronal activity during postnatal development possibly interferes with the processes of synaptic stabilization and pruning normally occurring in V1. Indeed, the activity of ionotropic N-methyl-D-aspartate receptors for glutamate is a key mechanism of the synaptic long term potentiation involved in the normal development of V1 in the rat (Kirkwood et al., 1995), but also of synaptic long term potentiation resulting from paroxysmal neuronal activity (Johnston, 1996).

Differential outcomes of HSs on the developing RF properties were obtained in the present study. When compared to those recorded in normal rats, the cortical neurons of rats having experienced a HS optimally respond to lower SFs and are less selective to TFs as soon as P15, but developmental plasticity seems to adaptively compensate for these impairments before rats reach adulthood. However, plasticity possibly fails to correct the decreased sensitivity to luminance contrast and loss of selectivity to direction, which are detectable as early as P15. Maybe reflecting pervert effects of developmental plasticity, results also suggest latent alterations from P15 to P30 which manifest themselves at adulthood as reduced selectivity to SFs and optimal responses to lower TFs when compared to cortical neurons recorded in normal rats.

An unbalance between excitatory and inhibitory neuronal mechanisms is likely to mediate the effects of HSs on the developing RF properties of neurons in V1 of the rat. In the mature visual cortex of the cat, GABAergic inhibitory interneurons make pyramidal neurons selective to a given range of SFs by suppressing their response to low SFs (Berman et al., 1992). Hence, removal of the inhibitory effect of GABA by local application of bicuculline enhances the neuronal response to coarse patterns and, in many neurons, shifts the optimal SF toward lower values (Vidyasagar and Mueller, 1994). The role of both excitatory and inhibitory mechanisms in the direction (Volgushev et al., 1993), TF (Lauritzen and Miller, 2003) and contrast (Morrone et al., 1987) tuning of cortical neurons is also documented. A potentiation of excitatory circuits may be mediated by a HS-induced alteration of the synaptic pruning normally occurring in the developing V1. Indeed, HSs induced on P10 in the rat stabilize exuberant excitatory synapses in the developing

hippocampus (Bender et al., 2003). An imbalance may otherwise result from the enhancement of GABAergic inhibitory circuits, as reported in the hippocampus of rats subjected to the same insult (Chen et al., 2001).

4.2. Spatial memory impairments resulting from hyperthermic seizures

The normally developing rat subjected to the Morris water maze (Rudy et al., 1987) shows an adult-like performance for escaping on a visible platform before (P17) showing an adult-like memory for the hidden platform's location (P20). This suggests that visual acuity is mature before spatial memory becomes efficient. Adult rats having experienced a HS with a predisposing cortical dysplasia show impaired memory for a hidden platform's location, but can normally find a visible platform (Scantlebury et al., 2005). At first glance, HSs thus seem to impede the acquisition of spatial memory in the rat, but to leave intact its visual function. Surprisingly, a 27% reduction of visual spatial acuity induced by early visual deprivation affects spatial memory, although it does not interfere with the ability to locate a visible platform (Prusky et al., 2000). Doubts can thus be raised regarding the sensitivity of the visible platform condition as a measure of visual spatial acuity in the rat.

An alteration of the developing V1 is likely to underlie the resulting impairment of spatial memory, since this structure is involved in the calibration of the spatial reference frame exploited by adult hippocampal place cells (Paz-Villagran et al., 2002). The response to movement and contrast of cortical neurons only reaches maturity following evoked neuronal activity (Prévost et al., 2010). Hence, an abnormal development of these RF properties following paroxysmal neuronal activity possibly impedes operations run by

mature hippocampal place cells, although it does not seem to affect the ability to escape the Morris water maze by finding a visible platform.

5. Conclusion

The suspected unbalance between excitatory and inhibitory neuronal mechanisms in V1 of the rat exposed to a HS is relevant regarding the human visual cortex exposed to febrile seizures, since the role of both GABAergic and glutamatergic circuits in the maturation of this structure make consensus (Murphy et al., 2005). Curiously, steady-state visual evoked potentials recorded in children having experienced febrile seizures suggest hypersynchronous neuronal activity (Birca et al., 2008), which could reflect an unbalance between excitatory and inhibitory neuronal mechanisms. Further descriptions of the psychophysical and electrophysiological responses to drifting sinusoidal gratings are yet to be described in this population, although detrimental effects of febrile seizures on the developing visual system would shed light on the cognitive deficits reported in children having experienced atypical febrile seizures (Kolfen et al., 1998), as well as on the visual (Hermann et al., 1997, Meletti et al., 2003) and mnemonic (Gonzalez et al., 2007, Vannucci, 2007) deficits reported in patients diagnosed with MTLE.

The alteration of the RF properties of neurons in V1 of the rat having experienced a single and brief HS supports the idea that febrile seizures occurring during childhood represent a risk factor for developing sensory deficits in addition to cognitive impairments. This view challenges the recent positions (e.g. Dunlop and Taitz, 2005) claiming that

children experiencing simple febrile seizures are over-investigated and that no particular care should follow their occurrence.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Natural Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) awarded to J.-P. Guillemot and F. Lepore and by a Canada Research Chair awarded to the latter.

References

- Bell BD, Giovagnoli AR (2007). Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychol Rev* 17: 455-476.
- Bender RA, Dubé CM, Gonzalez-Vega R, Mina EW, Baram TZ (2003). Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus* 13: 399-412.
- Berg AT, Shinnar S (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia* 37: 126-133.
- Berman NJ, Douglas RJ, Martin KAC (1992). GABA-mediated inhibition in the neural networks of visual cortex. In: *GABA in the retina and central visual system (Prog Brain Res)*, vol. 90 (Mize, R. R. et al., eds), pp 443-476. Amsterdam: Elsevier Science.
- Birca A, Carmant L, Lortie A, Vannasing P, Lassonde M (2008). Gamma frequency SSVEP components differentiates children with febrile seizures from normal controls. *Epilepsia* 49: 1946-1949.
- Bocti C, Robitaille Y, Diadori P, Lortie A, Mercier C, Bouthillier A, Carmant L (2003). The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology* 60: 191-195.
- Cendes F (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 17: 161-164.
- Chen K, Aradi I, Thon N, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ, Soltesz I (2001). Persistently modified H-channels after complex febrile seizures convert the seizure-induced enhancement of inhibition to hyperexcitability. *Nat Med* 7: 331-337.
- Crabtree JW, Chow KL, Ostrach LH, Baumbach HD (1981). Development of receptive field properties in the visual cortex of rabbits subjected to early epileptiform cortical discharges. *Brain Res* 227: 269-281.

- Dubé CM, Zhou J-L, Hamamura M, Zhao Q, Ring A, Abrahams J, McIntyre K, Nalcioğlu O, Shatskih T, Baram TZ, Holmes GL (2009). Cognitive dysfunction after experimental febrile seizures. *Exp Neurol* 215: 167-177.
- Dunlop S, Taitz J (2005). Retrospective review of the management of simple febrile convulsions at a tertiary paediatric institution. *J Paediatr Child Health* 41: 647-651..
- Fagiolini M, Pizzorusso T, Berardi N, Domenici L, Maffei L (1994). Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision Res* 34: 709-720.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34: 774-780.
- Gibbs SA, Scantlebury MH, Awad P, Lema P, Essouma JB, Parent M, Descarries L, Carmant L (2008). Hippocampal atrophy and abnormal brain development following a prolonged hyperthermic seizure in the immature rat with a focal neocortical lesion. *Neurobiol Dis* 32: 176-182.
- Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ, Mitchell LA, Harvey AS (2007). The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 48: 124-132.
- Hermann B, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 54: 369-376.
- Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R (1998). Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology* 50: 748-754.
- Jiang B, Akaneya Y, Ohshima M, Ichisaka S, Hata Y, Tsumoto T (2001). Brain-derived neurotrophic factor induces long-lasting potentiation of synaptic transmission in visual cortex in vivo in young rats, but not in the adult. *Eur J Neurosci* 14: 1219-1228.
- Johnston MV (1996). Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia* 37: S2-S9.

- Kirkwood A, Lee H-K, Bear M (1995). Co-regulation of long-term potentiation and experience-dependent synaptic plasticity in visual cortex by age and experience. *Nature* 375: 328-331.
- Kolfen W, Pehle K, Konig S (1998). Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 40: 667-671.
- Lauritzen TZ, Miller KD (2003). Different roles for simple-cell and complex-cell inhibition in V1. *J Neurosci* 23: 10201-10213.
- Lippé S, Roy M-S, Arcand C, Scantlebury MH, Carmant L, Lassonde M (2009). Altered EEG spectral activity and attentional behavioral deficits following prolonged febrile seizures: a pilot study. *Epileptic Disord* 11: 10-19.
- Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, Cantalupo G, Stanzani Maserati M, Nichelli P, Tassinari CA (2003). Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 60: 426-431.
- Morris RG (2006). Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci* 23: 2829-2846.
- Morrone MC, Burr DC, Speed HD (1987). Cross-orientation inhibition in cat is GABA mediated. *Exp Brain Res* 67: 625-644.
- Murphy KM, Beston BR, Boley PM, Jones DG (2005). Development of human visual cortex: a balance between excitatory and inhibitory plasticity mechanisms. *Dev Psychobiol* 46: 209-221.
- Paz-Villagran V, Lenck-Santini P-P, Save E, Poucet B (2002). Properties of place cell firing after damage to the visual cortex. *Eur J Neurosci* 16: 771-776.
- Prévost F, Lepore F, Guillemot J-P (2007). Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus. *Brain Res* 1142: 80-91.
- Prévost F, Lepore F, Guillemot J-P (2010). Cortical development of the visual system of the rat. *Neuroreport* 21: 50-54.
- Prusky GT, West PW, Douglas RM (2000). Reduced visual acuity impairs place but not cued learning in the Morris water task. *Behav Brain Res* 116: 135-140.

- Rudy JW, Stadler-Morris S, Albert P (1987). Ontogeny of spatial navigation behaviors in the rat: Dissociation of "proximal-" and "distal-" cue-based behaviors. *Behav Neurosci* 101: 62-73.
- Scantlebury MH, Gibbs SA, Foadjo B, Lema P, Psarropoulou C, Carmant L (2005). Febrile seizures in the predisposed brain: a new model of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 58: 41-49.
- Scantlebury MH, Ouellet PL, Psarropoulou C, Carmant L (2004). Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat. *Epilepsia* 45: 592-600.
- Stafstrom CE (2002). Assessing the behavioral and cognitive effects of seizures on the developing brain. *Prog Brain Res* 135: 377-390.
- Théodore WH, Bhatia S, Hatta J, Fazilat S, DeCarli C, Bookheimer SY, Gaillard WD (1999). Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 52: 132-136.
- Vannucci M (2007). Visual memory deficits in temporal lobe epilepsy: Toward a multifactorial approach. *Clin EEG Neurosci* 38: 18-24.
- Vidyasagar TR, Mueller A (1994). Function of GABA-A inhibition in specifying spatial frequency and orientation selectivities in cat striate cortex. *Exp Brain Res* 98: 31-38.
- Volgushev M, Xing P, Vidyasagar TR, Creutzfeld OD (1993). Excitation and inhibition in cortical orientation selectivity revealed by whole cell recordings in vivo. *Vis Neurosci* 10: 1151-1155.

Figure legend

Figure 1: SF tuning functions of neurons recorded in V1. A: SF tuning function of a neuron recorded in a P16 rat having experienced a HS. Spatial bandwidth: 2.9 octaves, optimal SF: 0.04 c./deg., spatial resolution: 0.29 c./deg. B: The SF tuning function of a neuron recorded in a P18 rat having experienced a HS. Spatial resolution: 0.31 c./deg. C: The SF tuning function of a neuron recorded in an adult rat having experienced a HS. Spatial bandwidth: 1.4 octaves, optimal SF: 0.08 c./deg., spatial resolution: 0.33 c./deg. D: The SF tuning function of a neuron recorded in an adult rat with only a cortical dysplasia. Spatial bandwidth: 2.1 octaves, optimal SF: 0.03 c./deg., spatial resolution: 0.08 c./deg.

Figure 2: The mean optimal SFs (A), spatial resolution values (B) and spatial bandwidths (C) in oct. derived from the SF tuning functions of neurons in V1 of normal rats (white bars) recorded on P15-P18 (n = 49), P21-P24 (n = 48), P27-P30 (n = 50) and at adulthood (n = 54), of neurons in V1 of rats having experienced a HS (black bars) recorded on P15-P18 (n = 51), P21-P24 (n = 51), P27-P30 (n = 52) and at adulthood (n = 53), as well as of neurons (n = 50) in V1 of adult rats with only a cortical dysplasia (hatched bar).

Figure 3: The directional tuning function of a neuron recorded in V1 of a P22 rat having experienced a HS (A). The response rate to a given direction is expressed by the eccentricity of points on polar plots. Directional bandwidth: 29 deg., directionality index: 0.62. B: The directional tuning function of a neuron recorded in V1 of an adult rat having experienced a HS. Directional bandwidth: 36 deg., directionality index: 0.62. C and F: The oriented tuning functions of neurons recorded in V1 of an adult rat with only a cortical

dysplasia. Directional bandwidths: 34 and 22 deg., directional indices: 0.19 and 0.37. D: The oriented tuning function of a neuron recorded in a P18 rat having experienced a HS. Directional bandwidth: 32 deg., directionality index: 0.20. E: The insensitive-to-direction tuning function of a neuron recorded in an adult rat having experienced a HS. G: The directional bandwidths of neurons in V1 of normal rats (white bars) recorded on P15-P18 (n = 51), P21-P24 (n = 53), P27-P30 (n = 50) and at adulthood (n = 54), of neurons in V1 of rats having experienced a HS (black bars) recorded on P15-P18 (n = 51), P21-P24 (n = 45), P27-P30 (n = 50) and at adulthood (n = 54), as well as of neurons (n = 50) in V1 of adult rats with only a cortical dysplasia (hatched bar).

Figure 4: TF tuning functions of neurons recorded in V1. A: The TF tuning function of a neuron recorded in a P16 rat having experienced a HS. Temporal bandwidth: 1.7 octaves, optimal TF: 3.8 c./s. B: The TF tuning function of a neuron in a P17 rat having experienced a HS. C: The TF function of a neuron recorded in an adult rat having experienced a HS. Temporal bandwidth: 1.1 oct., optimal TF: 2.7 c./s. D: The TF tuning function of a neuron recorded in an adult rat with only a cortical dysplasia. Temporal bandwidth: 1.4 oct., optimal TF: 4.9 c./s.

Figure 5: The mean optimal TFs (A) and temporal bandwidths (B) derived from the TF tuning functions of neurons in V1 of normal rats (white bars) recorded on P15-P18 (n = 50), P21-P24 (n = 52), P27-P30 (n = 50) and at adulthood (n = 54), of neurons in V1 of rats having experienced a HS (black bars) recorded on P15-P18 (n = 50), P21-P24 (n = 47), P27-P30 (n = 46) and at adulthood (n = 54), as well as of neurons (n=48) in V1 of adult rats with only a cortical dysplasia (hatched bar).

Figure 6: The contrast tuning function of a neuron in V1 of a P21 rat having experienced a HS (A). Contrast threshold: 11%. B: The contrast tuning function of a neuron recorded in V1 of an adult rat having experienced a HS. Contrast threshold: 26%. C: The contrast tuning function of a neuron recorded in V1 of an adult rat with only a cortical dysplasia. Contrast threshold: 20%. D: The contrast thresholds of neurons in V1 of normal rats (white bars) recorded on P15-P18 (n = 46), P21-P24 (n = 48), P27-P30 (n = 48) and at adulthood (n = 53), of neurons in V1 of rats having experienced a HS (black bars) recorded on P15-P18 (n = 50), P21-P24 (n = 50), P27-P30 (n = 50) and at adulthood (n = 52), as well as of neurons (n = 49) in V1 of adult rats with only a cortical dysplasia (hatched bar).

Table

Tableau 1

**SPATIO-TEMPORAL RECEPTIVE FIELD PROPERTIES
OF NEURONS IN AREA V1 OF THE NORMAL RAT (NC)
AND THE RAT HAVING EXPERIENCED A HYPERTHERMIC SEIZURE (HS)**

RECEPTIVE FIELD PROPERTIES		AGES			
		P15-P18	P21-P24	P27-P30	Adult
Optimal spatial frequency (c./deg.)					
NC	Mean (S.D.)	0.06 (0.11)	0.04 (0.03)	0.04 (0.03)	0.05 (0.04)
HS	Mean (S.D.)	0.04 (0.03)	0.04 (0.03)	0.03 (0.02)	0.04 (0.03)
Spatial resolution (c./deg.)					
NC	Mean (S.D.)	0.23 (0.27)	0.21 (0.17)	0.22 (0.21)	0.21 (0.19)
HS	Mean (S.D.)	0.17 (0.20)	0.22 (0.16)	0.17 (0.16)	0.17 (0.11)
Spatial bandwidth (oct.)					
NC	Mean (S.D.)	2.8 (1.3)	2.9 (1.2)	3.0 (1.1)	2.4 (1.0)
HS	Mean (S.D.)	2.6 (1.1)	3.0 (1.0)	2.9 (1.0)	3.1 (0.8)

Directional bandwidth (deg.)					
NC	Mean (S.D.)	62.4 (33.7)	61.8 (35.3)	65.0 (31.4)	65.8 (36.5)
HS	Mean (S.D.)	63.3 (35.7)	72.5 (40.5)	73.7 (36.3)	82.1 (37.3)

Optimal temporal frequency (c./s)					
NC	Mean (S.D.)	2.9 (1.3)	2.9 (1.4)	2.7 (1.1)	3.6 (1.7)
HS	Mean (S.D.)	3.3 (2.1)	3.1 (1.5)	3.1 (0.9)	2.7 (0.9)
Temporal bandwidth (oct.)					
NC	Mean (S.D.)	1.7 (0.6)	1.7 (0.7)	1.9 (1.0)	1.7 (0.7)
HS	Mean (S.D.)	1.6 (0.6)	1.9 (0.8)	2.2 (0.8)	2.1 (0.6)

Contrast threshold (%)					
NC	Mean (S.D.)	20.9 (15.5)	16.3 (12.7)	17.6 (15.8)	10.8 (8.6)
HS	Mean (S.D.)	24.6 (19.2)	21.7 (13.7)	21.6 (14.4)	23.2 (13.1)

Figures

Figure 1

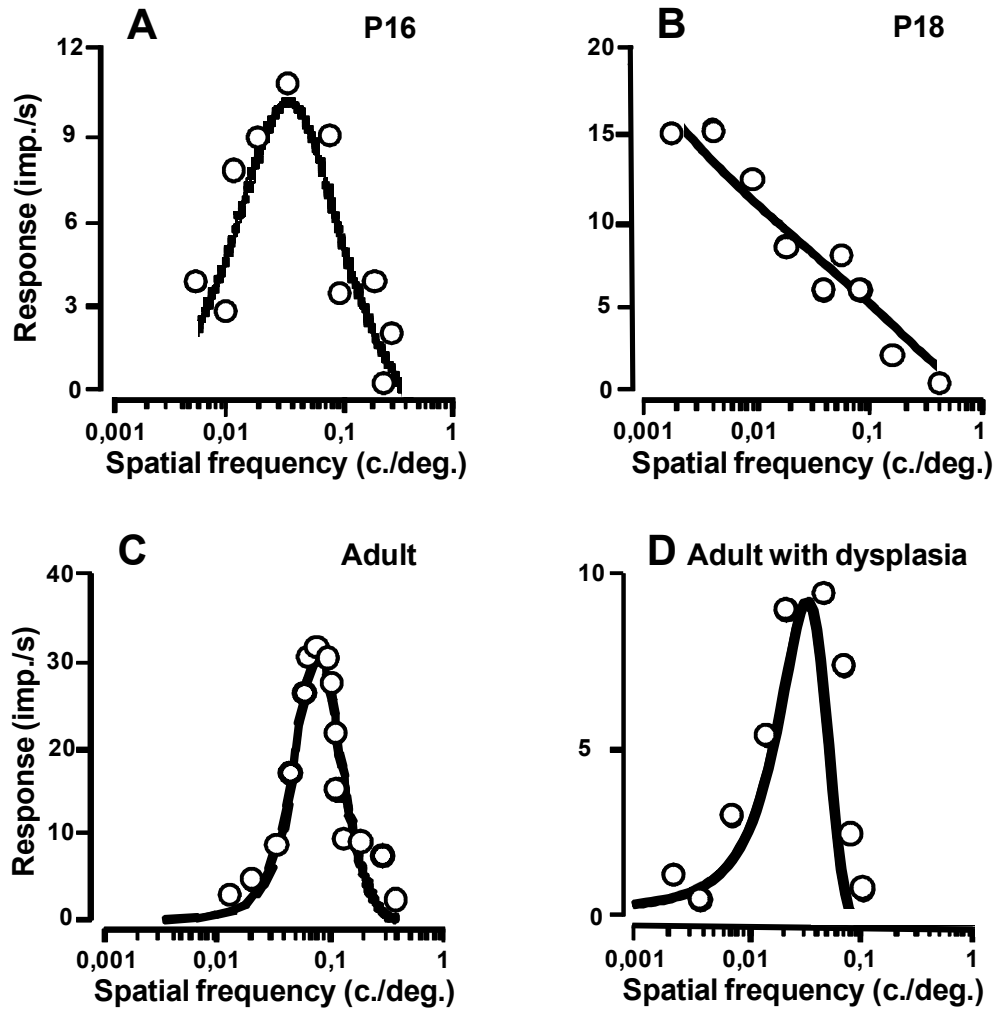


Figure 2

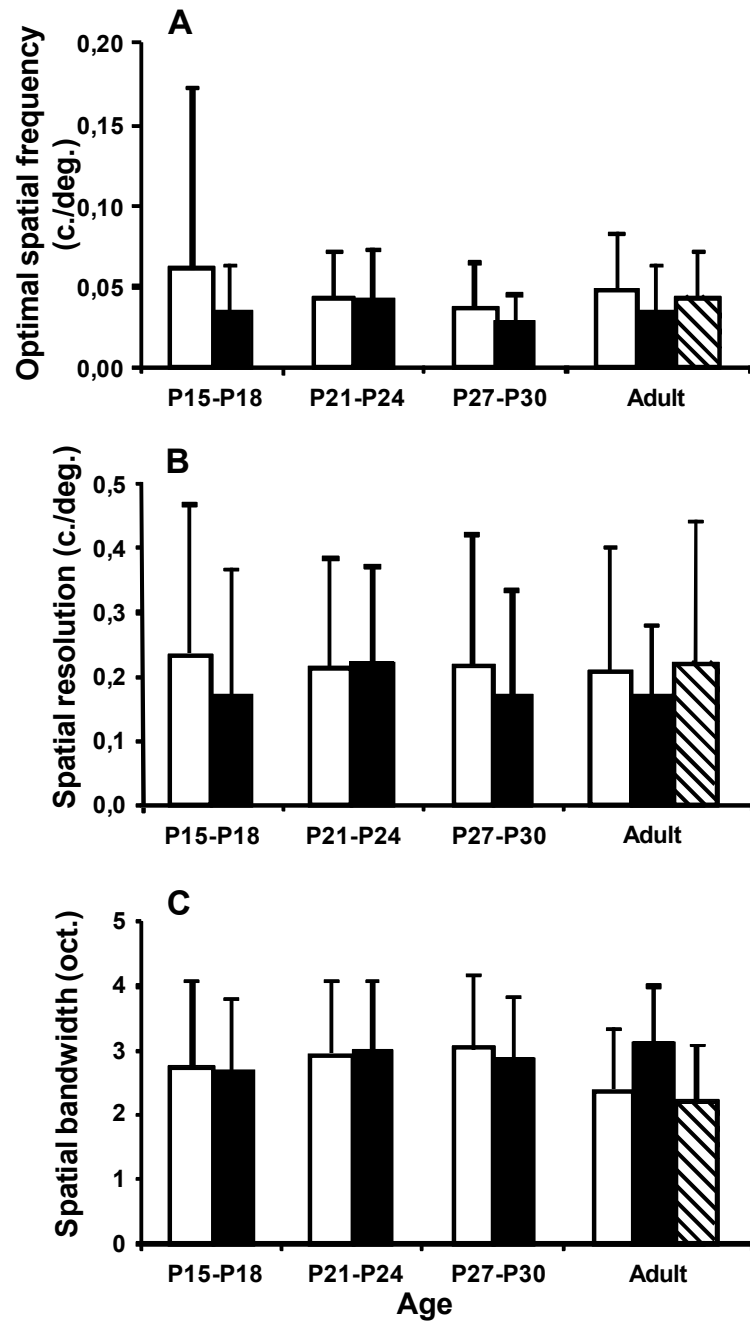


Figure 3

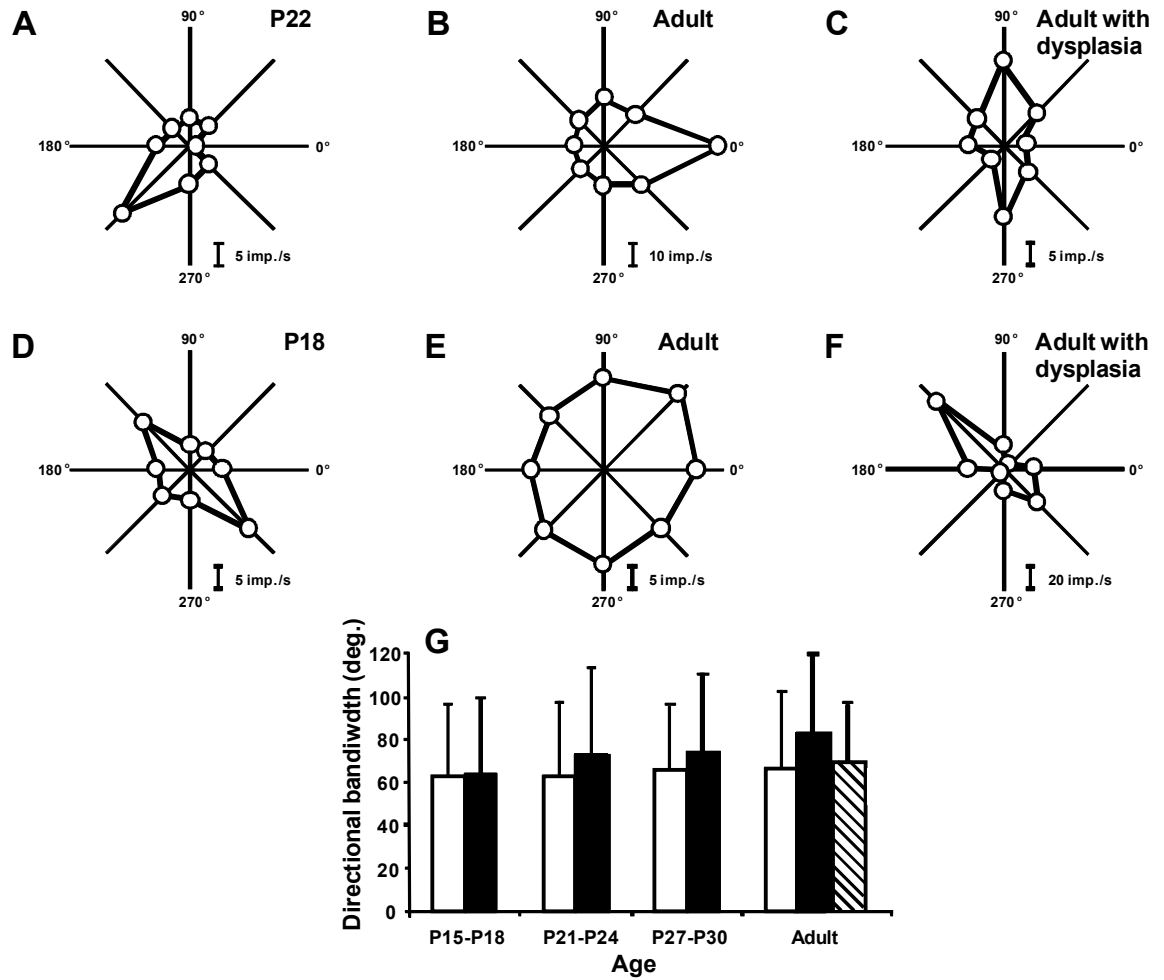


Figure 4

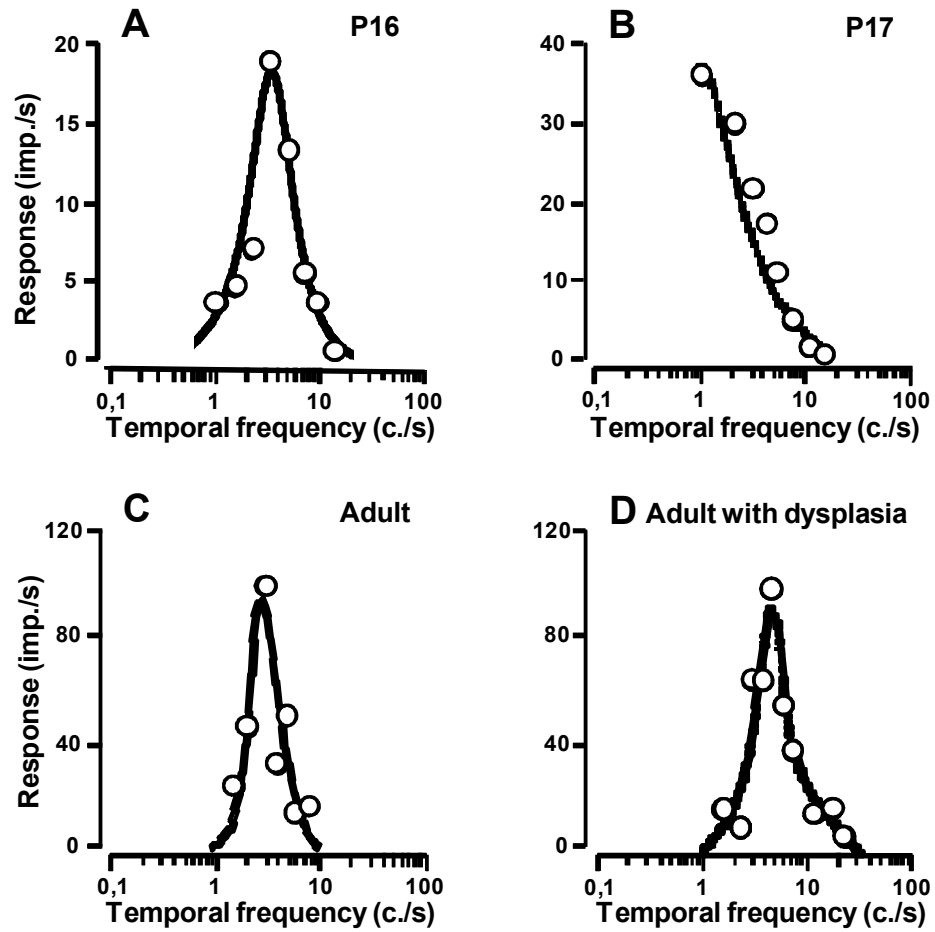


Figure 5

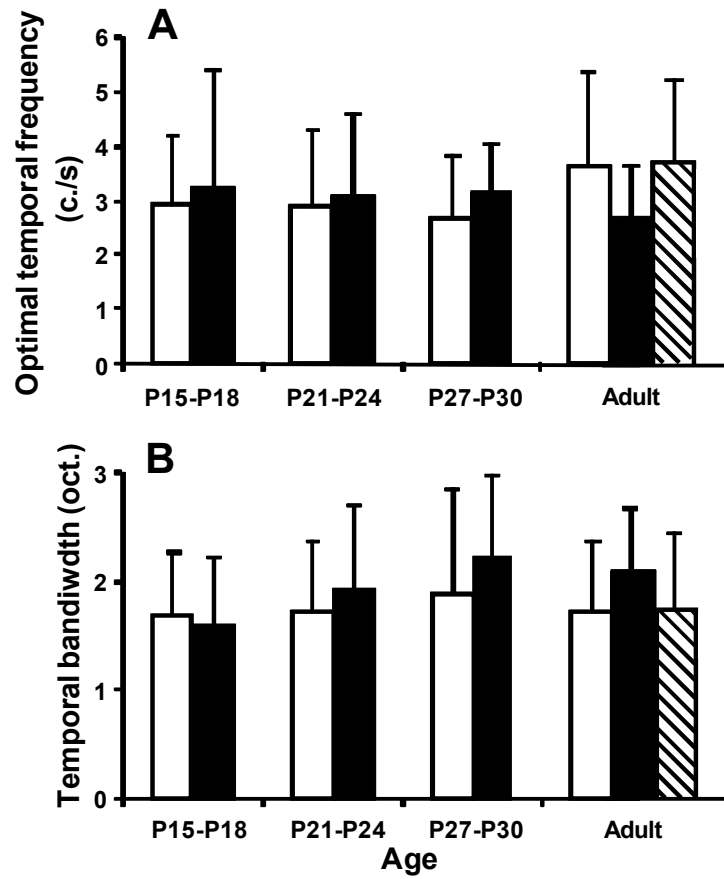
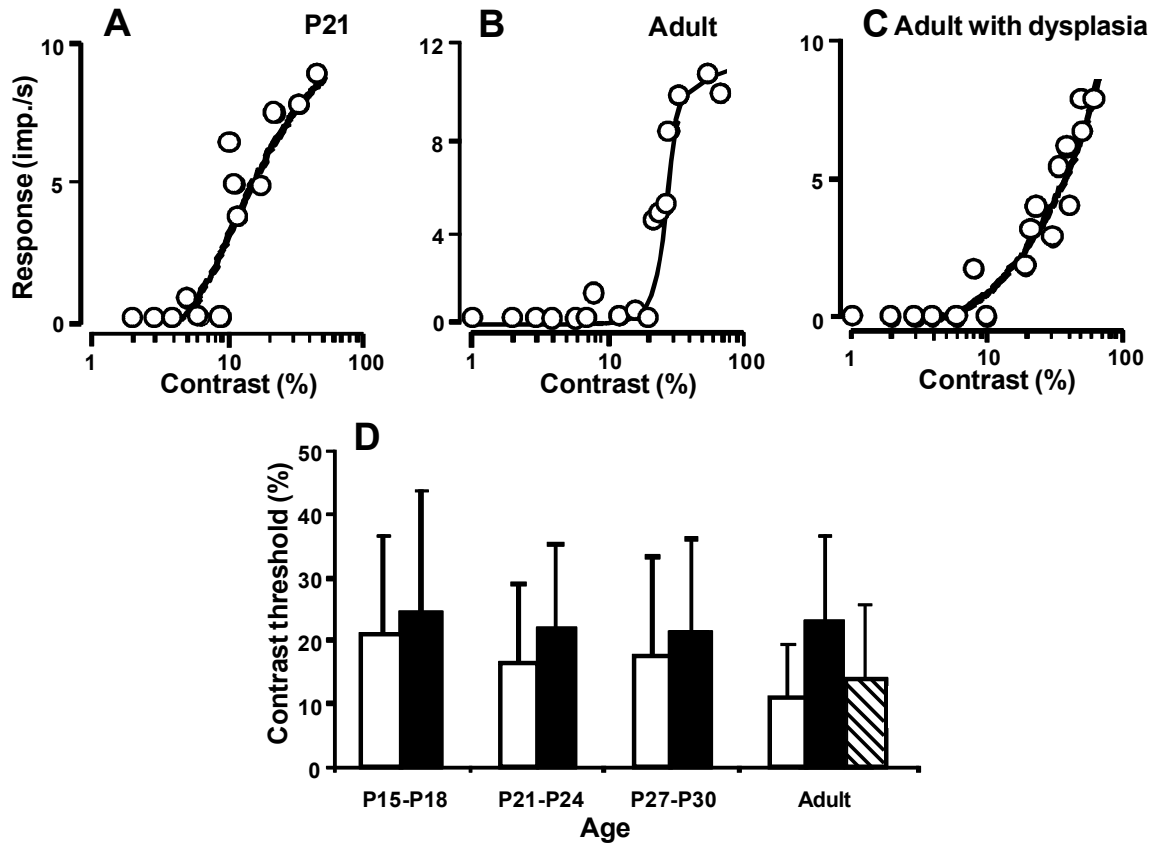


Figure 6



Discussion générale

Les expériences menées suggèrent que les propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs des neurones du système visuel du rat relèvent d'un traitement parallèle du stimulus visuel. Les profils de réponse neuronale obtenus après l'ouverture des paupières (P14) démontrent que le système visuel du rat se développe en fonction de l'activité neuronale qui parcourt ce système sensoriel durant les premières semaines post-natales.

Les résultats rapportés dans le premier article de cette thèse (Prévoist, Lepore, & Guillemot, 2007) démontrent que les neurones des couches superficielles du CS sont particulièrement sensibles au mouvement et au contraste, mais peu sensibles à la fréquence spatiale. Ces résultats suggèrent que la projection rétino-colliculaire du rat est principalement empruntée par la voie visuelle magnocellulaire. Les profils de réponse neuronale obtenus reflètent possiblement une contribution secondaire de la voie visuelle koniocellulaire, tandis qu'une contribution de la voie parvocellulaire est peu probable.

Les résultats rapportés dans le second article de cette thèse (Prévoist, Lepore, & Guillemot, 2010) démontrent que la sensibilité au mouvement et au contraste des neurones du cortex visuel primaire s'accroît avec l'expérience visuelle, tandis que la sensibilité à la fréquence spatiale est maximale dès l'ouverture des paupières. Ces résultats suggèrent que la maturation de la projection rétino-géniculo-corticale du rat donne principalement lieu à une maturation de la voie visuelle magnocellulaire. Encore une fois, une contribution secondaire de la voie visuelle koniocellulaire aux profils de réponse observés est davantage probable qu'une contribution de la voie parvocellulaire.

Les résultats rapportés dans le troisième article de cette thèse (Prévoist, Costa, Carmant, Lepore, & Guillemot, 2010) démontrent que des convulsions hyperthermiques induites avant l'ouverture des paupières induisent, à l'endroit des neurones du cortex visuel primaire, des fréquences spatiales optimales anormalement basses, des bandes passantes directionnelles et temporelles anormalement étendues, de même que des seuils de contraste anormalement élevés. Ces effets sont observés peu après l'ouverture des paupières. À l'âge adulte, les neurones corticaux des rats ayant subi des convulsions hyperthermiques

présentent des fréquences temporelles optimales anormalement basses et des bandes passantes spatiales anormalement étendues. Ces résultats suggèrent que des convulsions hyperthermiques induites avant l'ouverture des paupières altèrent le développement de l'ensemble des propriétés spatio-temporelles des champs récepteurs des neurones de la projection rétino-géniculo-corticale.

1. Sensibilité et sélectivité du système visuel du rat

Les enregistrements électrophysiologiques effectués dans les couches superficielles du CS (Prévost et al., 2007) indiquent que la projection rétino-colliculaire du rat adulte est moins sensible à la fréquence spatiale, au contraste et à la fréquence temporelle que la projection rétino-colliculaire du chat adulte. Les neurones colliculaires du rat adulte sont également moins sélectifs à la fréquence spatiale que les neurones colliculaires du chat adulte, mais sont plus sélectifs à la fréquence temporelle que leurs homologues chez le chat adulte. Les enregistrements électrophysiologiques menés dans le cortex visuel primaire (Prévost, Lepore, et al., 2010) suggèrent que la projection rétino-géniculo-corticale du rat adulte est moins sensible et moins sélective à la fréquence spatiale, ainsi que moins sensible au contraste que la projection rétino-géniculo-corticale du chat adulte. Cependant, la sensibilité et la sélectivité au mouvement de cette projection semble équivalente chez ces deux espèces animales.

Les neurones des couches superficielles du CS du rat adulte (Prévost et al., 2007) présentent une fréquence spatiale optimale moyenne (0.03 c./deg.) inférieure de 1.7 oct. à celle de leurs homologues (moyenne : 0.10 c./deg.) chez le chat (Waleszczyk et al., 2007). Ils présentent une résolution spatiale moyenne (0.18 c./deg.) inférieure de 0.8 oct. à celle de leur homologues (moyenne : 0.31 c./deg.) chez le chat (Waleszczyk et al., 2007), et la plus haute résolution spatiale observée chez le rat adulte (1.24 c./deg.) est inférieure de 0.8 oct. à la plus haute résolution spatiale notée (2.2 c./deg.) parmi les neurones colliculaires du chat adulte (Bisti & Sireteanu, 1976). Enfin, les neurones colliculaires du rat adulte présentent une bande passante spatiale moyenne (2.3 oct.) supérieure de 0.46 oct. à celle de leurs homologues (moyenne : 1.84 oct.) chez le chat (Waleszczyk et al., 2007).

Les neurones des couches superficielles du CS du rat adulte (Prévost et al., 2007) présentent un seuil de contraste moyen de 38.2%. Ce seuil de contraste moyen est amplement supérieur aux niveaux de contraste (1-2%) auxquels le taux de réponse de la plupart des neurones colliculaires du chat émerge de l'activité spontanée (Pinter & Harris, 1981).

Les neurones des couches superficielles du CS du rat adulte (Prévoost et al., 2007) présentent une fréquence temporelle optimale moyenne (3.5 c./s) inférieure de 1.0 oct. à celle de leurs homologues (moyenne : 6.84 c./s) chez le chat (Waleszczyk et al., 2007). Étonnamment, ils présentent une bande passante temporelle moyenne (1.7 oct.) inférieure de 0.7 oct. à celle de leurs homologues (moyenne : 2.4 oct.) chez le chat (Waleszczyk et al., 2007).

Les neurones du cortex visuel primaire du rat adulte (Prévoost, Lepore, et al., 2010) présentent une fréquence spatiale optimale moyenne (0.05 c./deg.) en deçà de la limite inférieure de l'intervalle de fréquences spatiales optimales (0.2-2.0 c./deg.) rapportées chez le chat (Maffei & Fiorentini, 1973). La plus haute résolution spatiale observée chez le rat adulte (1.17 c./deg.) est inférieure de 2.1 oct. à la plus haute résolution spatiale rapportée parmi les neurones corticaux du chat (Maffei & Fiorentini, 1973) qui présentent un champ récepteur simple (5.0 c./deg.) et est supérieure de 0.2 oct. à celle rapportée parmi les neurones présentant un champ récepteur complexe (1.0 c./deg.). Enfin, les neurones corticaux du rat adulte présentent une bande passante spatiale moyenne (2.4 oct.) supérieure de 0.81 oct. à celle des neurones corticaux du chat (Movshon, Thompson, & Tolhurst, 1978) présentant un champ récepteur complexe (moyenne : 1.59 oct.) et de 0.95 oct. supérieure à celle des neurones présentant un champ récepteur simple (moyenne : 1.45 oct.).

Les neurones du cortex visuel primaire du rat adulte (Prévoost, Lepore, et al., 2010) présentent un seuil de contraste moyen de 10.8%. Ce seuil de contraste moyen demeure supérieur à celui généralement observé (3-4%) chez le chat (Maffei & Fiorentini, 1973).

Les neurones corticaux du rat adulte (Prévoost, Lepore, et al., 2010) présentent une fréquence temporelle optimale moyenne (3.6 c./s) inférieure de 0.1 oct. à celle de leurs homologues (moyenne : 3.8 c./s) chez le chat selon Allison et al. (2001), mais supérieure de 0.3 oct. à celle de leurs homologues (moyenne : 3.0 c./s) chez le chat selon Saul & Humphrey (1990). Ils présentent également une bande passante temporelle moyenne (1.7 oct.) inférieure de 0.3 oct. à celle généralement observée (2.0 oct.) chez les neurones corticaux du chat (Saul & Humphrey, 1990).

Cette analyse comparative de la sensibilité et de la sélectivité du système visuel suggère que la projection rétino-colliculaire du rat adulte est moins sensible au stimulus visuel que son homologue chez le chat adulte. La composante parvocellulaire de la projection rétino-géniculo-corticale du rat, si elle existe, semble moins sensible et moins sélective au stimulus visuel que la composante parvocellulaire de la projection rétino-géniculo-corticale du chat. Cependant, il n'est pas évident que la sensibilité et la sélectivité de la composante magnocellulaire de cette projection chez le chat supplantent celles de son homologue chez le rat.

2. Acuité visuelle du rat

La mesure comportementale des capacités visuelles du rat adulte au moyen d'une tâche de choix forcé (Dean, 1981) révèle la contribution supérieure du cortex visuel primaire, par rapport aux couches superficielles du CS, à la résolution spatiale de stimuli statiques. La dissociation entre l'acuité visuelle spatiale assurée par les couches superficielles du CS (0.7 c./deg.) et celle assurée par le cortex visuel primaire (1.0 c./deg.) du rat adulte n'est cependant pas appuyée par les profils de réponse des neurones de ces structures. En effet, la fréquence spatiale optimale moyenne (0.05 c./deg.) et la résolution spatiale moyenne (0.21 c./deg.) des neurones corticaux du rat adulte (Prévoist, Lepore, et al., 2010) ne supplantent que légèrement la fréquence spatiale optimale moyenne (0.03 c./deg.) et la résolution spatiale moyenne (0.18 c./deg.) des neurones colliculaires (Prévoist et al., 2007). De plus, la plus haute résolution spatiale observée dans le cortex visuel primaire (1.17 c./deg.) est légèrement inférieure à la plus haute résolution spatiale obtenue dans les couches superficielles du CS (1.24 c./deg.). L'équivalence de la sensibilité à la fréquence spatiale des neurones des couches superficielles du CS (Prévoist et al., 2007) et du cortex visuel primaire (Prévoist, Lepore, et al., 2010) du rat adulte peut être attribuable aux projections cortico-colliculaires (Sefton et al., 1981). Cette hypothèse suggère qu'une lésion du cortex visuel primaire entraînerait une sensibilité des neurones colliculaires à la fréquence spatiale inférieure à celle des neurones d'un cortex visuel primaire intact.

L'application du paradigme conventionnel de mesure comportementale des capacités visuelles durant les premières semaines d'expérience visuelle chez le rat est entravée par la période d'apprentissage de deux semaines requises à l'apprentissage d'une tâche de choix forcé. Par contre, la présentation de fréquences spatiales défilantes chez le rat éveillé induit, dès l'ouverture de paupières, la poursuite du regard (Douglas et al., 2005). Des mouvements oculaires et de la tête suivent le défilement du stimulus visuel, et la détection de ces réponses d'orientation permet dès lors une mesure de la sensibilité du système visuel de l'animal au stimulus présenté.

Conformément aux résultats rapportés dans le second article de cette thèse (Prévoist, Lepore, et al., 2010), l'induction de la poursuite du regard chez le rat indique une augmentation de la sensibilité au contraste depuis l'ouverture des paupières jusqu'à l'âge adulte (Prusky, Silver, Tschetter, Alam, & Douglas, 2008). Les seuils de contraste obtenus chez le rat adulte, soit par une tâche de choix forcé ou par induction de la poursuite du regard, sont équivalents (Douglas et al., 2005).

L'induction de la poursuite du regard révèle (Prusky et al., 2008) une augmentation de l'acuité visuelle spatiale entre P15 (0.25 c./deg.) et P20 (0.54 c./deg.). Au-delà de cet âge, l'acuité spatiale estimée au moyen de ce paradigme est déjà équivalente aux valeurs obtenues chez le rat adulte. La mesure de l'acuité spatiale du rat par induction de la poursuite du regard est soupçonnée révéler la sensibilité spatiale des structures visuelles sous-corticales (Douglas et al., 2005). La contribution du CS aux réponses d'orientation de la tête et des yeux vers un stimulus (Stein, 1981) suggère que cette structure participe à la poursuite du regard. L'acuité spatiale du rat adulte, mesurée par induction de la poursuite du regard, est d'ailleurs inférieure (0.54 c./deg.) à la valeur obtenue par le paradigme conventionnel d'une tâche de choix forcé (1.0 c./deg.).

Étonnamment, l'induction quotidienne de poursuite du regard jusqu'à P25 mène à une augmentation de l'acuité spatiale jusqu'à 0.83 c./deg., soit 55% au-delà de l'acuité spatiale du rat adulte n'ayant pas bénéficié d'un tel entraînement (Prusky et al., 2008). Cette détection supranormale de fréquences spatiales défilantes semble attribuable à l'activité et à la plasticité du cortex visuel primaire. En effet, l'inactivation de cette structure par infiltration de muscimol maintient l'acuité visuelle spatiale du rat autour de 0.5 c./deg., et ce, malgré l'induction quotidienne de poursuite du regard jusqu'à P40.

Afin de permettre une performance supranormale (Prusky et al., 2008), la stimulation visuelle induisant la poursuite du regard doit être quotidienne de P15 à P25 et impliquer des fréquences spatiales défilantes (12 deg./s). Autrement, la stimulation quotidienne avec des fréquences spatiales statiques maintient l'acuité spatiale à 0.56 c./deg. Telle que mesurée par une tâche de choix forcé (Prusky et al., 2008), la capacité de détection de fréquences spatiales défilantes (12 deg./s) de rats adultes soumis

quotidiennement à l'induction de poursuite du regard jusqu'à P25 est supérieure (acuité spatiale > 0.7 c./deg.) à celle de rats n'ayant pas bénéficié d'un tel entraînement (acuité spatiale : 0.5 c./deg.). L'acuité spatiale à l'endroit de fréquences spatiales statiques, telle qu'estimée par la même procédure, demeure cependant normale (1.0 c./deg.) chez les deux groupes de rats. La détection de cohérence dans le mouvement aléatoire de points lumineux est également augmentée par l'induction quotidienne de poursuite du regard de P15 à P25 (Prusky et al., 2008).

Ainsi, la sensibilité au mouvement de stimuli visuels est spécifiquement améliorée par l'induction quotidienne de poursuite du regard par stimulation visuelle de P15 à P25 (Prusky et al., 2008). Puisque cet effet semble attribuable à l'activité et à la plasticité du cortex visuel primaire, la maturation des profils de réponse à la fréquence temporelle et au contraste des neurones de cette aire corticale, telle que démontrée dans le second article de cette thèse (Prévost, Lepore, et al., 2010), dépend probablement de l'activité neuronale évoquée durant les premières semaines post-natales. Une maturation de la voie visuelle magnocellulaire, et peut-être de la voie koniocellulaire, semble donc caractériser le développement post-natal du cortex visuel primaire du rat.

3. Représentation spatiale basée sur la vision

Les patrons d'activité des neurones des couches superficielles du CS et du cortex visuel primaire dressent un devis des stratégies élaborées par l'animal pour se déplacer dans son environnement. D'une part, la contribution de la projection rétino-colliculaire au déplacement de l'animal dans son environnement suggère que ce comportement est déclenché par une stimulation environnementale, externe à l'organisme, mais à l'intérieur de son espace sensoriel. D'autre part, la contribution de la projection rétino-géniculocorticale indique que le déplacement de l'animal reflète une volonté autodéterminée d'atteindre un endroit distal à l'organisme, mais qui lui est familier. Cette stratégie de déplacement implique l'activation d'un réseau neuronal duquel émerge une représentation cognitive de l'espace.

3.1. Représentation spatiale assurée par la projection rétino-colliculaire

L'orientation corporelle vers un stimulus est une réponse adaptative aux pressions écologiques que le CS des vertébrés semble avoir maintenu durant l'évolution des espèces animales. Le CS contrôle le regard, soit l'orientation des yeux et de la tête, tant chez le chat, une espèce dotée d'une vision fovéale, que chez le rat, qui bénéficie d'un champ visuel panoramique (Stein, 1981).

Le rat étant davantage une proie qu'un prédateur, les réponses d'orientation initiées par le CS de cette espèce sont souvent des réponses de fuite. Ainsi, la stimulation électrique ou chimique du CS du rat peut générer des mouvements simulant une réaction de fuite face à un prédateur ou face à une collision imminente (Dean, Redgrave, & Westby, 1989). L'apparition d'un stimulus dans l'hémichamp visuel supérieur du rat entraîne généralement de tels comportements d'évitement, tandis que l'apparition d'un stimulus dans son hémichamp visuel inférieur entraîne habituellement un comportement d'approche (Dean et al., 1989).

L'exécution motrice des réponses d'orientation initiées par le CS est assurée par des projections tectofuges descendantes. Chez le rat, la stimulation électrique ou chimique de neurones colliculaires innervant des cibles ipsilatérales induit un comportement d'évitement, alors que la stimulation de neurones colliculaires entretenant des projections descendantes vers des cibles controlatérales entraîne un comportement d'approche (Dean et al., 1989).

La position rétinotopique, à la surface du CS, des neurones dont l'activité est associée à une réponse d'orientation représente généralement la direction de cette réponse comportementale (Krauzlis, Liston, & Carello, 2004). Chez le rat (Cooper, Miya, & Mizumori, 1998), la position rétinotopique des neurones activés à l'initiation d'un mouvement de la tête représente la direction vers laquelle la tête s'oriente, tandis que chez le macaque (Horwitz & Newsome, 1999), la position des neurones colliculaires déchargeant à l'initiation d'une saccade oculaire représente la direction de la saccade. Certains neurones colliculaires du macaque déchargent avant même l'exécution de la saccade, ce qui suggère leur implication dans la sélection de la cible.

Outre la sélection de la cible et l'exécution de la réponse d'orientation, la motivation de l'animal à se déplacer dans une direction ou une autre se reflète également par l'activité de neurones colliculaires. Chez le rat, les neurones colliculaires, dont l'activité est sélective à la direction de la réponse d'orientation, déchargent parfois jusqu'à l'obtention de la récompense résultant de l'exécution motrice (Felsen & Mainen, 2008). Dans une tâche de choix forcé renforcée par l'obtention de nourriture, l'amplitude de l'activité des neurones des couches intermédiaires et profondes du CS est même proportionnelle à la magnitude de la récompense, soit la quantité de nourriture obtenue (Weldon, Patterson, Colligan, Nemeth, & Rizio, 2008). En réponse à une stimulation environnementale, le CS du rat semble donc prendre en charge la sélection de la cible, l'exécution de la réponse d'orientation et l'évaluation de la récompense obtenue.

Un déplacement déterminé par les événements survenant dans l'espace sensoriel de l'organisme, telle que corroborée par l'activité neuronale dans le CS, reflète une stratégie basée sur l'intégration sensori-motrice qui s'apparente en un sens au behaviorisme de

Watson (1913). Une stratégie de déplacement exploitant une représentation cognitive de l'espace semble plutôt faire appel à l'activité du cortex visuel primaire. Une telle représentation spatiale, fondée sur des idées internes à l'organisme, fut notamment décrite par Kant (1787).

3.2. Représentation spatiale assurée par la projection rétino-géniculocorticale

Un déplacement dirigé par une représentation cognitive de l'espace distal à l'organisme implique l'apprentissage et la mémorisation de lieux familiers. Cette capacité est probablement liée à l'activité des neurones hippocampiques de lieu, initialement décrits par O'Keefe & Dostrovsky (1971). L'activité de ces neurones pyramidaux de la région hippocampique CA1 est sélective à la position de l'animal dans un environnement familier. Ces neurones intègrent la disposition spatiale d'objets environnants afin d'ancrer la position de leurs champs de décharge, qui résistent à une certaine période de rétention mnésique. Leur activité s'inscrit dans celle d'un vaste réseau neuronal, qui inclut des aires corticales sensorielles, afin d'assurer l'apprentissage de lieux et le déplacement autodéterminé.

L'interaction entre l'hippocampe et le cortex entorhinal est essentielle à l'apprentissage de lieux (Moser, Kropff, & Moser, 2008). Les afférences au cortex entorhinal sont issues de l'ensemble des cortex associatifs, dont les aires visuelles associatives. Le cortex entorhinal innerve les neurones de lieu de la région hippocampique CA1, mais également les neurones de la région CA3 et du gyrus dentelé. Ce dernier projette à la région CA3 qui innerve la région CA1, qui projette à nouveau au cortex entorhinal, bouclant ainsi le circuit de la formation hippocampique.

Le cortex entorhinal est impliqué dans la transmission à l'hippocampe d'indices visuels d'abord traités par le cortex visuel primaire (Poucet, Lenck-Santini, Paz-Villagran, & Save, 2003). À l'instar des neurones de lieu de la région hippocampique CA1, les neurones du cortex entorhinal présentent des champs de décharge. En fait, chaque neurone entorhinal entretient plusieurs champs de décharge formant une matrice triangulaire, d'où

leur nom de neurones de grille (Fyhn, Molden, Witter, Moser, & Moser, 2004). Ces champs de décharge sont toutefois moins stables que ceux des neurones hippocampiques de lieu. L'activité des neurones entorhinaux de grille est fonction d'indices spatiaux proximaux et permet aux neurones hippocampiques de calibrer une représentation cognitive de lieux distaux (Moser et al., 2008). Les neurones entorhinaux de grille sont soupçonnés intégrer le trajet parcouru par l'animal, selon des indices sensoriels signalant le mouvement corporel, afin de maintenir l'emplacement du corps dans un registre spatial.

Les contributions respectives des projections rétino-colliculaire et rétino-géniculocorticale aux stratégies de déplacement guidé par l'intégration sensori-motrice et l'apprentissage de lieux ne font pas l'objet d'une dissociation sans équivoque. Ainsi, certains neurones des couches intermédiaires du CS présentent, à l'instar de plusieurs neurones de la formation hippocampique, une activité sélective à la configuration globale d'indices visuels spatiaux (Cooper et al., 1998). En représentant la position de l'animal, de tels champs de décharge spécifiques à un lieu suggèrent que la projection rétino-colliculaire du rat contribue à l'apprentissage de lieux.

Tandis que les champs de décharge des neurones hippocampiques de lieu se stabilisent après quelques dizaines de minutes d'exploration de l'environnement (Wilson & McNaughton, 1993), la stabilisation des champs de décharge des neurones colliculaires de lieu nécessite quelques jours d'exploration (Cooper et al., 1998). Les champs de décharge des neurones colliculaires de lieu sont également plus vastes que ceux des neurones hippocampiques de lieu, plus vulnérables à une période de rétention mnésique, et généralement altérés lorsque le rat se déplace dans un environnement familier, mais plongé dans l'obscurité. Par opposition, les champs de décharge des neurones hippocampiques de lieu et la décharge spécifique à une orientation de la tête des neurones colliculaires résistent à l'obscurité (Cooper et al., 1998). Ceci suggère que le maintien d'une représentation cognitive de l'espace dans le CS nécessite l'activation continue d'afférences visuelles.

Cooper et al. (1998) attribuent la présence de champs de décharge spécifiques à un lieu dans le CS à des projections cortico-colliculaires (e.g. Sefton et al., 1981). Ils suggèrent que l'innervation du noyau thalamique dorso-latéral par les couches intermédiaires du CS

(Thompson & Robertson, 1987) permet d'abord la mise à jour constante d'une représentation spatiale dans l'hippocampe. Le noyau thalamique dorso-latéral innerve, en plus du cortex visuel primaire, le cortex entorhinal (van Groen & Wyss, 1992). Puisque les champs de décharge des neurones hippocampiques de lieu sont altérés suite à l'inactivation réversible du noyau thalamique dorso-latéral (Mizumori, Miya, & Ward, 1994), l'activité des neurones de ce noyau thalamique, sélective à l'orientation de la tête de l'animal, est soupçonnée fournir des indices spatiaux proximaux aux neurones entorhinaux de grille.

Cette fonction hypothétique de la projection rétino-colliculaire du rat s'apparente au rôle de la projection rétino-géniculo-corticale dans un déplacement auto-déterminé. Outre son rôle dans un déplacement guidé par intégration sensori-motrice, le CS du rat, principale cible des projections rétino-fuges chez cette espèce, contribuerait donc à l'établissement et/ou au maintien d'une représentation spatiale dans l'hippocampe.

3.3. Développement d'une représentation spatiale basée sur la vision

Contrairement à la mesure de l'acuité visuelle chez le rat par un paradigme de choix forcé, l'estimation de la capacité de navigation vers une cible par la mesure du délai d'atteinte d'une plate-forme dans la piscine de Morris (1984) est possible peu après l'ouverture des paupières. L'acquisition de la capacité de navigation indiquée, i.e. d'atteinte d'une plate-forme visible, précède (P17) la capacité d'apprendre des lieux (P20), i.e. d'atteindre une plate-forme submergée de façon à être invisible, mais dont l'emplacement demeure fixe entre les essais (Rudy, Stadler-Morris, & Albert, 1987). Cette séquence développementale suggère que l'acuité visuelle spatiale du rat est mature avant que sa formation hippocampique ne soit fonctionnelle. Cette hypothèse est appuyée par la maturité des profils de réponse à la fréquence spatiale des neurones du cortex visuel primaire dès P16, telle que démontrée dans le second article de cette thèse (Prévoist, Lepore, et al., 2010). Les résultats de cette étude suggèrent que ce soit l'augmentation de la sensibilité au mouvement et au contraste des stimuli visuels des neurones du cortex visuel primaire après l'ouverture des paupières du rat qui permette l'apprentissage de lieux.

La suture des deux paupières durant les six semaines suivant l'ouverture des paupières du rat (Prusky, West, & Douglas, 2000) entraîne une acuité visuelle spatiale inférieure (0.7 c./deg.) à celle du rat normal (1.0 c./deg.). Ce résultat est supporté par la faible résolution spatiale des neurones du cortex visuel primaire (0.5 vs 1.1 c./deg.) suite à une privation visuelle durant les trois semaines suivant l'ouverture des paupières (Fagiolini et al., 1994).

La suture des deux paupières durant les six semaines suivant l'ouverture des paupières du rat altère également sa capacité d'apprentissage de lieux, telle qu'estimée dans la piscine de Morris (Prusky et al., 2000). Bien que cette privation binoculaire inflige une faible acuité visuelle spatiale au rat adulte (0.7 vs 1.0 c./deg.), elle laisse intact sa capacité de navigation indicée (Prusky et al., 2000). L'acuité visuelle spatiale (1.0 c./deg.) assurée par la voie rétino-géniculo-corticale (Dean, 1981) n'est donc pas essentielle à l'atteinte d'une plate-forme visible, car une acuité visuelle spatiale équivalente à celle assurée par la voie rétino-colliculaire (0.7 c./deg.) suffit à la navigation indicée. Puisque la navigation vers une plate-forme visible est observée dès P17 chez le rat normal (Rudy et al., 1987), il est probable que les profils de réponse à la fréquence spatiale des neurones du CS du rat (premier article de cette thèse, Prévost et al., 2007) soient matures dès l'ouverture des paupières.

La séquence développementale des capacités de navigation du rat (Rudy et al., 1987) et l'effet d'une privation binoculaire sur ces capacités comportementales (Prusky et al., 2000) suggèrent que, chez le rat normal, la contribution de l'acuité visuelle spatiale à une navigation basée sur l'apprentissage de lieux est limitée. Par contre, suite à l'ouverture des paupières, l'amélioration de la sensibilité des neurones corticaux au mouvement et au contraste (second article de cette thèse, Prévost, Lepore, et al., 2010), plutôt qu'à la fréquence spatiale, y serait cruciale. Selon cette hypothèse, une privation binoculaire précoce empêcherait la maturation des profils de réponse au mouvement et au contraste des neurones corticaux du rat. De façon similaire, le déficit d'apprentissage de lieux observé à l'âge adulte chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques (Scantlebury et al., 2005) résulte probablement de l'altération de la sensibilité des neurones du cortex visuel

primaire au mouvement et au contraste, plutôt qu'à la fréquence spatiale des stimuli visuels (troisième article de cette thèse, Prévost, Costa, et al., 2010). Le développement normal de la voie visuelle magnocellulaire, et possiblement de la voie koniocellulaire, serait donc requis à l'apprentissage de lieux chez le rat.

La contribution des afférences visuelles au déplacement de l'animal vers une cible est drastiquement illustrée par les déficits de navigation dans la piscine de Morris que présente le rat énucléé peu après la naissance (Lindner, Plone, Schallert, & Emerich, 1997). Bien sûr, il ne présente aucune capacité de navigation guidée par indices visuels. Sa capacité d'apprendre des lieux n'est toutefois pas nulle, et cette perspective alimente un débat sur le rôle des différentes modalités sensorielles dans la mémoire spatiale du rat.

Les champs de décharge des neurones de la région hippocampique CA1 du rat normal ne sont clairement délimités qu'après P50 (Moser et al., 2008), et il semble que leur ancrage initial ne requiert pas d'afférences visuelles. En effet, les neurones hippocampiques de lieu du rat énucléé peu après la naissance présentent, à l'âge adulte (>P60), des champs de décharge stables (Save, Cressant, Thinus-Blanc, & Poucet, 1998). Ceci suggère que les afférences kinesthésiques induites par le mouvement corporel suffisent à l'hippocampe pour intégrer la trajectoire parcourue par l'animal. Cette stratégie compensatoire serait maximale exploitée par le rat n'ayant jamais bénéficié d'une expérience visuelle. Par contre, les champs de décharge des neurones hippocampiques de lieu sont altérés par une lésion du cortex visuel primaire effectuée à l'âge adulte chez le rat ayant bénéficié d'une expérience visuelle (Paz-Villagran et al., 2002). Chez ces animaux, une représentation spatiale basée uniquement sur les indices kinesthésiques génère une erreur croissante. Une constante recalibration des champs de décharge des neurones hippocampiques par des indices visuels traités par le cortex visuel primaire semble nécessaire à leur maintien.

Il est possible que le déficit de navigation indiquée que présente le rat énucléé (Lindner et al., 1997) résulte en partie d'une calibration anormale du registre de l'espace sensoriel dans le CS. Aucune représentation topographique de l'espace auditif ne prend place dans le CS du rat énucléé peu après la naissance, bien que l'énucléation n'y altère pas la représentation topographique du champ somesthésique (Champoux, Bacon, Lepore, &

Guillemot, 2008). Malgré le style de vie nocturne du rat, l'établissement d'une représentation spatiale dans le CS de cette espèce est donc tributaire de l'expérience visuelle post-natale.

4. Effet de convulsions hyperthermiques sur le cortex visuel

La propriété la plus remarquable du système nerveux est l'influence de son activité sur l'organisation de ses structures. Une telle plasticité s'observe particulièrement dans le cerveau immature. Durant le développement cérébral, certains réseaux neuronaux sont maintenus parmi un grand nombre de synapses initialement établies. L'expérience sensorielle, cognitive et motrice fait pression sur l'organisme pour qu'il s'adapte à son environnement, et une spécialisation fonctionnelle de réseaux neuronaux distincts prend alors place.

Une atteinte au cerveau mature peut forcer une réorganisation synaptique. Or, une perturbation du développement cérébral tire profit d'une plasticité neuronale encore plus importante pour induire des modifications structurelles. La faible spécialisation fonctionnelle des réseaux neuronaux en bas âge impose moins de contraintes à leur réorganisation que dans le cerveau mature et des interactions anormales entre différents réseaux sont alors propices. La grande plasticité neuronale caractérisant le cerveau immature peut donc se détourner de son rôle adaptatif et donner lieu à une vulnérabilité durant le développement cérébral (Johnston, 2004). L'effet des convulsions fébriles sur le développement du cortex visuel de l'humain, de même que l'effet des convulsions hyperthermiques sur le développement du cortex visuel primaire du rat (troisième article de cette thèse, Prévost, Costa, et al., 2010), sont donc influencés par le caractère immature du cerveau.

4.1. Hyperconnectivité neuronale

La stimulation neuronale répétée sous le seuil de courant électrique requis à l'induction de décharges paroxysmales induit éventuellement des décharges paroxysmales. Ce phénomène, désigné comme *kindling*, est notamment médié par la potentialisation à long terme des synapses glutamatergiques via l'activation de récepteurs de type NMDA (Johnston, 1996; Mody, 1999). Dans la formation hippocampique de l'humain et du rat

(Bragin et al., 1999; Chiu, Jahromi, Khosravani, Carlen, & Bardakjian, 2006), l'activité neuronale paroxysmale se manifeste par des bouffées (jusqu'à 100 ms) de décharges synchrones, à des fréquences d'oscillation atteignant 500 Hz, de neurones pyramidaux et d'interneurones. Les fréquences d'oscillation de l'activité neuronale paroxysmale couvrent ainsi les fréquences d'oscillation impliquées dans la potentialisation synaptique à long terme, qui atteignent 200 Hz (Buzsaki, 1992).

Il est possible que l'activité neuronale paroxysmale se propageant dans le cortex visuel primaire immature lors de convulsions fébriles infantiles altère l'émondage synaptique ayant lieu sous l'influence d'une activité neuronale normale. En effet, les potentiels évoqués visuels stationnaires obtenus lors de la présentation d'éclairs lumineux (fréquence temporelle de stimulation: 50-100 Hz) chez les enfants ayant subi de telles convulsions présentent un alignement de phase moins fluctuant et une amplitude supérieure à la fréquence temporelle de stimulation par rapport aux tracés obtenus chez des enfants normaux (Birca, Carmant, Lortie, Vannasing, & Lassonde, 2008). Ces résultats permettent d'émettre l'hypothèse qu'une stabilisation de synapses exubérantes résulte des convulsions fébriles. L'analyse spectrale des tracés mesurés au-dessus du lobe occipital auprès de la même population lors de la présentation de damiers à renversement de phase (fréquence temporelle: 1 Hz) confirme une amplitude supérieure de la modulation 1 à 4 Hz par rapport aux enfants normaux (Lippé et al., 2009), et révèle une amplitude inférieure des composantes spectrales de haute fréquence (>13 Hz).

La possibilité d'induire une potentialisation synaptique à long terme dans le cortex visuel primaire du rat par la stimulation électrique répétée du CGLd de P13 à P24, mais pas à l'âge adulte (Jiang et al., 2001), supporte l'hypothèse d'une stabilisation de synapses exubérantes suite à des convulsions hyperthermiques induites à P10. De façon similaire, l'induction d'activité neuronale paroxysmale dans le cortex visuel du lapin immature par infiltration locale de pénicilline entraîne la stabilisation d'afférences transitoires du corps calleux dans cette structure (Grigonis & Murphy, 1994). La présence de synapses exubérantes, tant glutamatergiques que GABAergiques, dans le cortex visuel primaire du rat ayant subi des convulsions hyperthermiques peut expliquer l'altération des propriétés

des champs récepteurs de ces neurones (troisième article de cette thèse, Prévost, Costa, et al., 2010), qui dépendent d'un équilibre entre des mécanismes neuronaux excitateurs et inhibiteurs.

4.2. Stabilisation de synapses glutamatergiques

Chez le rat adulte, la stabilisation de synapses glutamatergiques exubérantes sur des branches axonales collatérales résulte de la propagation, parmi les neurones de la formation hippocampique, d'activité paroxysmale induite par stimulation électrique répétée (Bains, Longacher, & Staley, 1999), par injection d'acide kainique (Wuarin & Dudek, 2001) ou par injection de pilocarpine (Esclapez, Hirsch, Ben-Ari, & Bernard, 1999). Or, l'organisation neuronale du cerveau immature favorise particulièrement la stabilisation de synapses glutamatergiques.

La région hippocampique CA3 du rat présente deux fois plus de synapses à P11 qu'à l'âge adulte, et l'émondage synaptique s'effectue normalement durant la seconde semaine post-natale (Swann, Pierson, Smith, & Lee, 1999). En plus de faire face à une densité synaptique élevée, l'activité paroxysmale se propageant dans le cerveau du rat durant les deux premières semaines post-natales rencontre un potentiel de stabilisation synaptique supérieur à celui du cerveau mature. La densité des récepteurs de type NMDA dans le cerveau du rat immature culmine durant la première semaine post-natale, et celle des récepteurs à l'acide aminométhylphosphonique (AMPA) est maximale autour de P10 (Sanchez & Jensen, 2001). Dans le CS du rat, l'expression des récepteurs de type NMDA augmente de P6 à P12, et dès P19, elle décline jusqu'au niveau observé chez l'adulte (Aamodt & Constantine-Paton, 1999). Il est d'autant plus probable que des convulsions hyperthermiques induites à P10 permettent la stabilisation de synapses glutamatergiques exubérantes dans le cortex visuel primaire du rat en développement, puisque l'expression des récepteurs de type NMDA dans cette structure est régulée par l'activité neuronale qui la parcourt. L'expression de récepteurs de type NMDA est inhibée par l'application locale d'un antagoniste à ce type de récepteurs (Aamodt & Constantine-Paton, 1999) et leur

surexpression est prolongée au-delà de la seconde semaine post-natale par une privation binoculaire de lumière imposée durant la première semaine post-natale (Fox, Henley, & Isaac, 1999).

Afin de constituer un récepteur glutamatergique de type NMDA, la sous-unité NR1 se combine à la sous-unité NR2, qui se présente sous différentes formes (NR2A-D) au cours du développement cérébral. Les sous-unités NR2B et NR2D s'expriment principalement dans le cerveau immature, sauf dans l'hippocampe, où la sous-unité NR2B est également présente chez le rat adulte (Aamodt & Constantine-Paton, 1999). La sous-unité NR2A s'exprime plutôt dans le cerveau mature. Chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques à P10 avec une prédisposition par dysplasie corticale focale, une augmentation de 34% de l'expression de la sous-unité NR2B est notée à P20 dans l'hippocampe ipsilatéral à la lésion (Ouardouz, Lema, Awad, DiCristo, & Carmant, 2010). Il semble que cette surexpression de la sous-unité NR2B à P20 soit attribuable à la dysplasie corticale car, chez le rat ayant seulement subi cette lésion, l'expression de cette sous-unité dans l'hippocampe ipsilatéral à la dysplasie est de 40% supérieure à la normale. À P80, l'expression de la sous-unité NR2B est de retour à la normale chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques avec prédisposition par dysplasie corticale (Awad, Chattopadhyaya, DiCristo, & Carmant, 2009). Cependant, une expression triple de la sous-unité NR2A est notée. Cette surexpression de la sous-unité NR2A est également rapportée chez les animaux ayant uniquement subi soit une dysplasie corticale ou des convulsions hyperthermiques.

La transition de la configuration caractéristique du cerveau immature (NR1-NR2B) à une configuration mature (NR1-NR2A) est régulée par l'activité neuronale évoquée (Cohen-Cory, 2002). Ceci peut expliquer la maturation anormale des récepteurs glutamatergiques dans l'hippocampe du rat suite à des convulsions hyperthermiques induites à P10 (Awad et al., 2009; Ouardouz et al., 2010). Aussi, une densité anormalement élevée de la sous-unité NR2B est observée dans le tissu hippocampique des patients atteints du SÉTM (Mathern et al., 1998). La privation précoce de lumière altère la transition de la configuration NR1-NR2B à la configuration NR1-NR2A dans le cortex visuel primaire du

rat, tandis qu'une expérience visuelle d'une heure suffit à l'initier (Fox et al., 1999; Quinlan, Philpot, Haganir, & Bear, 1999). L'injection de hautes doses de NMDA dans le CS du rat durant les seconde et troisième semaines post-natales prolonge également l'expression de la sous-unité NR2B (Aamodt & Constantine-Paton, 1999). Ces résultats suggèrent qu'une activité neuronale paroxysmale peut entraîner une maturation anormale de réseaux neuronaux glutamatergiques durant le développement du système visuel du rat.

La durée des potentiels post-synaptiques excitateurs (350 ms) induits par l'activation du complexe NR1-NR2B sur la membrane post-synaptique de neurones du CS (Hestrin, 1992) et du cortex visuel primaire (Carmignoto & Vicini, 1992) du rat est plus de trois fois supérieure à celle (100 ms) induite par l'activation du complexe NR1-NR2A (Fox et al., 1999). En permettant de forts courants calciques entrants (Aamodt & Constantine-Paton, 1999), l'activation du complexe NR1-NR2B accorde donc une grande excitabilité de la membrane post-synaptique, ce qui peut contribuer à l'altération des profils de réponse neuronale observée chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques (Prévost, Costa, et al., 2010).

En permettant l'activation inappropriée de certains neurones pyramidaux, des synapses glutamatergiques exubérantes peuvent notamment altérer le rétrécissement de la taille des champs récepteurs ayant normalement lieu durant le développement du système visuel du rat (Binns & Salt, 1997). Cette hypothèse expliquerait alors les faibles fréquences spatiales optimales, de même que les larges bandes passantes spatiales observées chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques (Prévost, Costa, et al., 2010). La stabilisation de synapses exubérantes suite à une activité neuronale paroxysmale résulte, entre autres, de la synthèse de facteurs trophiques, dont le BDNF, qui découle de l'activation de récepteurs de type NMDA (Chen et al., 2007). Le maintien de l'arbre dendritique des couches corticales II-III que promouvoit le BDNF (Gorski, Zeiler, Tamowski, & Jones, 2003) est quant à lui susceptible d'altérer la formation de colonnes corticales d'orientation. La stabilisation de synapses glutamatergiques exubérantes serait donc à l'origine d'un développement anormal des voies de traitement du stimulus visuel chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques.

4.3. Mort d'interneurones GABAergiques et astrocytose

Une neurotransmission glutamatergique excessive médiée par les récepteurs de type NMDA entraîne un puissant courant calcique entrant pouvant mener à la mort neuronale chez le rat (Choi, 1988; Orrenius, McConkey, Belloma, & Nicoterm, 1989). En effet, une concentration calcique intracellulaire élevée déclenche une cascade d'activation enzymatique de laquelle découlent des métabolites actifs et potentiellement toxiques. Le blocage de la sous-unité NR2A, mais pas de la sous-unité NR2B, de récepteurs glutamatergiques de type NMDA suffit à inhiber l'activité paroxysmale et la mort neuronale qui en résulte, telles qu'induites par stimulation électrique répétée ou infiltration de pilocarpine dans l'hippocampe du rat (Chen et al., 2007).

Le nombre de synapses GABAergiques dans l'hippocampe du rat est plus faible durant la première semaine post-natale qu'à l'âge adulte (Swann et al., 1999), et la densité de récepteurs GABAergiques n'atteint son apogée qu'à P25 (Sanchez & Jensen, 2001). Or, une neurotransmission glutamatergique excessive induit une mort neuronale maximale entre P7 et P14 (Haberny et al., 2002). Une mort précipitée d'interneurones GABAergiques est néanmoins notée chez le rat adulte traité avec acide kainique ou pilocarpine (Hirsh et al., 1999), ce qui entraîne une suractivation et une hyperexcitabilité des neurones hippocampiques CA1 du rat (Cossart et al., 2001). Les synapses médiées par des récepteurs GABA_A et survivant à cette activité paroxysmale ne présentent qu'une faible densité de vésicules présynaptiques, qu'une faible libération quantique de GABA lors de leur activation et n'induisent que de faibles potentiels post-synaptiques inhibiteurs aux neurones hippocampiques CA1 du rat (Hirsh et al., 1999). Une densité réduite de récepteurs GABA_A est observée dans le tissu hippocampique des patients atteints du SÉTM (McDonald et al., 1991), de même qu'une faible libération pré-synaptique de GABA (During, Ryder, & Spencer, 1995). Si une dépression de mécanismes GABAergiques résulte de convulsions fébriles infantiles, cette condition semble se maintenir à travers le développement d'un SÉTM.

L'élimination précoce de synapses GABAergiques dans le cortex visuel primaire du rat ayant subi des convulsions hyperthermiques risque notamment d'altérer le rétrécissement de la taille des champs récepteurs survenant normalement durant le développement du système visuel de cette espèce (Binns & Salt, 1997). Chez le chat adulte, l'administration intracorticale de bicuculline augmente la bande passante spatiale des neurones pyramidaux du cortex visuel (Rose & Blakemore, 1974). Une augmentation de la réponse neuronale aux basses fréquences spatiales en résulte, ce qui diminue la valeur de la fréquence spatiale optimale (Vidyasagar & Mueller, 1994). Une telle dépression de mécanismes GABAergiques peut donc expliquer les faibles fréquences spatiales optimales obtenues dans le cortex visuel primaire du rat suite à des convulsions hyperthermiques, telles que rapportées dans le troisième article de cette thèse (Prévost, Costa, et al., 2010). La bicuculline induit également une réorganisation des régions excitatrice (ON) et inhibitrice (OFF) des champs récepteurs, modifie la dynamique temporelle des champs récepteurs (Lauritzen & Miller, 2003; Pernberg, Jirrmann, & Eysel, 1998) et augmente la bande passante directionnelle des neurones corticaux chez le chat adulte (Rose & Blakemore, 1974; Volgushev, Xing, Vidyasagar, & Creutzfeld, 1993). De tels effets sont cohérents avec les faibles fréquences temporelles optimales, de même qu'avec les larges bandes passantes temporelles et directionnelles rapportées dans le troisième article de cette thèse (Prévost, Costa, et al., 2010). Enfin, l'application locale de bicuculline abolit d'une part la saturation de l'amplitude des potentiels évoqués par des niveaux de contraste élevés, et d'autre part la diminution de la latence suivant normalement l'augmentation du contraste (Morrone et al., 1987). Une altération de la réponse au contraste, telle qu'observée dans le cortex visuel primaire du rat ayant subi des convulsions hyperthermiques (Prévost, Costa, et al., 2010), peut donc résulter de la dépression de mécanismes GABAergiques. Selon cette hypothèse, la mort d'interneurones inhibiteurs serait à l'origine d'un développement anormal de la voie visuelle magnocellulaire chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques. Bien que l'apport des voies koniocellulaire et parvocellulaire aux profils de réponse des neurones corticaux de cette espèce ne soit pas clairement démontré, il est possible qu'une altération de ces voies visuelles en résulte également.

La mort neuronale découlant de convulsions hyperthermiques chez le rat prédisposé par une dysplasie corticale focale induit une astrocytose dans les tissus adjacents à la perte de neurones (Germano et al., 1996). Une prolifération et une hypertrophie des astrocytes sont également notées dans l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus piriforme du rat ayant subi une stimulation électrique répétée de ces structures limbiques (Khurgel & Ivy, 1996). L'astrocytose post-lésionnelle est généralement considérée comme une réponse adaptative à la toxicité d'une neurotransmission glutamatergique excessive, puisque la recapture de ligands présents dans l'espace synaptique par les astrocytes permet d'y réduire la concentration de glutamate (Liang et al., 2008). Cependant, certains travaux (Tian et al., 2005) indiquent que les astrocytes peuvent au contraire favoriser la dépolarisation de la membrane post-synaptique de neurones hippocampiques CA1 du rat. L'activation de récepteurs glutamatergiques sur la membrane de ces cellules gliales induit une élévation de la concentration calcique intra-astrocytaire. Une libération de glutamate par les astrocytes en résulte, contribuant alors à une potentialisation de la neurotransmission glutamatergique. Une telle rétroaction par les astrocytes sur les membranes pré- et post-synaptiques impose une conception tripartite de la synapse afin d'expliquer une altération des profils de réponse des neurones corticaux du rat au stimulus visuel. La contribution des astrocytes à une potentialisation de réseaux neuronaux glutamatergiques risque d'être favorisée par les jonctions *gap* que ces cellules gliales entretiennent mutuellement et par les multiples neurones avec lesquels chaque astrocyte entretient des synapses (Rogawski, 2005).

4.4. Stabilisation de synapses GABAergiques

En parallèle à une mort précipitée d'interneurones inhibiteurs, la potentialisation de réseaux neuronaux inhibiteurs peut également résulter d'une activité paroxysmale. Des convulsions hyperthermiques induites à P10 chez le rat donnent lieu, à P17, à une augmentation de l'amplitude et de la durée des potentiels post-synaptiques inhibiteurs au soma des neurones hippocampiques CA1 (Chen, Baram, & Soltesz, 1999). Une augmentation de l'amplitude des potentiels post-synaptiques inhibiteurs au soma des

neurones hippocampiques découle également d'une activité paroxysmale induite par stimulation électrique répétée chez le rat mature (Nusser, Hajos, Somogyi, & Mody, 1998). En fait, une activité neuronale paroxysmale induite par stimulation électrique répétée dans le cerveau du rat mature réduit à court terme (après trois jours) l'expression des récepteurs GABA_A dans les régions hippocampiques CA1 et CA3, ainsi que dans le gyrus dentelé et le cortex entorhinal, mais induit à long terme (après deux semaines) une augmentation de leur densité sur les neurones granuleux du gyrus dentelé (Coulter & DeLorenzo, 1999; Sloviter, 1987).

La potentialisation de mécanismes neuronaux inhibiteurs suite à des convulsions hyperthermiques induites à P10 pourrait inhiber la réponse neuronale à certains stimuli. Les faibles fréquences spatiales optimales et fréquences temporelles optimales, de même que les seuils de contraste élevés rapportés dans le troisième article de cette thèse (Prévoist, Costa, et al., 2010) pourraient être en partie attribuables à ce phénomène. Selon cette hypothèse, la stabilisation de synapses GABAergiques exubérantes serait à l'origine d'un développement anormal des diverses voies de traitement du stimulus visuel chez le rat ayant subi des convulsions hyperthermiques.

L'expression de récepteurs GABA_A dans le lobe temporal médian et le cortex visuel primaire humain culmine à l'âge de deux ans, avant de chuter d'environ 50% à l'âge adulte (Chugani et al., 2001). L'activation de récepteurs GABA_A dans le cerveau du rat mature entraîne, via l'induction d'un courant chlorique entrant, une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique. Cependant, l'activation de ces mêmes récepteurs post-synaptiques dans le cortex du rat immature, soit jusqu'à la seconde semaine post-natale, entraîne une dépolarisation de la membrane post-synaptique (Dammerman, Flint, Noctor, & Kriegstein, 2000; Owens, Boyce, Davis, & Kriegstein, 1996; Swann et al., 1999). Ce phénomène résulte d'un gradient chlorique inversé dans le cerveau du rat immature (Herlenius & Lagercrantz, 2001) : la concentration chlorique intracellulaire élevée donne lieu à un courant chlorique sortant lors de l'ouverture de canaux chloriques trans-membranaires.

Une stabilisation synaptique peut découler de l'activation de récepteurs GABA_A dans le cortex du rat âgé de moins de deux semaines, puisque la dépolarisation membranaire qui en résulte induit l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants, et qu'une élévation de la concentration calcique intracellulaire initie la synthèse post-synaptique de BDNF. La dépolarisation induite par l'activation de récepteurs GABA_A peut également expulser le magnésium des canaux ioniques associé aux récepteurs de type NMDA (Kriegstein, Owens, & Avoli, 1999), favorisant à nouveau l'élévation de la concentration calcique intracellulaire. Ainsi, une activité neuronale paroxysmale survenant avant la maturation des synapses GABAergiques peut en altérer l'émondage survenant normalement durant le développement du cortex visuel primaire.

Bien que l'activation de la sous-unité B des récepteurs GABAergiques (GABA_B) dans le cerveau immature n'induisse pas de dépolarisation de la membrane post-synaptique, son effet n'est inhibiteur qu'à la seconde semaine post-natale dans le cortex du rat (Luhmann & Prince, 1991). L'expression corticale des récepteurs GABA_B atteint son apogée autour de P14, puis décline jusqu'au niveau adulte (Sanchez & Jensen, 2001). L'hippocampe des rats ayant seulement subi des convulsions hyperthermiques à P10, mais pas des animaux ayant d'abord subi une dysplasie corticale, présente, à P20, une expression de 50% supérieure à la normale des récepteurs GABA_B (Awad et al., 2009). Ce phénomène peut être interprété comme un mécanisme adaptatif ayant pour fonction d'inhiber la genèse subséquente d'activité neuronale paroxysmale, et duquel les rats prédisposés par une dysplasie corticale ne bénéficient pas.

Conclusion

Le comportement exploratoire et alimentaire du rat sauvage est essentiellement nocturne (Barnett, 2005). Chez cette espèce, la contribution de la modalité visuelle à la perception de l'environnement n'a probablement pas la même importance que les modalités auditive, somatosensorielle et olfactive. Néanmoins, la perception du mouvement d'objets se démarquant peu de l'arrière-plan de la scène visuelle en condition de vision scotopique demeure utile au rat se déplaçant dans son habitat. La voie visuelle magnocellulaire, bien développée dans le système visuel du rat adulte, détecte les discontinuités dans le patron spatial et temporel de l'intensité de la lumière présente dans le champ visuel. Elle est donc peu sensible aux patrons lumineux statiques ou changeant lentement. À cet égard, les mécanismes neuronaux qui sous-tendent la plasticité du système visuel du rat semblent mis à profit dès l'ouverture des paupières, au moment même auquel la rate commence à abandonner ses ratons (Alberts, 2005).

Les mécanismes de traitement neuronal du stimulus visuel déployés par les projections rétino-colliculaire et rétino-géniculo-corticale suggèrent diverses stratégies de déplacement dans l'espace. Les profils de réponse des neurones des couches superficielles du CS et du cortex visuel primaire suggèrent que, dès l'ouverture des paupières, des réponses équivalentes à celles des neurones colliculaires du rat adulte (premier article de cette thèse, Prévost et al., 2007) suffisent au déplacement guidé par intégration sensori-motrice, et que la maturation des réponses au contraste et au mouvement des neurones corticaux (second article de cette thèse, Prévost, Lepore, et al., 2010) est requise au déplacement guidé par une représentation cognitive de l'espace. L'apprentissage de lieux dépendrait ainsi du développement normal de la voie visuelle magnocellulaire du rat, et possiblement de la voie koniocellulaire.

L'altération des profils de réponse des neurones du cortex visuel primaire du rat ayant subi des convulsions hyperthermiques (troisième article de cette thèse, Prévost, Costa, et al., 2010) témoigne vraisemblablement d'un déséquilibre entre des mécanismes

neuronaux excitateurs et inhibiteurs, duquel résulte une altération des diverses voies de traitement du stimulus visuel. Il est donc possible que des convulsions hyperthermiques induites à P10 perturbent le développement d'autres aires corticales sensorielles, telles le cortex auditif primaire, ou de structures sous-corticales intégrant l'information sensorielle, tel le CS. Cette perspective remet en question l'attitude généralement adoptée (Dunlop & Taitz, 2005; Karande, 2007; Mukherjee & Mukherjee, 2002), selon laquelle l'occurrence de convulsions fébriles simples durant l'enfance ne mérite pas de soins particuliers. Par ailleurs, l'organisation des réseaux neuronaux d'un cerveau générant une activité paroxysmale n'est peut-être pas étrangère au génie créatif de certains artistes atteints d'épilepsie.

Références

- Aamodt, S. M., & Constantine-Paton, M. (1999). The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brain function. *Advances in Neurology*, 79, 133-144.
- Alberts, J. R. (2005). Infancy. In I. Q. Wishaw, Kolb, B. (ed.), *The Behavior of the Laboratory Rat* (pp. 266-277). New York: Oxford University Press.
- Allison, J. D., Smith, K. R., & Bonds, A. B. (2001). Temporal-frequency tuning of cross-orientation suppression in the cat striate cortex. *Visual Neuroscience*, 18, 941-948.
- Altman, J., & Bayer, S. A. (1979). Development of the diencephalon in the rat. IV. Quantitative study of the time of origin of neurons and the internuclear chronological gradients in the thalamus. *Journal of Comparative Neurology*, 188, 455-472.
- Altman, J., & Bayer, S. A. (1981). Time of origin of neurons of the rat superior colliculus in relation to other components of the visual and visuomotor pathways. *Experimental Brain Research*, 42, 424-434.
- Antonini, A., & Stryker, M. P. (1993). Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. *Journal of Neuroscience*, 13, 3549-3573.
- Awad, P., Chattopadhyaya, B., DiCristo, G., & Carmant, L. (2009). *Modifications des circuits neuronaux de l'hippocampe dans un modèle de convulsions fébriles atypiques*. Congrès Annuel du Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine. Affiche. Montréal, Canada.
- Bains, J. S., Longacher, J. M., & Staley, K. J. (1999). Reciprocal interactions between CA3 network activity and strength of recurrent collateral synapses. *Nature Neuroscience*, 2, 720-726.
- Baram, T. Z., Gerth, A., & Schultz, L. (1997). Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Developmental Brain Research*, 98, 265-270.
- Barnett, S. A. (2005). Ecology. In I. Q. Whishaw & B. Kolb (ed.), *The behavior of the laboratory rat*. (pp. 15-24). Oxford: Oxford University Press.
- Bell, B. D., & Giovagnoli, A. R. (2007). Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology Review*, 17, 455-476.
- Berg, A. T., & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37, 126-133.

- Berry, M., & Rogers, A. W. (1965). The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex. *Journal of Anatomy*, *99*, 691-709.
- Binns, K. E., & Salt, T. E. (1997). Post eye-opening maturation of visual receptive field diameters in the superior colliculus of normal- and dark-reared rats. *Developmental Brain Research*, *99*, 263-266.
- Birca, A., Carmant, L., Lortie, A., Vannasing, P., & Lassonde, M. (2008). Gamma frequency SSVEP components differentiates children with febrile seizures from normal controls. *Epilepsia*, *49*, 1946-1949.
- Bisti, S., & Sireteanu, R. C. (1976). Sensitivity to spatial frequency and contrast of visual cells in the cat superior colliculus. *Vision Research*, *16*, 247-251.
- Bocti, C., Robitaille, Y., Diadori, P., Lortie, A., Mercier, C., Bouthillier, A., & Carmant, L. (2003). The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*, *60*, 191-195.
- Bouchet, C., & Cazauvieilh, J. B. (1825). De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. *Archives Générales de Médecine*, *9*, 510-542.
- Boycott, B. B., & Wassle, H. (1974). The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *Journal of Physiology (London)*, *240*, 397-419.
- Bragin, A., Engel, J. J., Wilson, C. L., Fried, I., & Mathern, G. W. (1999). Hippocampal and entorhinal cortex high frequency oscillations (100-500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, *40*, 127-137.
- Brown, J. E., & Rojas, J. A. (1965). Rat retinal ganglion cells: receptive field organization and maintained activity. *Journal of Neurophysiology*, *28*, 1091-1100.
- Burne, R. A., Parnavelas, J. G., & Lin, C., S. (1984). Response properties of neurons in the visual cortex of the rat. *Experimental Brain Research*, *53*, 374-383.
- Butts, D. A., Kanold, P. O., & Shatz, C. J. (2007). A burst-based "Hebbian" learning rule at retinogeniculate synapses links retinal waves to activity-dependant refinement. *Public Library of Science (Biology)*, *5*, 651-661.
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, *256*, 1025-1027.
- Cabelli, R. J., Hohn, A., & Shatz, C. J. (1995). Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. *Science*, *267*, 1662-1666.

- Callaway, E. M., & Katz, L. C. (1991). Effects of binocular deprivation on the development of clustered horizontal connections in cat striate cortex. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 88, 745-749.
- Carmignoto, G., & Vicini, S. (1992). Activity-dependant decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex. *Science*, 258, 1007-1011.
- Cendes, F. (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 17, 161-164.
- Chalupa, L. M. (2009). Retinal waves are unlikely to instruct the formation of eye-specific retinogeniculate projections. *Neural Development*, 4, 25.
- Champoux, F., Bacon, B. A., Lepore, F., & Guillemot, J.-P. (2008). Effects of binocular enucleation on auditory and somatosensory coding in the superior colliculus of the rat. *Brain Research*, 1191, 84-95.
- Chang, Y. C., Guo, N. W., Wang, S. T., Huang, C. C., & Tsai, J. J. (2001). Working memory of school-aged children with a history of febrile convulsions: a population study. *Neurology*, 57, 37-42.
- Chen, K., Baram, T. Z., & Soltesz, I. (1999). Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nature Medicine*, 5, 888-894.
- Chen, Q., He, S., Hu, X. L., Yu, J., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, S., Zhang, C., Duan, W. H., & Xiong, Z. Q. (2007). Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in activity-dependent brain-derived neurotrophic factor gene regulation and limbic epileptogenesis. *Journal of Neuroscience*, 27, 542-552.
- Chiu, A. W., Jahromi, S. S., Khosravani, H., Carlen, P. L., & Bardakjian, B. L. (2006). The effects of high-frequency oscillations in hippocampal electrical activities on the classification of epileptiform events using artificial neural networks. *Journal of Neural Engineering*, 3, 9-20.
- Choi, D. W. (1988). Glutamate toxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1, 623-634.
- Chugani, D. C., Muzik, O., Juhasz, C., Janisse, J. J., Ager, J., & Chugani, H. T. (2001). Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 49, 618-626.
- Citron, M. C., Emerson, R. C., & Ide, L. S. (1981). Spatial and temporal receptive-field analysis of the cat's geniculocortical pathway. *Vision Research*, 21, 385-396.

- Cohen-Cory, S. (2002). The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science*, *298*, 770-776.
- Cooper, B. G., Miya, D. Y., & Mizumori, S. J. Y. (1998). Superior colliculus and active navigation: role of visual and non-visual cues in controlling cellular representations of space. *Hippocampus*, *8*, 340-372.
- Cossart, R., Dinocourt, C., Hirsch, J. C., Merchan-Perez, A., De Felipe, J., Ben-Ari, Y., Esclapez, M., & Bernard, C. (2001). Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nature Neuroscience*, *4*, 52-62.
- Coulter, D. A., & DeLorenzo, R. J. (1999). Basic mechanisms of status epilepticus. *Advances in Neurology*, *79*, 725-733.
- Crabtree, J. W., Chow, K. L., Ostrach, L. H., & Baumbach, H. D. (1981). Development of receptive field properties in the visual cortex of rabbits subjected to early epileptiform cortical discharges. *Brain Research*, *227*, 269-281.
- Crowley, J. C., & Katz, L. C. (1999). Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nature Neuroscience*, *2*, 1125-1130.
- Crowley, J. C., & Katz, L. C. (2000). Early development of ocular dominance columns. *Science*, *290*, 1321-1324.
- Dammerman, R. S., Flint, A. C., Noctor, S., & Kriegstein, A. R. (2000). An excitatory GABAergic plexus in developing neocortical layer I. *Journal of Neurophysiology*, *84*, 428-434.
- Davenport, R. W., Thies, E., & Nelson, P. G. (1996). Cellular localization of guidance cues in the establishment of retinotectal topography. *Journal of Neuroscience*, *16*, 2074-2085.
- Daw, N. W., Fox, K., Sato, H., & Czepita, D. (1992). Critical period for monocular deprivation in the cat visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, *67*, 197-202.
- Dean, P. (1981). Visual pathways and acuity in hooded rats. *Behavioural Brain Research*, *3*, 239-271.
- Dean, P., Redgrave, P., & Westby, G. W. M. (1989). Event or emergency? Two response systems in the mammalian superior colliculus. *Trends in Neuroscience*, *12*, 137-146.
- Deegan, J. F., & Jacobs, G. H. (1993). On the identity of the cone types of the rat retina. *Experimental Eye Research*, *56*, 375-377.

- Demb, J. B., Boynton, G. M., Best, M., & Heeger, D. J. (1998). Psychophysical evidence for a magnocellular pathway deficit in dyslexia. *Vision Research*, *38*, 1555-1559.
- deValois, R. L., & deValois, K. K. (1988). *Spatial Vision*. Oxford: Oxford University Press.
- Dobkins, K. R., Anderson, C. M., & Lia, B. (1999). Infant temporal contrast sensitivity functions (tCSFs) mature earlier for luminance than for chromatic stimuli: evidence for precocious magnocellular development? *Vision Research*, *39*, 3223-3239.
- Dostoïevski, F. (1869). *L'Idiot*. Paris: Actes Sud.
- Douglas, R. M., Alam, N. M., Silver, B. D., McGill, T. J., Tschetter, W. W., & Prusky, G. T. (2005). Independent visual threshold measurements in the two eyes of freely moving rats and mice using a virtual-reality optokinetic system. *Visual Neuroscience*, *22*, 677-684.
- Dreher, B., Sefton, A. J., Ni, S. Y., & Nisbett, G. (1985). The morphology, number, distribution and central projections of class I retinal ganglion cells in albino and hooded rats. *Brain, Behavior and Evolution*, *26*, 10-48.
- Duara, R., Kushch, A., Gross-Glenn, K., Barker, W. W., Jallad, B., Pascal, S., Loewenstein, D. A., Sheldon, J., Rabin, M., Levin, B., & Lubs, H. (1991). Neuroanatomic differences between dyslexic and normal readers on magnetic resonance imaging scans. *Archives of Neurology*, *48*, 410-416.
- Dubin, M. W., Stark, L. A., & Archer, S. M. (1986). A role for action potential activity in the development of neuronal connections in the kitten retinogeniculate pathway. *Journal of Neuroscience*, *6*, 1021-1036.
- Dunlop, S., & Taitz, J. (2005). Retrospective review of the management of simple febrile convulsions at a tertiary paediatric institution. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *41*, 647-651.
- During, M. J., Ryder, K. M., & Spencer, D. D. (1995). Hippocampal GABA transporter function in temporal-lobe epilepsy. *Nature*, *376*, 174-177.
- Dvorak, K., Feit, J., & Jurankova, Z. (1978). Experimentally induced focal microgyria and status verrucosus deformis in rats: pathogenesis and interrelation. Histological and autoradiographical study. *Acta Neuropathologica*, *44*, 121-129.
- Ehrlé, N., Samson, S., & Baulac, M. (2001). Processing of rapid auditory information in epileptic patients with left temporal lobe damage. *Neuropsychologia*, *39*, 525-531.

- Eisele, L. E., & Schmidt, J. T. (1988). Activity sharpens the regenerating retinotectal projection in goldfish: sensitive period for strobe illumination and lack of effect on synaptogenesis and on ganglion cell receptive field properties. *Journal of Neurobiology*, *19*, 395-411.
- Ellemberg, D., Hammarrenger, B., Lepore, F., Roy, M.-S., & Guillemot, J.-P. (2001). Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency : the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spatial Vision*, *15*, 99-111.
- Engel, J. J. (2001). Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*, *7*, 340-352.
- Enroth-Cugell, C., & Robson, J. G. (1966). The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology (London)*, *187*, 517-552.
- Enroth-Cugell, C., & Robson, J. G. (1984). Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *25*, 250-267.
- Esclapez, M., Hirsch, J. C., Ben-Ari, Y., & Bernard, C. (1999). Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *Journal of Comparative Neurology*, *408*, 449-460.
- Fagiolini, M., Pizzorusso, T., Berardi, N., Domenici, L., & Maffei, L. (1994). Functional postnatal development of the rat primary visual cortex and the role of visual experience: dark rearing and monocular deprivation. *Vision Research*, *34*, 709-720.
- Farrag, A. F., Khedr, E. M., & Abel-Naser, W. (2002). Impaired parvocellular pathway in dyslexic children. *European Journal of Neurology*, *9*, 359-363.
- Feller, M. B. (2009). Retinal waves are likely to instruct the formation of eye-specific retino-geniculate projections. *Neural Development*, *4*, 24.
- Felsen, G., & Mainen, Z. F. (2008). Neural substrates of sensory-guided locomotor decisions in the rat superior colliculus. *Neuron*, *60*, 137-148.
- Flandrin, J. M., & Jeannerod, M. (1977). Lack of recovery in collicular neurons from the effects of early deprivation or neonatal cortical lesion in the kitten. *Brain Research*, *120*, 362-366.
- Fox, K., Henley, J., & Isaac, J. (1999). Experience-dependant development of NMDA receptor transmission. *Nature Neuroscience*, *2*, 297-299.

- French, J. A., Williamson, P. D., Thadani, V. M., Darcey, T. M., Mattson, R. H., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Annals of Neurology*, *34*, 774-780.
- Fukuda, Y. (1977). A three-group classification of rat retinal ganglion cells: histological and physiological studies. *Brain Research*, *119*, 327-344.
- Fukuda, Y., & Iwama, K. (1978). Visual receptive-field properties of single cells in the rat superior colliculus. *Japanese Journal of Physiology*, *28*, 385-400.
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, *305*, 1258-1264.
- Galaburda, A. M., Sherman, G. F., Rosen, G. D., Aboitiz, F., & Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive cases with cortical anomalies. *Annals of Neurology*, *18*, 222-233.
- Galuske, R., Kim, D.-S., Castrén, E., Theonen, H., & Singer, W. (1996). Brain-derived neurotrophic factor reversed experience-dependent synaptic modifications in kitten visual cortex. *European Journal of Neuroscience*, *8*, 1554-1559.
- Garraghty, P. E., & Sur, M. (1993). Competitive interactions influencing the development of retinal axonal arbors in cat lateral geniculate nucleus. *Physiological Reviews*, *73*, 529-545.
- Geller, A. M., Hudnell, H. K., Vaughn, B. V., Messenheimer, J. A., & Boyes, W. K. (2005). Epilepsy and medication effects on the pattern visual evoked potential. *Documenta Ophthalmologica*, *110*, 121-131.
- Germano, I. M., Zhang, Y. F., Sperber, E. F., & Moshé, S. L. (1996). Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia*, *37*, 902-910.
- Gilbert, C. D., & Kelly, J. P. (1975). The projection of cells in different layers of the cat's visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *163*, 81-105.
- Girman, S. V., Sauvé, Y., & Lund, R. D. (1999). Receptive field properties of single neurons in rat primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, *82*, 301-311.
- Gonzalez, F., Perez, R., Acuna, C., Alonso, J. M., & Labandeira-Garcia, J. L. (1991). Contrast responses to bright slits of visual cells in the superior colliculus of the albino rat. *International Journal of Neuroscience*, *58*, 255-259.

- Gonzalez, L. M., Anderson, V. A., Wood, S. J., Mitchell, L. A., & Harvey, A. S. (2007). The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *48*, 124-132.
- Goodman, C. S., & Shatz, C. J. (1993). Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell*, *72* (suppl.), 77-98.
- Gorski, J. A., Zeiler, S. R., Tamowski, S., & Jones, K. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *Journal of Neuroscience*, *23*, 6856-6865.
- Grigonis, A. M., & Murphy, E. H. (1994). The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Developmental Brain Research*, *77*, 251-255.
- Gross-Glenn, K., Skottun, B. C., Glenn, W., Kushch, A., Lingua, R., Dunbar, M., Jallad, B., Lubs, H. A., Levin, B., Rabin, M., Parke, L. A., & Duara, R. (1995). Contrast sensitivity in dyslexia. *Visual Neuroscience*, *12*, 153-163.
- Grunewald, R. A., Farrow, T., Vaughan, P., Rittey, C. D., & Mundy, J. (2001). A magnetic resonance study of complicated early childhood convulsion. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *71*, 638-642.
- Haberny, K. A., Paule, M. G., Scallet, A. C., Sistare, F. D., Lester, D. S., Hanig, J. P., & Slikker, W. J. (2002). Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *Toxicological Sciences*, *68*, 9-17.
- Hale, P., Sefton, A. J., & Dreher, B. (1979). A correlation of receptive field properties with conduction velocity of cells in the rat's retino-geniculo-striate pathway. *Experimental Brain Research*, *35*, 425-442.
- Hall, S. E., & Mitchell, D. E. (1991). Grating acuity of cats measured with detection and discrimination tasks. *Behavioural Brain Research*, *44*, 1-9.
- Hammarrenger, B., Lepore, F., Lippé, S., Labrosse, M., Guillemot, J.-P., & Roy, M.-S. (2003). Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life. *Documenta Ophthalmologica*, *107*, 225-233.
- Hanganu, I. L., Ben-Ari, Y., & Khazipov, R. (2006). Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, *26*, 6728-6736.
- Hartmann, E. E., & Banks, M. S. (1992). Temporal contrast sensitivity in human infants. *Vision Research*, *32*, 1163-1168.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behaviour – a neuropsychological theory*. New York: John Wiley.

- Hendry, S. H., & Reid, R. C. (2000). The koniocellular pathway in primate vision. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 127-153.
- Herlenius, E., & Lagercrantz, H. (2001). Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Human Development*, 65, 21-37.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54, 369-376.
- Hestrin, S. (1992). Developmental regulation of NMDA receptor-mediated synaptic currents at a central synapse. *Nature*, 357, 686-689.
- Hirsh, J. C., Agassandian, C., Merchán-Pérez, A., Ben-Ari, Y., DeFelipe, J., Esclapez, M., & Bernard, C. (1999). Deficit of quantal release of GABA in experimental models of temporal lobe epilepsy. *Nature Neuroscience*, 2, 499-500.
- Ho, S. S., Kuzniecky, R. I., Gilliam, F., Faught, E., & Morawetz, R. (1998). Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology*, 50, 748-754.
- Holstein, G. R., Pasik, T., Pasik, P., & Hamori, J. (1985). Early postnatal development of the monkey visual system II. Elimination of retinogeniculate synapses. *Brain Research*, 352, 15-31.
- Horsburgh, G. M., & Sefton, A. J. (1986). The early development of the optic nerve and chiasm in embryonic rat. *Journal of Comparative Neurology*, 243, 547-560.
- Horwitz, G. D., & Newsome, W. T. (1999). Separate signals for target selection and movement specification in the superior colliculus. *Science*, 284, 1158-1161.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1961). Integrative action in the cat's lateral geniculate body. *Journal of Physiology (London)*, 155, 385-398.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *Journal of Physiology (London)*, 206, 419-436.
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in the monkey striate cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 278, 377-409.
- Huberman, A. D., Wang, G.-Y., Liets, L. C., Collins, O. A., Chapman, B., & Chalupa, L. M. (2003). Eye-specific retinogeniculate segregation independent of normal neuronal activity. *Science*, 300, 994-998.

- Innocenti, G. M. (1995). Exuberant development of connections, and its possible permissive role in cortical evolution. *Trends in Neuroscience*, *18*, 397-402.
- Innocenti, G. M., & Frost, D. O. (1979). Effects of visual experience on the maturation of the efferent system to the corpus callosum. *Nature*, *280*, 231-234.
- International League Against Epilepsy, C. o. E. a. P. (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*, *34*, 592-596.
- Ishikawa, T., Fujiwara, A., Takechi, K., Ago, J., Matsumoto, N., Rahman, A., & Kamei, C. (2008). Changes of visual evoked potential induced by lateral geniculate nucleus kindling in rats. *Epilepsy Research*, *79*, 146-150.
- Itaya, S. K., Fortin, S., & Molotchnikoff, S. (1995). Evolution of spontaneous activity in the developing rat superior colliculus. *Canadian Journal of Physiological Pharmacology* *73*, 1372-1377.
- Jackson, J. H. (1931). Selected writings of John Hughlings Jackson. London: Hodder & Stoughton.
- Jensen, F. E. (2009). Introduction. Epileptogenic cortical dysplasia: Emerging trends in diagnosis, treatment, and pathogenesis. *Epilepsia*, *50* (suppl. 9), 1-2.
- Jiang, B., Akaneya, Y., Ohshima, M., Ichisaka, S., Hata, Y., & Tsumoto, T. (2001). Brain-derived neurotrophic factor induces long-lasting potentiation of synaptic transmission in visual cortex in vivo in young rats, but not in the adult. *European Journal of Neuroscience*, *14*, 1219-1228.
- Johnston, M. V. (1996). Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia*, *37* (suppl. 1), S2-S9.
- Johnston, M. V. (2004). Clinical disorders of brain plasticity. *Brain & Development*, *26*, 73-80.
- Jung, C. G. (1964). Essai d'exploration de l'inconscient. Paris: Gonthier.
- Kant, E. (1787). Kritik der reinen Vernunft (Critique de la raison pure). Paris: Gallimard.
- Karande, S. (2007). Febrile seizures: a review for family physicians. *Indian Journal of Medical Sciences*, *61*, 161-172.
- Katz, L. C., & Callaway, E. M. (1992). Development of local circuits in mammalian visual cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *15*, 31-56.

- Katz, L. C., & Crowley, J. C. (2002). Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 34-42.
- Katz, L. C., & Shatz, C. J. (1996). Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science*, *274*, 1133-1138.
- Kennedy, H., Bullier, J., & Dehay, C. (1985). Cytochrome oxidase activity in the striate cortex and lateral geniculate nucleus of the newborn and adult macaque monkey. *Experimental Brain Research*, *61*, 204-209.
- Kéri, S., Benedek, G., & Janka, Z. (2007). Vernier threshold and the parallel visual pathways in bipolar disorders: a follow-up study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *31*, 86-91.
- Kéri, S., Kelemen, O., Janka, Z., & Benedek, G. (2005). Visual-perceptual dysfunctions are possible endophenotypes of schizophrenia: evidence from the psychophysical investigation of magnocellular and parvocellular pathways. *Neuropsychology*, *19*, 649-656.
- Khurgel, M., & Ivy, G. O. (1996). Astrocytes in kindling: relevance to epileptogenesis. *Epilepsy Research*, *26*, 163-175.
- Kimura, D. (1963). Right temporal lobe damage. *Archives of Neurology*, *8*, 48-55.
- King, A. J. (2004). The superior colliculus. *Current Biology*, *14*, 335-338.
- Kirkwood, A., Lee, H.-K., & Bear, M. (1995). Co-regulation of long-term potentiation and experience-dependent synaptic plasticity in visual cortex by age and experience. *Nature*, *375*, 328-331.
- Kleinschmidt, A., Bear, M. F., & Singer, W. (1987). Blockade of "NMDA" receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science*, *238*, 355-358.
- Kluger, G., & Kudernatsch, V. (2009). St. Valentine - patron saint of epilepsy: Illustrating the semiology of seizures over the course of six centuries. *Epilepsy & Behavior*, *14*, 219-225.
- Kolfen, W., Pehle, K., & Konig, S. (1998). Is the long-term outcome of children following febrile convulsions favorable? *Developmental Medicine & Child Neurology*, *40*, 667-671.
- Krauzlis, R. J., Liston, D., & Carello, C. D. (2004). Target selection and the superior colliculus: goals, choices and hypotheses. *Vision Research*, *44*, 1445-1451.

- Kriegstein, A. R., Owens, D. F., & Avoli, M. (1999). Ontogeny of channels, transmitters and epileptogenesis. *Advances in Neurology*, *79*, 145-159.
- Kuks, J. B. M., Cook, M. J., Fish, D. R., Stevens, J. M., & Shorvon, S. D. (1993). Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*, *342*, 1391-1394.
- Kuljis, R. O., & Rakic, P. (1990). Hypercolumns in primate visual cortex can develop in the absence of cues from photoreceptors. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, *87*, 5303-5306.
- Kushch, A., Gross-Glenn, K., Jallad, B., Lubs, H., Rabin, M., Feldman, E., & Duara, R. (1993). Temporal lobe surface area measurements on MRI in normal and dyslexic readers. *Neuropsychologia*, *31*, 811-821.
- Lauritzen, T. Z., & Miller, K. D. (2003). Different roles for simple-cell and complex-cell inhibition in V1. *Journal of Neuroscience*, *23*, 10201-10213.
- Lennie, P. (1980). Parallel visual pathways: a review. *Vision Research*, *20*, 561-594.
- Lennie, P., & Perry, V. H. (1981). Spatial contrast sensitivity of cells in the lateral geniculate nucleus of the rat. *Journal of Physiology (London)* *315*, 69-79.
- Liang, J., Takeuchi, H., Doi, Y., Kawanokuchi, J., Sonobe, Y., Jin, S., Yawata, I., Li, H., Yasuoka, S., Mizuno, T., & Suzumura, A. (2008). Excitatory amino acid transporter expression by astrocytes is neuroprotective against microglial excitotoxicity. *Brain Research*, *1210*, 11-19.
- Linden, R., & Perry, V. H. (1983). Massive retinotectal projection in rats. *Brain Research*, *272*, 145-149.
- Lindner, M. D., Plone, M. A., Schallert, D. F., & Emerich, D. F. (1997). Blind rats are not profoundly impaired in the reference memory Morris water maze and cannot be clearly discriminated from rats with cognitive deficits in the cued platform task. *Cognitive Brain Research*, *5*, 329-333.
- Lippé, S., Roy, M.-S., Arcand, C., Scantlebury, M. H., Carmant, L., & Lassonde, M. (2009). Altered EEG spectral activity and attentional behavioral deficits following prolonged febrile seizures: a pilot study. *Epileptic Disorders*, *11*, 10-19.
- Livingstone, M., & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science*, *240*, 740-749.
- Livingstone, M. S., Rosen, G. D., Drislane, F. W., & Galaburda, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental

- dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 88, 7943-7947.
- Lovegrove, W. J., Bowling, A., Badcock, D., & Blackwood, M. (1980). Specific reading disability: differences in contrast sensitivity as a function of spatial frequency. *Science*, 210, 439-440.
- Luhmann, H. J., & Prince, D. A. (1991). Postnatal maturation of the GABAergic system in rat neocortex. *Journal of Neurophysiology*, 65, 247-263.
- Lund, J. S., Lund, R. D., Hendrickson, A. E., Bunt, A. H., & Fuchs, A. F. (1975). The origin of efferent pathways from the primary visual cortex, area 17, of the macaque monkey as shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, 164, 287-303.
- Lund, R. D. (1966). The occipitotectal pathway of the rat. *Journal of Anatomy*, 100, 51-62.
- Lund, R. D., & Bunt, A. H. (1976). Prenatal development of central optic pathways in albino rats. *Journal of Comparative Neurology*, 165, 247-264.
- Maffei, L., Berardi, N., Domenici, L., Parisi, V., & Pizzorusso, T. (1992). Nerve growth factor (NGF) prevents the shift in ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *Journal of Neuroscience*, 12, 4651-4662.
- Maffei, L., & Fiorentini, A. (1973). The visual cortex as a spatial frequency analyser. *Vision Research*, 13, 1255-1267.
- Maffei, L., & Galli-Resta, L. (1990). Correlation in the discharges of neighboring rat retinal ganglion cells during prenatal life. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 87, 2861-2864.
- Martin, P. R., Sefton, A. J., & Dreher, B. (1983). The retinal location and fate of ganglion cells which project to the ipsilateral superior colliculus in neonatal albino and hooded rats. *Neuroscience Letters*, 41, 219-226.
- Mates, S. L., & Lund, J. S. (1983). Developmental changes in the relationship between type 2 synapses and spiny neurons in the monkey visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 221, 98-105.
- Mathern, G. W., Pretorius, J. K., Leite, J. P., Kornblum, H. I., Mendoza, D., Lozada, A., & al., e. (1998). Hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels and subunit immunoreactivity in human temporal lobe epilepsy patients and a rodent model of chronic mesial limbic epilepsy. *Epilepsy Research*, 32, 154-171.

- McAllister, A. K., Lo, D. C., & Katz, L. C. (1995). Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. *Neuron*, *4*, 791-803.
- McCleery, J. P., Allman, E., Carver, L. J., & Dobkins, K. R. (2007). Abnormal magnocellular pathway visual processing in infants at risk for autism. *Biological Psychiatry*, *62*, 1007-1014.
- McDonald, J. W., Garofalo, E. A., Hood, T., Sackellares, J. C., Gilman, S., McKeever, P. E., Troncoso, J. C., & Johnston, M. V. (1991). Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *29*, 529-541.
- Meissirel, C., Wikler, K. C., Chalupa, L. M., & Rakic, P. (1997). Early divergence of magnocellular and parvocellular functional subsystems in the embryonic primate visual system. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, *94*, 5900-5905.
- Meletti, S., Benuzzi, F., Rubboli, G., Cantalupo, G., Stanzani Maserati, M., Nichelli, P., & Tassinari, C. A. (2003). Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *60*, 426-431.
- Mizumori, S. J., Miya, D. Y., & Ward, K. E. (1994). Reversible inactivation of the lateral dorsal thalamus disrupts hippocampal place representation and impairs spatial learning. *Brain Research*, *644*, 168-174.
- Mody, I. (1999). Synaptic plasticity in kindling. *Advances in Neurology*, *79*, 631-643.
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, *11*, 47-60.
- Morrone, M. C., Burr, D. C., & Speed, H. D. (1987). Cross-orientation inhibition in cat is GABA mediated. *Experimental Brain Research*, *67*, 625-644.
- Moser, E. I., Kropff, E., & Moser, M.-B. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience*, *31*, 69-89.
- Movshon, J. A., Kiorpes, L., Hawken, M. J., & Cavanaugh, J. R. (2005). Functional maturation of the macaque's lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience*, *25*, 2712-2722.
- Movshon, J. A., Thompson, I. D., & Tolhurst, D. J. (1978). Spatial and temporal contrast sensitivity of neurons in areas 17 and 18 of the cat's visual cortex. *Journal of Physiology (London)*, *283*, 101-120.

- Mukherjee, A., & Mukherjee, A. (2002). Febrile convulsion - an overview. *Journal of the Indian Medical Association, 100*, 317-319, 326.
- Nassi, J. J., & Callaway, E. M. (2009). Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience, 10*, 360-372.
- Nelson, C. A., Collins, P. F., & Torres, F. (1991). P300 brain activity in seizure patients preceding temporal lobectomy. *Archives of Neurology, 48*, 141-147.
- Nelson, K. B., & Ellenberg, J. H. (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *New England Journal of Medicine, 295*, 1029-1033.
- Ni, S. Y. K., & Dreher, B. (1981). Morphology of the rat retinal ganglion cells projecting to the thalamus and midbrain. *Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society, 12*, 97P.
- Njiokiktjien, C., de Sonnevile, L., & Vaal, J. (1994). Callosal size in children with learning disabilities. *Behavioural Brain Research, 64*, 213-218.
- Nusser, Z., Hajos, N., Somogyi, P., & Mody, I. (1998). Increased number of synaptic GABAA receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses. *Nature, 395*, 172-177.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research, 34*, 171-175.
- O'Leary, D. D. M., Fawcett, J. W., & Cowan, W. M. (1986). Topographic targeting errors in the retinocollicular projection and their elimination by selective ganglion cell death. *Journal of Neuroscience, 6*, 3692-3705.
- Ojeda, & Urbanski. (1994). Puberty of the rat. In E. Knobil (ed.), *The physiology of reproduction*. (pp. 363-411). New York: Raven.
- Ono, K., Nakatsuma, K., & Baba, H. (1981). Changes of visually evoked potential during seizure development in kindled cats. *International Journal of Neuroscience, 12*, 53-59.
- Orrenius, S., McConkey, D., Belloma, G., & Nicoterm, P. (1989). Role of Ca²⁺ in toxic killing. *Trends in Pharmacological Sciences, 10*, 281-285.
- Otsubo, H., Ochi, A., Elliott, I., Chuang, S. H., TRutka, J. T., Jay, V., Aung, M., Sobel, D. F., & Snead, O. C. (2001). MEG predicts epileptic zone in lesional extrahippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases. *Epilepsia, 42*, 1523-1530.

- Ouardouz, M., Lema, P., Awad, P. N., DiCristo, G., & Carmant, L. (2010). N-methyl-D-aspartate, hyperpolarization-activated cation current (I_h) and gamma-aminobutyric acid conductances govern the risk of epileptogenesis following febrile seizures in rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, *31*, 1252-1260.
- Owens, D. F., Boyce, L. H., Davis, M. B., & Kriegstein, A. R. (1996). Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging. *Journal of Neuroscience*, *16*, 6414-6423.
- Parnavelas, J. G., Burne, R. A., & Lin, C. S. (1983). Distribution and morphology of functionally identified neurons in the visual cortex of the rat. *Brain Research*, *261*, 21-29.
- Paz-Villagran, V., Lenck-Santini, P.-P., Save, E., & Poucet, B. (2002). Properties of place cell firing after damage to the visual cortex. *European Journal of Neuroscience*, *16*, 771-776.
- Pernberg, J., Jirrmann, K.-U., & Eysel, U. T. (1998). Structure and dynamics of receptive fields in the visual cortex of the cat (area 18) and the influence of GABAergic inhibition. *European Journal of Neuroscience*, *10*, 3596-3606.
- Perry, V. H. (1979). The ganglion cell layer of the retina of the rat: a Golgi study. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *204*, 363-375.
- Perry, V. H., Henderson, Z., & Linden, R. (1983). Postnatal changes in retinal ganglion cell and optic axon populations in the pigmented rat. *Journal of Comparative Neurology*, *219*, 356-368.
- Pinter, R. B., & Harris, L. R. (1981). Temporal and spatial response characteristics of the cat superior colliculus. *Brain Research*, *207*, 73-94.
- Poucet, B., Lenck-Santini, P.-P., Paz-Villagran, V., & Save, E. (2003). Place cells, neocortex and spatial navigation: a short review. *Journal of Physiology (Paris)*, *97*, 537-546.
- Prévost, F., Costa, M., Carmant, L., Lepore, F., & Guillemot, J.-P. (2010). Effects of hyperthermic seizures on the developing primary visual cortex of the rat. *Neuroscience*, *171*, 1120-1130.
- Prévost, F., Lepore, F., & Guillemot, J.-P. (2007). Spatio-temporal receptive field properties of cells in the rat superior colliculus. *Brain Research*, *1142*, 80-91.

- Prévost, F., Lepore, F., & Guillemot, J.-P. (2010). Cortical development of the visual system of the rat. *Neuroreport*, *21*, 50-54.
- Prichard, J. R., Armacanqui, H. S., Benca, R. M., & Behan, M. (2007). Light-dependant retinal innervation of the rat superior colliculus. *The Anatomical Record*, *290*, 341-348.
- Prusky, G. T., Silver, B. D., Tschetter, W. W., Alam, N. M., & Douglas, R. M. (2008). Experience-dependant plasticity from eye opening enables lasting, visual cortex-dependant enhancement of motion vision. *Journal of Neuroscience*, *28*, 9817-9827.
- Prusky, G. T., West, P. W., & Douglas, R. M. (2000). Reduced visual acuity impairs place but not cued learning in the Morris water task. *Behavioural Brain Research*, *116*, 135-140.
- Quinlan, E. M., Philpot, B. D., Hugarir, R. L., & Bear, M. F. (1999). Rapid, experience-dependent expression of synaptic NMDA receptors in visual cortex in vivo. *Nature Neuroscience*, *2*, 352-357.
- Rakhade, S. N., & Jensen, F. E. (2009). Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, *5*, 380-391.
- Rakic, P. (1977). Genesis of the dorsal lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey : site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons. *Journal of Comparative Neurology*, *176*, 23-52.
- Rakic, P. (1981). Development of visual centers in the primate brain depends on binocular competition before birth. *Science*, *214*, 928-931.
- Rakic, P. (1990). Principles of neural cell migration. *Experientia*, *46*, 882-891.
- Rakic, P., & Lidow, M. S. (1995). Distribution and density of monoamine receptors in the primate visual cortex devoid of retinal input from early embryonic stages. *Journal of Neuroscience*, *15*, 2561-2574.
- Ramon y Cajal, S. (1899). *Histology of the nervous system of man and vertebrate*. Oxford: Oxford University Press.
- Ridder, W. H., Borsting, E., Cooper, M., McNeel, B., & Huang, E. (1997). Not all dyslexics are created equal. *Optometry and Vision Science*, *74*, 99-104.
- Rogawski, M. A. (2005). Astrocytes get in the act in epilepsy. *Nature Medicine*, *11*, 919-920.

- Rose, D., & Blakemore, C. (1974). The effects bicuculline on functions of inhibition in visual cortex. *Nature*, *249*, 375-377.
- Roskies, A. L., & O'Leary, D. D. (1994). Control of topographic retinal axon branching by inhibitory membrane-bound molecules. *Science*, *265*, 799-803.
- Rowe, M. H., & Cox, J. F. (1993). Spatial receptive-field structure of cat retinal W cells. *Visual Neuroscience*, *10*, 765-779.
- Rudy, J. W., Stadler-Morris, S., & Albert, P. (1987). Ontogeny of spatial navigation behaviors in the rat: Dissociation of "proximal-" and "distal-" cue-based behaviors. *Behavioral Neuroscience*, *101*, 62-73.
- Salinas-Navarro, M., Mayor-Torroglosa, S., Jiménez-Lopez, M., Avilés-Trigueros, M., Holmes, T. M., Lund, R. D., Villegas-Pérez, M. P., & Vidal-Sanz, M. (2009). A computerized analysis of the entire retinal ganglion cell population and its spatial distribution in adult rats. *Vision Research*, *49*, 115-126.
- Sanchez, R. M., & Jensen, F. E. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*, *42*, 577-585.
- Saul, A. B., & Humphrey, A. L. (1990). Spatial and temporal response properties of lagged and non-lagged cells in cat lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology* *64*, 206-224.
- Sauvé, Y., Girman, S. V., Wang, S., Keegan, D. J., & Lund, R. D. (2002). Preservation of visual responsiveness in the superior colliculus of RCS rats after retinal pigment epithelium cell transplantation. *Neuroscience*, *114*, 389-401.
- Save, E., Cressant, A., Thinus-Blanc, C., & Poucet, B. (1998). Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *Journal of Neuroscience*, *18*, 1818-1826.
- Scantlebury, M. H., Gibbs, S. A., Foadjo, B., Lema, P., Psarropoulou, C., & Carmant, L. (2005). Febrile seizures in the predisposed brain: a new model of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *58*, 41-49.
- Scantlebury, M. H., Ouellet, P. L., Psarropoulou, C., & Carmant, L. (2004). Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat. *Epilepsia*, *45*, 592-600.
- Schall, J. D., Perry, V. H., & Leventhal, A. G. (1987). Ganglion cell dendritic structure and retinal topography in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *257*, 160-165.
- Schiller, P. H., & Malpeli, J. G. (1977). Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, *40*, 428-445.

- Schneider, G. E. (1969). Two visual systems. *Science*, *163*, 895-902.
- Schulte-Körne, G., Bartling, J., Deimel, W., & Remschmidt, H. (2004). Motion-onset VEPs in dyslexia. Evidence for visual perceptual deficit. *Neuroreport*, *15*, 1075-1078.
- Sefton, A. J., Mackay-Sim, A., Baur, L. A., & Cottee, L. J. (1981). Cortical projections to visual centers in the rat: a HRP study. *Brain Research*, *215*, 1-13.
- Sefton, A. J., & Swinburn, M. (1964). Electrical activity of lateral geniculate nucleus and optic tract of the rat. *Vision Research*, *4*, 315-328.
- Sefton, J., & Dreher, B. (1985). Visual system. In G. Paxinos (ed.), *The rat nervous system*. (pp. 1082-1202). San Diego: Academic Press Inc.
- Shatz, C. J., & Stryker, M. P. (1978). Ocular dominance in layer IV of the cat's visual cortex and the effects of monocular deprivation. *Journal of Physiology (London)*, *281*, 267-283.
- Shatz, C. J., & Stryker, M. P. (1988). Prenatal tetrodotoxine infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents. *Science*, *242*, 87-89.
- Shiota, M., Koeda, T., & Takeshita, K. (2000). Cognitive and neurophysiological evaluation of Japanese dyslexia. *Brain & Development*, *22*, 421-426.
- Siminoff, R., Schwassmann, H. O., & Krüger, L. (1966). An electrophysiological study of the visual projection to the superior colliculus of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *127*, 435-444.
- Skottun, B. C. (1997). The magnocellular deficit theory of dyslexia. *Trends in Neuroscience*, *20*, 397-398.
- Skottun, B. C., DeValois, R. L., Grosol, D. H., Movshon, J. A., Albrecht, D. G., & Bonds, A. B. (1991). Classifying simple and complex cells on the basis of response modulation. *Vision Research*, *31*, 1079-1086.
- Sloviter, R. S. (1987). Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science*, *235*, 73-76.
- Sommer, W. (1880). Erkrankung des ammonshorns als aetiologisches moment der epilepsie. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *10*, 631-675.
- Spear, P. D., McCall, M. A., & Tumosa, N. (1989). W-and Y-cells in the C layers of the cat's lateral geniculate nucleus: normal properties and effects of monocular deprivation. *Journal of Neurophysiology*, *61*, 58-73.

- Sprague, J. M., & Meikle, T. H. J. (1965). The role of superior colliculus in visually guided behavior. *Experimental Neurology*, *11*, 115-146.
- Sretavan, D. W., Shatz, C. J., & Stryker, M. P. (1988). Modification of retinal ganglion cell axon morphology by prenatal infusion of tetrodotoxine. *Nature*, *336*, 468-471.
- Stein, B. E. (1981). Organization of the rodent superior colliculus: some comparisons with other mammals. *Behavioural Brain Research*, *3*, 175-188.
- Stein, J. (2001). The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia*, *7*, 12-36.
- Stone, J. (1983a). The visual streak. In J. Stone (ed.), *Parallel processing in the visual system*. (pp. 322). New York: Plenum Press.
- Stone, J. (1983b). On the understanding of visual psychophysics and behavior. In J. Stone (ed.), *Parallel processing in the visual system*. (pp. 353-373). New York: Plenum Press.
- Stone, J. (1983c). Classification of retinal ganglion cells. In J. Stone (ed.), *Parallel processing in the visual system*. (pp. 98-106). New York: Plenum Press.
- Stone, J., & Fukuda, Y. (1974). Properties of cat retinal ganglion cells: a comparison of W-cells with X- and Y-cells. *Journal of Neurophysiology*, *37*, 722-748.
- Stryker, M. P., & Strickland, S. L. (1984). Physiological segregation of ocular dominance columns depends on the pattern of afferent electrical activity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *25* (suppl.), S278.
- Sur, M., Humphrey, A. L., & Sherman, S. M. (1982). Monocular deprivation affects X- and Y-cell retinogeniculate terminations in cats. *Nature*, *300*, 183-185.
- Swann, J. W., Pierson, M. G., Smith, K. L., & Lee, C. L. (1999). Developmental neuroplasticity: roles in early life seizures and chronic epilepsy. *Advances in Neurology*, *79*, 203-216.
- Swanson, W. J., & Birch, E. E. (1990). Infant spatiotemporal vision: dependence of spatial contrast sensitivity on temporal frequency. *Vision Research*, *30*, 1033-1048.
- Szél, A., & Röhlich, P. (1992). Two cone types of rat retina detected by anti-visual pigment antibodies. *Experimental Eye Research*, *55*, 47-52.
- Tarkka, R., Paakko, E., Pyhtinen, J., Uhari, M., & Rantala, H. (2003). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology*, *60*, 215-218.

- Tessier-Lavigne, & Goodman. (1996). Molecular biology of axon guidance. *Science*, 274, 1123-1133.
- Thompson, S. M., & Robertson, R. T. (1987). Organization of subcortical pathways for sensory projections to the limbic cortex. II. Afferent projections to the thalamic lateral dorsal nucleus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 265, 189-202.
- Thong, I. G., & Dreher, B. (1986). The development of the corticotectal pathway in the albino rat. *Developmental Brain Research*, 25, 227-238.
- Tian, G.-F., Azmi, H., Takano, T., Xu, Q., Peng, W., Lin, J., Oberheim, N., Lou, N., Wang, X., Zielke, H. R., Kang, J., & Nedergaard, M. (2005). An astrocytic basis of epilepsy. *Nature Medicine*, 11, 973-981.
- Trinka, E., Unterrainer, J., Haberlandt, E., Luef, G., Unterberger, I., Niedermüller, U., Haffner, B., & Bauer, G. (2002). Childhood febrile convulsions - which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Research*, 50, 283-292.
- Turkdogan, D., Us, O., & Akyuz, G. (2003). Visual and auditory event related potentials in epileptic children: a comparison with normal and abnormal MRI findings. *Brain & Development*, 25, 396-400.
- van Groen, T., & Wyss, J. M. (1992). Projections from the laterodorsal nucleus of the thalamus to the limbic and visual cortices in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 324, 427-448.
- van Landingham, K. E., Heinz, E. R., Cavazos, J. E., & Lewis, D. V. (1998). Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Annals of Neurology*, 43, 413-416.
- Vanasse, C. M., Béland, R., Jambaqué, I., Lavoie, K., & Lassonde, M. (2003). Impact of temporal lobe epilepsy on phonological processing and reading: a case study of identical twins. *Neurocase*, 9, 515-522.
- Vannucci, M. (2007). Visual memory deficits in temporal lobe epilepsy: Toward a multifactorial approach. *Clinical Electroencephalography and Neuroscience*, 38, 18-24.
- Vannucci, M., Dietl, T., Pezer, N., Viggiano, M. P., Helmstaedter, C., Schaller, C., Elger, C. E., & Grunwald, T. (2003). Hippocampal function and visual object processing in temporal lobe epilepsy. *Neuroreport*, 14, 1489-1492.
- Verity, C. M., & Golding, J. (1991). Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *British Medical Journal*, 303, 1373-1376.

- Verity, C. M., Greenwood, R., & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *New England Journal of Medicine*, *338*, 1723-1728.
- Verleger, R., Lefebvre, C., Wieschemeyer, R., & Kompf, D. (1997). Event-related potentials suggest slowing of brain processes in generalized epilepsy and alterations of visual processing in patients with partial seizures. *Cognitive Brain Research*, *5*, 205-219.
- Vidyasagar, T. R., & Mueller, A. (1994). Function of GABA-A inhibition in specifying spatial frequency and orientation selectivities in cat striate cortex. *Experimental Brain Research*, *98*, 31-38.
- Volgushev, M., Xing, P., Vidyasagar, T. R., & Creutzfeld, O. D. (1993). Excitation and inhibition in cortical orientation selectivity revealed by whole cell recordings in vivo. *Visual Neuroscience*, *10*, 1151-1155.
- Waleszczyk, W. J., Nagy, A., Wypych, M., Berényi, A., Paroczy, Z., Eordegh, G., Ghazaryan, A., & Benedek, G. (2007). Spectral receptive field properties of neurons in the feline superior colliculus. *Experimental Brain Research*, *181*, 87-98.
- Waleszczyk, W. J., Wang, C., Benedek, G., Burke, W., & Dreher, B. (2004). Motion sensitivity in cat's superior colliculus: contribution of different visual processing channels to response properties of collicular neurons. *Acta Neurobiologiae Experimentalis (Wars)*, *64*, 209-228.
- Warton, S. S., & McCart, R. (1989). Synaptogenesis in the stratum griseum superficiale of the rat superior colliculus. *Synapse*, *3*, 136-148.
- Watson, J. B. (1913). Psychology as the behaviorist views it. *Psychological Review*, *20*, 158-177.
- Weldon, D. A., Patterson, C. A., Colligan, E. A., Nemeth, C. L., & Rizio, A. A. (2008). Single unit activity in the rat superior colliculus during reward magnitude task performance. *Behavioral Neuroscience*, *122*, 183-190.
- Wells, E., Bernstein, G. M., Scott, B. W., Bennett, P. J., & Mendelsen, J. R. (2001). Critical flicker frequency responses in visual cortex. *Experimental Brain Research*, *139*, 106-110.
- Wiesenfeld, Z., & Kornel, E. E. (1975). Receptive fields of single cells in the visual cortex of the hooded rat. *Brain Research*, *94*, 401-412.
- Williams, R. W., & Rakic, P. (1988). Elimination of neurons from the rhesus monkey's lateral geniculate nucleus during development. *Journal of Comparative Neurology*, *272*, 424-436.

- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, *261*, 1055-1058.
- Wright, C. M., & Conlon, E. G. (2009). Auditory and visual processing in children with dyslexia. *Developmental Neuropsychology*, *34*, 330-355.
- Wuarin, J. P., & Dudek, F. E. (2001). Excitatory synaptic input to granule cells increases with time after kainate treatment. *Journal of Neurophysiology*, *85*, 1067-1077.
- Zhang, B., Smith III, E. L., & Chino, Y. M. (2008). Postnatal development of onset transient responses in macaque V1 and V2 neurons. *Journal of Neurophysiology*, *100*, 1476-1487.
- Zhao, J.-P., Phillips, M. A., & Constantine-Paton, M. (2006). Long-term potentiation in the juvenile superior colliculus requires simultaneous activation of NMDA receptors and L-type Ca²⁺ channels and reflects addition of newly functional synapses. *Journal of Neuroscience*, *26*, 12647-12655.
- Zufferey, P. D., Jin, F., Nakamura, H., Tettoni, L., & Innocenti, G. M. (1999). The role of pattern vision in the development of cortico-cortical connections. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 2669-2688.

