

L'ACTIVITÉ ÉMISSIVE DES MOTONEURONES

PAR

R. GRANIT

Extrait des
ACTUALITÉS NEUROPHYSIOLOGIQUES

Huitième série

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN PARIS-VI^e

=====
1968
=====

L'ACTIVITÉ ÉMISSIVE DES MOTONEURONES

PAR

R. GRANIT

Quand on considère les problèmes du contrôle moteur, nous arrivons toujours finalement, soit à l'émission à fréquence variée du motoneurone, soit à l'inhibition de cette émission, et ceci simplement parce qu'elle est le message destiné au muscle et que les muscles ne tiennent pas compte des variations sous-liminales de l'excitabilité. L'activité émissive est donc un processus important à étudier et ne doit pas être traitée en quantité négligeable. Ainsi, chaque spike est généralement suivi par une post-hyperpolarisation, quelquefois aussi par une dépolarisation retardée et l'émission afférente peut forcer une cellule qui se trouve en état d'inactivation (Granit et Phillips, 1956), ou elle peut préférentiellement engager l'une ou l'autre portion de la cellule, ainsi qu'on le voit dans l'hippocampe où existe une nette séparation entre les synapses somatiques et dendritiques (voir aussi von Euler, Green et Ricci, 1958; Andersen et Lømo, 1966; Purpura, McMurthy, Leonard et Malliani, 1966). Depuis quelque temps nous avons mis en route à l'Institut Nobel, un programme de recherches sur les aspects quantitatifs de l'émission des motoneurones et sur l'utilisation de la fréquence des spikes comme index de l'excitabilité en le comparant avec un test monosynaptique. La plupart de ces travaux ont été intracellulaires. Nous croyons que nous avons été récompensés par ces coups d'œil jetés sur l'intimité des mécanismes du contrôle neural, mécanismes qui ne nous auraient pas été révélés par l'emploi de méthodes basées sur l'activité sous-liminaire, telles que l'étude des potentiels post-synaptiques seuls, ou celle des réponses monosynaptiques dans lesquelles l'excitabilité se trouve évaluée par le nombre des motoneurones activés. Mon intention est de rappeler ici brièvement quelques aspects de ce travail.

Nous avons été favorisés par le fait que nous avons pu au commencement de nos expériences, travailler avec des motoneurones de Rat, en raison d'un manque temporaire de Chats. Le facteur favorable tient au fait que la stimulation antidromique des motoneurones du Rat déclenche un spike après lequel la post-polarisation est faible (Bradley et Somjen,

1961), ou même absente, tandis que la dépolarisation retardée est importante (Granit, Kernell et Smith, 1963 *b*). D'autre part la cellule n'est pas plus tôt dépolarisée à la pointe de l'électrode intracellulaire afin d'atteindre le niveau d'émission, qu'une hyperpolarisation se produit comme il est montré dans la figure 1. Le fait intéressant, en ce qui concerne la dépolarisation retardée, est que les dérives du potentiel de membrane par stimulation synaptique, peuvent avoir des effets profonds sur celui-ci, effets qui ne suivent pas la règle d'après laquelle la dépolarisation devrait le diminuer et l'hyperpolarisation l'accroître (Kernell, 1964). Cette règle est néanmoins suivie quand les dépolarisations retardées de spikes antidromiques uniques sont étudiées pendant que l'on fait varier le potentiel de membrane au moyen de courants injectés par la pointe de la microélectrode (Granit *et al.*, 1963 *b*). Notre conclusion est que la dépolarisation retardée est le signe d'une invasion des dendrites; les résultats obtenus par Kernell confirment cette notion, et suivant ses propres termes : « les importants facteurs responsables de la dépolarisation retardée sont localisés aux dendrites ».

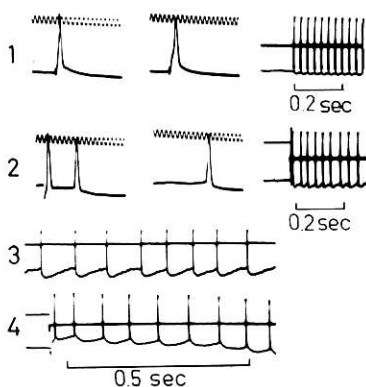


FIG. 1. — Motoneurones de Rat (1-3) et de Chat (4).

Le temps est en msec, à moins que d'autres valeurs soient indiquées. La stimulation est pratiquée intracellulairement par micro-électrode en 2 et 4. En 1 et 2, un même spike d'un voltage de 75 mV est stimulé antidromiquement de façon unique en 1, et répétitivement par passage d'un courant de 11,4 nA en 2. On notera l'accroissement graduel de la post-hyperpolarisation. En 3, stimulation de motoneurone de Rat par passage d'un courant maintenu à la valeur de 2,0 nA, hauteur du spike 92 mV; 4, motoneurone de Chat de 54 mV dont la décharge se déclenche pour 8,4 nA. On notera l'émission caractéristique avec post-hyperpolarisation. (GRANIT, KERNELL et SMITH, 1963 *b*.)

Comment devrions-nous interpréter le fait suivant lequel l'émission de la cellule provoquée par l'introduction de courants d'intensité modérée par une électrode interne est toujours un mode d'émission caractérisé par une large hyperpolarisation ? Notre réponse à cette question a été qu'il s'agit d'un courant se propageant à une large portion de l'arbre dendritique et que celle-ci est incluse dans la zone de décharge. Sans cette contribution des dendrites au mécanisme de décharge, la cellule serait incapable de produire l'importante hyperpolarisation par laquelle le potentiel de membrane est totalement ou partiellement restauré entre les spikes. La post-hyperpolarisation est ainsi un signe de ce que Eccles (1957) a appelé l'activité SD. S'il y avait une dépolarisation retardée ultérieure dans la cellule dépolarisée du fait de l'invasion des branches distales, ce phénomène ne pourrait pas être enregistré par une microélectrode somatique. Je ferai usage de cette hypothèse ci-dessous.

Notre étape suivante a été de mesurer la fréquence des influx en fonction du courant injecté (Granit, Kernell et Shortess, 1963 *a*) et, comme nous l'attendions, d'après des tentatives antérieures mais moins systématiques dans la même direction (Barron et Matthews, 1938; Frank et Fuortes, communications personnelles), cette relation s'est montrée linéaire. Kernell (1965 *a*) continuant ce travail avec les motoneurones du Chat qui sont de plus grande dimension a fait un important pas en avant quand il a montré que toutes les fois où des courants assez intenses peuvent être appliqués à travers la pointe de la microélectrode, tout en maintenant l'émission du motoneurone, la courbe qui relie la fréquence des influx à l'intensité du courant a une pente plus raide comme on le voit dans la figure 2; et il a montré qu'il était possible de représenter cette relation par une deuxième droite. Il a introduit les termes de « primaire » et de « secondaire » pour les deux droites respectivement de plus faible et de plus forte pente.

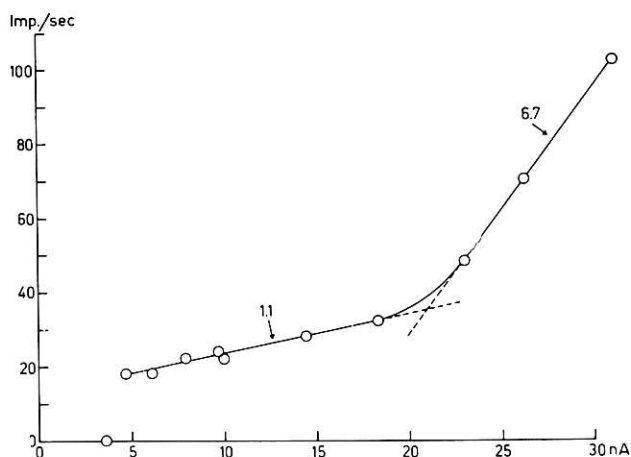


FIG. 2. — Motoneurone de Chat dont le voltage du spike est de 63 mV au potentiel de membrane de repos.

Décharge stabilisée dont la fréquence est représentée par rapport à l'intensité de courant injecté par nA. On notera la différenciation entre les fréquences du premier et du second mode par les constantes de pente, qui sont respectivement de 1,1 et 6,7 influx/sec/nA. (KERNELL, 1965 *a*.)

Ces données seront utilisées dans la suite de cet article lorsque nous en serons à discuter les effets d'excitation et d'inhibition synaptique ajouté aux fréquences d'émission de base données par les points se trouvant sur ces courbes.

Nous commencerons avec le premier mode d'émission et nous étudierons le motoneurone en le considérant comme une machine à additionner, ceci signifiant qu'un stimulus synaptique constant de signe « plus » ou « moins » est superposé aux valeurs d'émission correspondant au premier ordre de valeur afin de voir si la courbe est déplacée vers le bas ou

vers le haut d'une quantité constante (Granit, Kernell et Lamarre, 1966 a). Nous avons fait une première étude de ce problème (Granit et Renkin, 1961) en mesurant l'émission des motoneurones se rendant aux extenseurs de la cheville lorsqu'ils fonctionnent de façon réflexe à différentes fréquences sous l'effet de la stimulation des nerfs afférents, et en leur ajoutant une inhibition récurrente constante. Le résultat a été que l'inhibition constante soustrayait un nombre constant d'influx, nombre indépendant de la fréquence avec laquelle se produisait le fonctionnement réflexe. Ce travail a été fait uniquement par voie extracellulaire. Des expériences nouvelles ont été faites par voie intracellulaire, en employant une grande variété de stimuli synaptiques constants : (1) étirement d'un muscle (toujours les extenseurs de la cheville), (2) contraction de ce muscle par stimulation du bout périphérique de la racine ventrale sectionnée et (3) tétanos de haute fréquence appliqué au nerf afférent. Il est évident que la variété des stimuli employés signifie que dans quelques cas, si ce n'est la majorité, il y avait utilisation d'un mélange d'influx excitateurs et inhibiteurs, souvent polysynaptiques. Ce qui était enregistré était l'effet d'une pression de dépolarisation nette de grandeur constante.

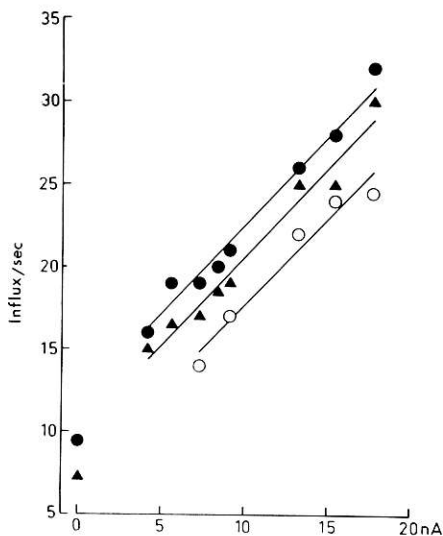


FIG. 4. — Motoneurone d'un extenseur de la cheville (Chat) dont le spike est de 65 mV.

La courbe inférieure : ronds vides, correspond au contrôle et montre la relation entre la fréquence de décharge stable et l'intensité de courant mesurée avant la mise en jeu de l'étirement du groupe gastrocnémien soléaire. Les ronds pleins montrent l'effet additif de l'étirement venant s'ajouter au courant transmembranaire pendant la phase de lente traction du muscle; les triangles : *idem*, mais pendant maintien de l'étirement. Les constantes de pente dans les deux cas sont de 1,07 et 1,8 influx/sec/nA respectivement. Elle est de 1,05 influx/sec/nA pour le contrôle.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 a.)

Très souvent les stimuli utilisés étaient sous-liminaires et la figure 3 montre l'effet d'un étirement et d'un tétanos quand leur effet s'ajoutait à l'émission produite par le courant injecté. Avec l'extension il est facile de tirer sur le muscle avec une vitesse telle que l'on peut séparer un composant phasique mesurable d'un composant statique de potentiel dépolarisant, comme il est montré par les flèches dans la figure 3. La figure 4 montre l'augmentation des fréquences qui viennent s'ajouter du fait des décharges phasique et tonique à l'émission de base. On voit clairement que ces trois droites sont parallèles.

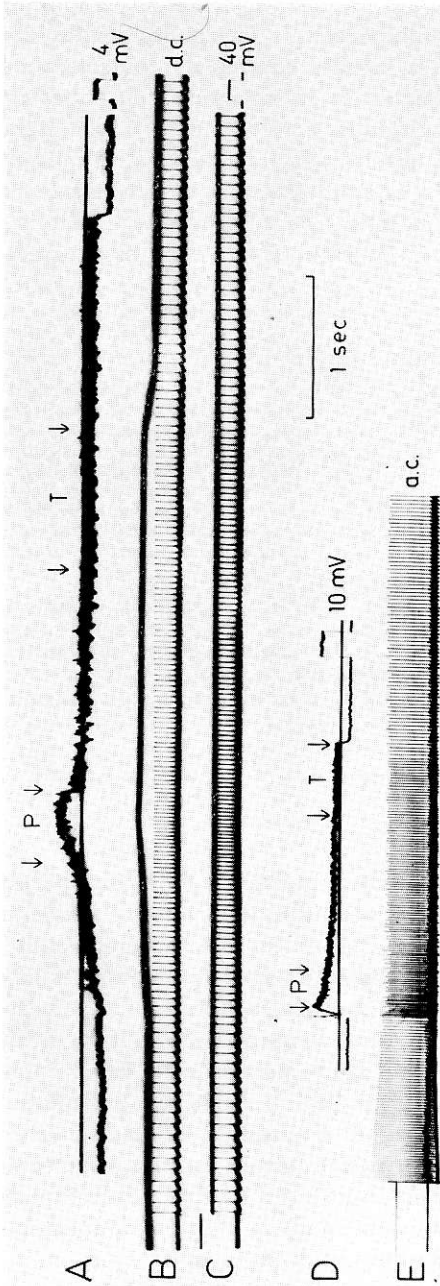


FIG. 3. — Enregistrements des potentiels post-synaptiques et des décharges répétitives engendrés dans deux motoneurons différents par passage d'un courant intracellulaire (électrode remplie avec du citrate de potassium 2M) dans deux chats anesthésiés par anémie cérébrale. A-C motoneurone innervant le groupe soléaire gastrocnémien d'un voltage de spike de 78 mV. En A, potentiel post-synaptique exciteur produit par un étirement de 10 mm du muscle gastrocnémien soléaire. B et C sont enregistrés simultanément. La décharge répétitive engendrée par un courant transmembranaire dépolarisant de 14 nA (indiquée par la déflexion vers le bas de la trace supérieure en C). Étirement du groupe musculaire gastrocnémien-soléaire montré par l'enregistrement myographique dans la trace supérieure de B et commençant 1,5 sec après la mise en jeu de la stimulation transmembranaire. A illustre la valeur des composants de potentiels phasique et tonique du stimulus synaptique test (représenté par les lettres P et T respectivement). Deux valeurs avec facilitation sont ainsi obtenues, l'une se rapportant à l'accroissement de la fréquence des influx, lors de la phase tonique, l'autre à l'état semi-stationnaire d'émission représenté entre les deux flèches. D et E sont des motoneurones innervant le groupe des fléchisseurs postérieurs de la cuisse et dont le voltage du spike est de 84 mV. Dans ce cas, l'effet synaptique est provoqué par la stimulation à fréquence élevée de l'extrémité du bout central du nerf sectionné du groupe des fléchisseurs. D, potentiel post-synaptique exciteur produit par stimulation du nerf seul. En E, la cellule est amenée à fonctionner répétitivement par un courant transmembranaire de 43 nA (déflexion vers le bas de la trace supérieure) et, après 1 sec environ, on ajoute le stimulus synaptique test. On voit ici, que l'on obtient deux valeurs facilitées de la fréquence des spikes : l'une phasique, l'autre tonique (P et T entre les flèches).

(GRANT, KERNELL et LAMARRE, 1966 a.)

Plutôt que de présenter un grand nombre d'expériences isolées je rassemblerai toutes les expériences sur l'excitation en un unique graphique comprenant trente de celles-ci. Le principe en est que si les pentes des courbes additionnées sont identiques à celles des courbes de contrôle obtenues au moyen des seuls courants injectés, les 2 séries de constantes de pente représentées l'une par rapport à l'autre correspondent à une ligne droite de pente 1. La figure 5. montre que les valeurs obtenues se rangent entre $0,96 \pm 0,11$ ($S_{y,x}$) donc sont tout à fait satisfaisantes si l'on considère les difficultés rencontrées dans des expériences de ce type. Les constantes individuelles de pente sont établies par la méthode des moindres carrés.

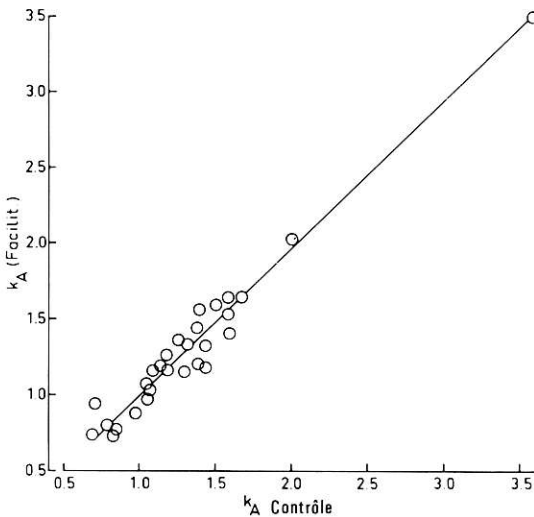


FIG. 5. — Graphe représentant les constantes de pente des courbes facilitées (en ordonnée) en fonction des constantes de pente des courbes de contrôle (abscisse), pour les 28 expériences dans lesquelles des droites étaient obtenues.

Le coefficient de régression est de 0,96 ($S_{y,x} = \pm 0,11$) et le coefficient de corrélation linéaire $r = 0,974$.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 a.)

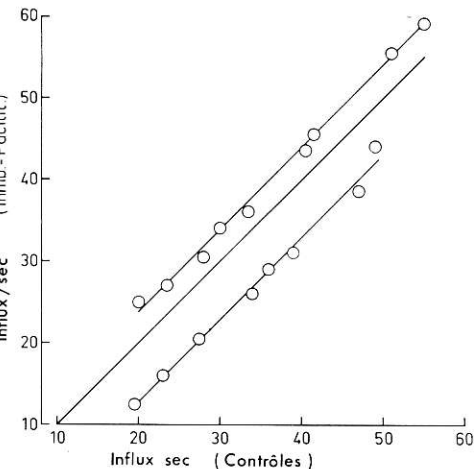
La figure 6 présente une expérience dans laquelle un motoneurone est demeuré pendant 3 heures à un niveau de potentiel de membrane stable si bien que l'excitation et l'inhibition ont pu être testées sur la même cellule. Dans ce graphique nous avons figuré les excitations qui ont été ajoutées aux valeurs de contrôle, ainsi que les inhibitions soustraites à ces mêmes valeurs. Ceci est la représentation utilisée par Granit et Renkin (1961). S'il n'y avait ni excitation ni inhibition, le résultat serait figuré par la droite représentée entre les deux autres et faisant un angle de 45° . Les valeurs « excitées » seraient au-dessus, les valeurs « inhibées » au-dessous et les courbes devraient être parallèles, comme il en est en effet dans la figure 6. Leur coefficient de régression était respectivement de 1,02 et 1,01. Les courbes pour l'excitation et l'inhibition, représentées comme dans la figure 4, donnent 1,7 influx/sec/nA pour l'excitation, et 1,8 influx/sec/nA pour l'inhibition.

Résumons maintenant les résultats de l'inhibition dans un graphique similaire à celui utilisé pour l'excitation dans la figure 5. Il y a eu 17 expériences significatives. Dans la figure 7, les constantes de pente des courbes

« inhibées » sont figurées par rapport au contrôle. Le coefficient de régression est de $1,6 + 0,09$ contre $0,96$ pour l'excitation comme représenté dans la figure 5.

FIG. 6. — Chat anesthésié au pentobarbitone.

Motoneurone innervant le groupe des fléchisseurs postérieurs de la cuisse et dont le spike est de 75 mV (électrode au citrate de potassium $2M$). Ce neurone a été étudié pendant plus de 3 heures et fournissait des valeurs précises, tant pour l'excitation (par tétanos du nerf des fléchisseurs) que pour l'inhibition (par tétanos du nerf péronier profond). Dans ce graphique, les valeurs correspondant à l'inhibition et à la facilitation sont figurées en fonction de leur propre valeur correspondante de contrôle. La courbe correspondant à l'état « inhibé » est au-dessous et la courbe correspondant à l'état « facilité » au-dessus de la droite à 45° (pour $E=0$ et $I=0$) tracée à titre de comparaison. La parfaite sommation algébrique, tant pour l'excitation, que pour l'inhibition, pour le même motoneurone ressort des coefficients de régression de deux courbes qui sont de $1,02$ (excitation) et de $1,01$ (inhibition). La différence dans la fréquence des influx est de $+ 3,7$ influx/sec pour l'excitation et $-7,3$ influx/sec pour l'inhibition.



(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 a.)

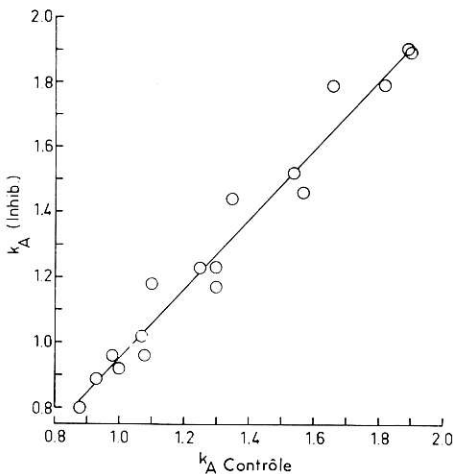


FIG. 7. — Graphe représentant les constantes de pente des courbes de valeurs « inhibées » (en ordonnée) en fonction des constantes de pente des courbes de « contrôle » (en abscisse) pour 17 expériences.

Le coefficient de régression est de $1,06$ ($S_{y,x}=0,09$) et le coefficient de corrélation linéaire $r=0,982$. La constante de pente d'une expérience d'inhibition était négligée car elle n'était établie que sur deux lectures seulement.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 a.)

Quelques autres graphiques peuvent avoir un certain intérêt. Ainsi la moyenne de constante de pente de toutes les expériences d'excitation étaient de $1,31 \pm 0,51$ influx/sec/nA et celles pour l'inhibition de $1,30 \pm 0,46$ influx/sec/nA. La valeur des fréquences ajoutées était de $2,0$ à $56,2$ influx/sec, la

moyenne de 13,6 pour l'excitation, et de $-2,8$ à $-21,8$ avec une moyenne de $-8,4$ pour l'inhibition. Ainsi le motoneurone dans son mode de fonctionnement primaire se comporte comme une très bonne machine à additionner, probablement meilleure qu'il ne ressort de ces expériences.

Souvenons-nous maintenant que l'émission dans les valeurs du premier mode est l'émission avec post-hyperpolarisation tendant à restaurer le potentiel de membrane à sa valeur originelle et il paraît raisonnable de ne pas s'attendre à voir s'élever un potentiel résiduel entre les spikes d'une décharge. Les résultats signifient que les synapses, la plupart de celles-ci étant sur les dendrites, peuvent être considérées comme des petites batteries en parallèle fournissant du courant à la zone d'émission qu'elles ont en commun. Ceci est d'un intérêt considérable du fait que l'on aurait pu s'attendre à ce que les synapses sous-jacentes se conduisent comme des shunts modifiant la pente de la courbe.

Dans la cellule excentrique des ommatidies de l'œil de *Limule*, la lumière ajoutée à la stimulation par courants transmembranaires réduirait la pente de la courbe reliant la fréquence des influx à l'intensité du courant (Fuortes, 1959; Rushton, 1959) et le même résultat a été obtenu quand dans le récepteur à l'étirement des crustacés, une traction est ajoutée à l'émission produite par du courant appliqué par l'intermédiaire de la pointe de la microélectrode (Terzuolo et Washizu, 1962). Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus avec le motoneurone on se rend compte que celui-ci est une machine à additionner plus perfectionnée. Maintenant quand le test est fait en utilisant le potentiel monosynaptique intracellulaire on met en évidence le fait que cette réponse peut être diminuée par un shunt monosynaptique (Granit, Kellerth et Williams, 1964; Terzuolo et Llinás, 1966). Même si nous ne comprenons pas pourquoi le motoneurone est une machine à additionner aussi parfaite en dépit des shunts produits par les flux causés par les actions synaptiques sur les dendrites, nous devons accepter ce fait en lui-même et conclure que la fréquence d'émission est un index plus valable de l'excitabilité que le potentiel post-synaptique exciteur. Pour ce dernier cas, on peut discuter pour savoir ce que l'on doit attendre quand le potentiel post-synaptique exciteur est diminué; avec la fréquence d'émission comme index d'excitabilité, l'expérimentateur est dans la même situation que le muscle auquel la décharge est destinée; tous les deux savent ce que le message signifie.

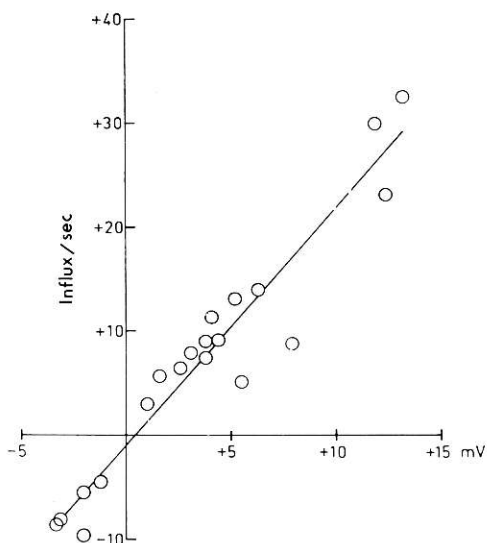
Il est d'un intérêt considérable de déterminer la sensibilité de la méthode de mesure de l'excitabilité par la valeur de la fréquence d'émission. Revenons à la figure 3, il est clair que dans le cas où les changements sous-liminaires du potentiel dépolarisant utilisé comme stimulus constant sont connus, il est également possible d'obtenir une indication sûre, sur le nombre d'influx par seconde que ce potentiel produit dans un motoneurone en fonctionnement. En combinant de telles estimations à partir de motoneurones stimulés sous-limairement on a obtenu le graphique de la figure 8. On doit avoir présent à l'esprit que de telles expériences ne peuvent être

effectuées qu'avec des motoneurones de grande dimension, ce qui est indiqué aussi par le fait que ceux utilisés dans le graphique ont une durée moyenne de post-hyperpolarisation de 63 msec, en accord avec les résultats obtenus par Eccles, Eccles et Lundberg (1958) et Kernell (1965 *b*), fait qui caractérise les motoneurones de grande taille. Du fait de l'homogénéité du matériel, les résultats pouvaient se ranger sur une droite dont la pente fournit la réponse à notre question. Elle est de 2,28 influx/sec/mV. Dans de bonnes expériences on pouvait mesurer la fréquence des spikes à 1 influx/sec près, ce qui signifie une sensibilité de l'ordre de 0,4 mV en termes de potentiel dépolarisant. J'ai quelques doutes quant à savoir si une autre méthode pourrait évaluer les changements d'excitabilité des motoneurones avec une pareille sensibilité.

FIG. 8. — Graphe dans lequel les valeurs stables de croissance ou de diminution de la fréquence des influx (en ordonnée) sont représentées en fonction de la quantité correspondante de potentiel post-synaptique requise pour l'obtenir (en abscisse).

La constante de pente est de 2,28 influx/sec 1 mV.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 *a*.)



Si nous passons maintenant à l'étude du second mode d'émission, la première question qui se pose concerne la cause du soudain accroissement de pente. Nous commencerons par considérer principalement ce qui peut être directement observé et mesuré pour arriver à quelques notions théoriques à la fin de cet article. Le travail de Kernell (1965 *a*, 1966) montrait (1) que le point d'inflexion séparant les fréquences primaires et secondaires ne dépend pas de l'intensité du courant en tant que tel, mais bien de la fréquence d'émission atteinte à ce moment et (2) que le mécanisme de post-hyperpolarisation était perturbé dans cette phase. La preuve de cette première conclusion provenait du fait que quand les motoneurones sont stimulés par un courant injecté ils commencent à émettre à fréquence élevée, après quoi l'adaptation commence, et la fréquence se stabilise graduellement à une valeur plus basse. La figure 9 montre que le point d'inflexion des courbes qui, naturellement, varie quelque peu parce qu'il est

un point d'intersection de deux valeurs approchées, demeure néanmoins le même en ce qui concerne la fréquence d'émission quand il est déterminé longtemps après le départ de la stimulation. Il a été, de ce fait, nécessaire d'utiliser des courants croissants plus forts, pour pouvoir atteindre les

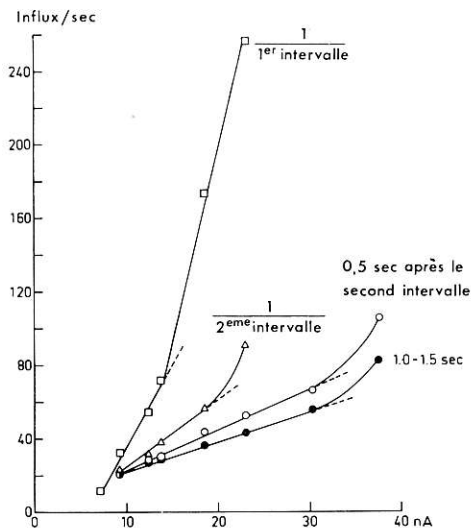


Fig. 9. — Motoneurone de Chat dont le spike est de 55 mV au potentiel de membrane de repos.

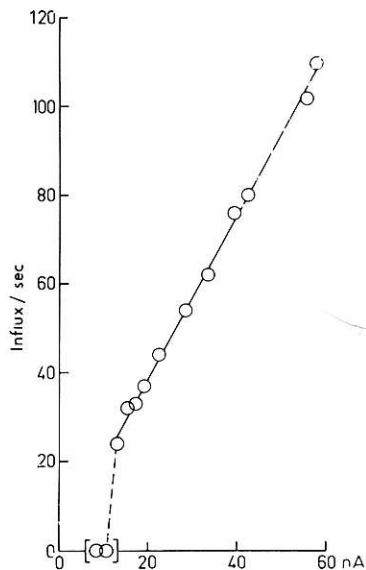
La fréquence des influx est représentée en fonction de l'intensité que prend le courant transmembranaire aux différents moments après mise en route de la stimulation indiqués au-dessus des courbes. Les pentes dans le mode de fonctionnement primaire sont de 9,0, 3,6, 2,2 et 1,6 influx/sec/nA respectivement.

(KERNELL, 1965 a.)

Fig. 10. — Chat décérébré.

Motoneurone innervant le groupe des fléchisseurs postérieurs et dont le spike est de 85 mV. La courbe montre la relation entre la fréquence de décharge stable (mesurée pendant les premières 0,5 sec) maintenue par stimulation transmembranaire appliquée par la microélectrode et la valeur de cette stimulation. Cette cellule fonctionne répétitivement suivant le mode « primaire » à raison de 22 influx/sec (fréquence minimum d'émission) jusqu'à sensiblement un peu moins de 110 influx/sec. La pente de la droite (obtenue par la méthode des moindres carrés) est de 1,84 influx/sec⁻¹ nA⁻¹. La précision du seuil de rhythmicité est indiquée par les deux valeurs d'ordonnée 0.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 a.)



valeurs du deuxième mode après que l'adaptation ait eu lieu. D'une cellule à l'autre la vitesse d'émission au point d'inflexion varie largement. Dans le matériel employé par Granit, Kernell et Lamarre (1966 b) les valeurs de

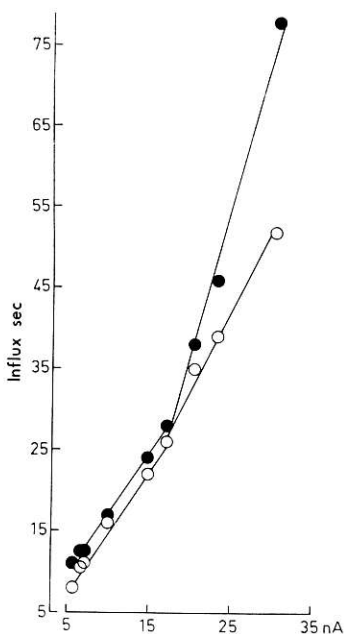
40 à 50 influx/sec étaient communes, celles basses autour de 30 influx/sec sont rares, et les valeurs supérieures encore plus rares, comme on le voit dans la courbe de la figure 10. Une explication de cette variabilité, qui ne sera peut-être pas la seule possible, sera donnée ci-dessous.

Quand on ajoute des stimuli synaptiques constants à un motoneurone émettant dans les valeurs du second mode, les résultats sont quelquefois compliqués par un blocage dû à l'électrode, mais le résultat typique quand aucun signe de blocage ne se produit, est celui montré par la figure 11,

Fig. 11. — Chat anesthésié par un mélange pentobarbitone-chloralose.

Motoneurone au spike de 62 mV innervant le groupe des fléchisseurs postérieurs de la cuisse et facilité par une contraction tétanique stable du groupe musculaire gastrocnémien-soléaire, provoquée par la stimulation du bout périphérique sectionné de la racine ventrale. Dans le mode de fonctionnement primaire les constantes de pente de contrôle et de la courbe « facilitée » sont respectivement de 1,51 et 1,59 influx/sec/nA, et dans le mode secondaire les valeurs sont de 3,79 et 1,90.

(GRANIT, KERNEL et LAMARRE, 1966 b.)



dans laquelle l'effet synaptique excitateur place la courbe dans la zone de second mode, si bien qu'elle diverge de la courbe de contrôle. De tels résultats vont bien avec la notion qu'aussitôt qu'une fréquence définie de décharge est atteinte, les courbes se redressent. Une stricte sommation algébrique est réalisée seulement dans les décharges du premier mode. Il a été dans la règle, plus facile d'atteindre les fréquences du second mode par stimulation plutôt que par courant injecté par la microélectrode intracellulaire.

L'adjonction d'une inhibition synaptique donne des résultats particulièrement intéressants. La figure 12 (A et B), montre deux neurones amenés au second mode de fonctionnement par stimulation au moyen de courant transmembranaire (ronds vides). Tous deux atteignaient de hautes fréquences de décharge et il devenait ainsi possible d'étudier quantitativement les valeurs du second mode. L'inhibition synaptique constante avait un effet caractéristique et constant dans le fonctionnement du premier

mode, mais dans le fonctionnement du second mode les courbes devenaient divergentes. Shapovalov, Kurchavij et Stroganova (1966), utilisant la stimulation supraspinale, ont montré des courbes similaires divergeant avec l'inhibition.

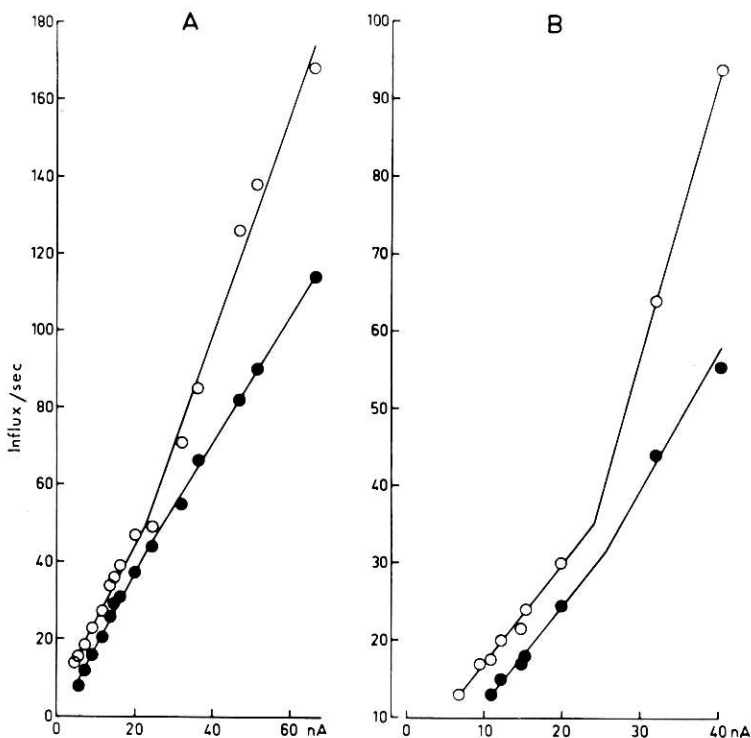


Fig. 12. — Chat anesthésié au pentobarbitone.

A : motoneurone innervant le groupe des fléchisseurs postérieurs de la cuisse et dont le spike est de 75 mV (électrode intracellulaire remplie au citrate de potassium, comme dans toutes les expériences d'inhibition). Inhibition (cercles pleins) par stimulation à fréquence élevée du nerf péronier profond. Dans le fonctionnement du premier mode les courbes de « contrôle » et « inhibées » sont parallèles avec une constante de pente de 1,89 et 1,90 influx/sec/nA respectivement. Il y a divergence dans le fonctionnement du second mode et passage des constantes de pente de 2,86 à 1,66 influx/sec/nA respectivement.

B : motoneurone du poplité dont le spike est de 88 mV, et inhibé de la même façon. Constante de pente dans le fonctionnement du premier mode pour les courbes « contrôle » et « inhibée » respectivement de 1,25 et 1,23 influx/sec/nA.

Dans le fonctionnement du second mode elles passent respectivement à 3,5 et 1,7 influx/sec/nA.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 b.)

Nous pouvons reformuler les résultats obtenus avec des inhibitions synaptiques constantes en disant que l'inhibition tend à ramener la courbe dans le mode de fonctionnement primaire et dans la figure 12 ce résultat a été obtenu presque à la perfection. Nous devons nous souvenir qu'Eccles

(1957) trouvait que les potentiels « inhibiteurs » post-synaptiques s'accroissent avec une dépolarisation croissante, les courbes divergentes du type de celles montrés dans la figure 12 paraissent être une conséquence nécessaire de cette constatation. Mais fonctionnellement il y a néanmoins quelque chose de nouveau dans le fait que l'inhibition étend le premier mode d'activité, car ceci implique un rôle fonctionnel inattendu, pour l'inhibition. Il ne serait pas surprenant que les variations constatées de cellule à cellule dans l'étendue du premier mode de fonctionnement soient dépendantes de la quantité du contrôle inhibiteur tonique. En particulier la grande extension du mode primaire de la figure 10 serait facilement expliqué par la notion d'inhibition tonique. Le fait de raisonner en termes de fréquence d'émission possède une valeur intrinsèque propre.

Les résultats quantitatifs obtenus pour l'inactivation (la constante h) du mécanisme du sodium dans la fibre nerveuse de Vertébré (Frankenhaeuser, 1963; Vallbo, 1964; Frankenhaeuser et Vallbo, 1965) et la façon dont ce processus est dépendant de la dépolarisation membranaire, nous fournissent une hypothèse valable pour interpréter ce qui a été décrit comme le second mode d'émission dans les courbes montrées ci-dessus; il est probable qu'il s'agit d'une décharge comportant une certaine inactivation, inactivation s'accroissant en valeur lorsque le courant devient plus fort. L'enregistrement et la stimulation à travers la même microélectrode peuvent quelquefois causer des difficultés pour évaluer le degré d'inactivation d'après la hauteur du spike. Dans ce cas, l'inhibition nous vient en aide. En effet si l'inactivation est présente le spike devrait s'accroître en voltage quand la fréquence d'émission diminue par inhibition. Ceci est montré dans la figure 13.

Le motoneurone de la figure 13 A, silencieux au départ, était ensuite stimulé par un courant correspondant à une valeur de trois fois celle nécessaire pour obtenir la fréquence d'émission minimum. Dans la figure de l'expérience (fig. 13 B), le point illustré dans la figure 7 A est indiqué par une flèche et indique le premier enregistrement après l'arrivée dans les fréquences d'émission de second mode. Quand la stimulation a commencé, la hauteur du spike était de 63 mV. Juste avant le début de l'inhibition il était de 43 mV. L'inhibition l'a ramené à 63 mV. Ce fait, aussi bien que la forme du spike avant et après inhibition, comme on le voit dans la figure, fournit une évidence convaincante de la mise en jeu d'un processus d'inactivation dans le fonctionnement du second mode. En fait, dans toutes les expériences sur le fonctionnement du second mode dans lesquelles la dimension du spike chute proportionnellement à cette fréquence, l'inhibition l'accroît. Ceci n'est pas vu dans le fonctionnement du premier mode.

La figure 13 C illustre le fait qu'il n'est pas nécessaire de procéder à une inhibition pour montrer que la hauteur du spike est diminuée dans le fonctionnement du second mode. L'effet peut être vu directement et l'inhibition, quand elle est utilisée, sert plutôt à démontrer que la hauteur plus

faible du spike, n'est pas la conséquence d'une résistance accrue d'électrode. Kernell (1965 *a, b*; 1966) avait trouvé une post-hyperpolarisation irrégulière ou absente dans le fonctionnement du second mode. La figure 13 C montre clairement ce fait. Des irrégularités de post-hyperpolarisation se produisent aussi dans la figure 7 A.

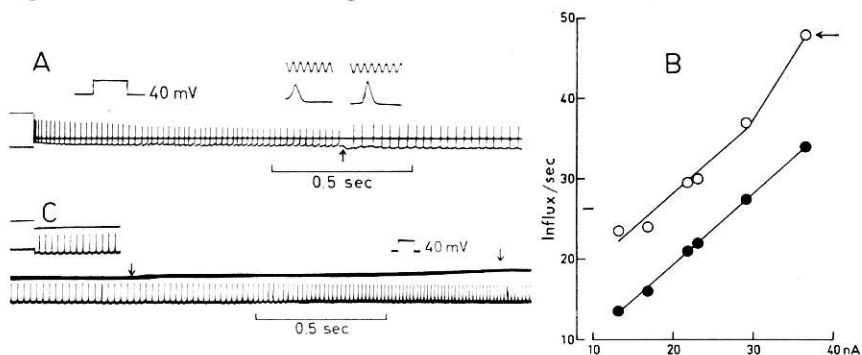


FIG. 13. — *Chat anesthésié par le pentobarbitone A et B.*

Motoneurone du poplité dont le spike antidromique est de 87 mV et qui mis en fonctionnement par un courant appliqué en A, passe alors à 63 mV. La mise en jeu de l'inhibition à partir du bout coupé du nerf innervant le groupe des fléchisseurs postérieurs rétablit cette valeur qui pendant la stimulation avait diminué jusqu'à 43 mV. Au-dessus : spikes (temps en msec) juste avant, et juste après l'inhibition. Les valeurs obtenues dans cette expérience sont montrées dans le graphique B et la flèche indique les points enregistrés en A, lors du premier enregistrement dans le fonctionnement du second mode. Ronds vides : contrôle, ronds pleins : valeurs « inhibées ». C, motoneurone du groupe gastrocnémien-soléaire dont le spike est de 78 mV et facilité par un étirement de 10 mm de ce muscle. Les spikes sont enregistrés dans les traces supérieures et le courant indiqué (30 nA). Sur les deux traces inférieures on voit aussi le myogramme où l'étirement est indiqué par les deux flèches. L'enregistrement inférieur commence 1 sec après la fin de l'enregistrement supérieur. On notera la disparition de la post-hyperpolarisation quand la facilitation entraîne la cellule dans son fonctionnement du second mode avec inactivation réduisant la hauteur du spike.

(GRANIT, KERNELL et LAMARRE, 1966 *b*.)

Ces faits suggèrent que la stabilité de fréquence d'émission et la parfaite sommation algébrique dans le fonctionnement du premier mode, doivent beaucoup au mécanisme de post-hyperpolarisation qui maintient la membrane au voisinage du seuil permettant un fonctionnement répétitif. En accord avec Eccles (1957) la compensation par post-hyperpolarisation, lorsqu'elle est testée par des spikes uniques, n'excéderait pas 40 %, mais elle n'a jamais été mesurée dans une cellule fonctionnant rythmiquement.

Nous admettons volontiers que le fonctionnement du second mode présenté dans cet article, est plus difficile à interpréter quant à ses mécanismes, qu'à utiliser comme aide dans notre compréhension de la fonction. Nos propres idées sur ces mécanismes dérivent des résultats présentés dans l'Introduction, sur la signification de la post-hyperpolarisation considérée comme signe de la mise en activité d'une portion considérable de l'arbre dendritique. La disparition de la post-hyperpolarisation signifierait la restriction de l'aire d'émission qui se limiterait alors à la zone de décharge

somatique. L'inactivation est la conséquence d'une dépolarisation excessive. Les dendrites fortement dépolarisées seraient incapables d'émettre à fréquences élevées, comme ceci a été montré directement avec le récepteur d'étirement des crustacés (Grampp, 1966) par enregistrement des soma et des dendrites de cet organe. Les deux facteurs : blocage des dendrites et inactivation subséquente, due à la dépolarisation, sont interconnectés par la nécessité d'une large aire active afin de maintenir l'émission avec restauration du potentiel de membrane. En absence de post-hyperpolarisation le motoneurone atteint les hautes fréquences de décharge dont la zone de réponse du second mode est une expression, à moins que l'inhibition soit présente pour ramener le potentiel de membrane sous contrôle.

D'après ce qui a été dit, les fréquences d'émission du second mode doivent-elles être regardées comme un événement normal dans la vie d'un motoneurone ? Nous pensons que cette fréquence est souvent atteinte dans la mise en jeu *d'emblée* de réflexes fléchisseurs (Perl, 1962; Wilson et Talbot, 1964). En 1927, Cooper et Denny-Brown réussissaient à enregistrer dans les motoneurones de l'aire motrice, une fréquence d'émission de 120/sec et Adrian et Bronk (1929) notaient occasionnellement des fréquences d'émission de 100/sec. De telles fréquences ne sont cependant d'aucune utilité pour les actions soutenues des muscles des membres du Chat, mais peuvent jouer un grand rôle comme moyen de mise en route à la fois pour le motoneurone et pour la plaque motrice. La quantité de potentialisation post-tétanique provoquée par ces hautes fréquences de décharge initiale n'est pas d'autre part négligeable.

SUMMARY

The firing motoneurone

The paper deals with quantitative aspects of the firing of motoneurones, studied by the intracellular technique.

Motoneurones are fired from the tip of the intracellular microelectrode and constant synaptic stimuli added to variable background rates of discharge. The quantitative relations obtained are reviewed and their significance discussed.

Use of firing motoneurones in studying synaptic activity is advocated because of the clarity and precision of the results obtained and the sensitivity of the method compared with other avenues of approach.

In particular inhibition is shown to possess important attributes which are missed by other methods of analysis.

BIBLIOGRAPHIE

- ADRIAN E. D. et BRONK D. W. : The discharge of impulses in motor nerve fibres. Part II. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. *J. Physiol.*, **67**, 119-151, 1929. — ANDERSEN P. et LOMO T. : Mode of activation of

hippocampal pyramidal cells by excitatory synapses on dendrites. *Exp. Brain Res.*, **2**, 247-260, 1966. — BARRON D. H. et MATTHEWS B. H. C. : The interpretation of potential changes in the spinal cord. *J. Physiol.*, **92**, 276-321, 1938. — BRADLEY K. et SOMJEN G. G. : Accommodation in motoneurons of the rat and the cat. *J. Physiol.*, **156**, 75-92, 1961. — COOPER S. et DENNY-BROWN D. E. : Responses to stimulation of the motor area of the cerebral cortex. *Proc. Roy. Soc. B.*, **102**, 222-236, 1927. — ECCLES J. C. : *The Physiology of Nerve Cells*. Johns Hopkins Press, Baltimore, 1957. — ECCLES J. C., ECCLES R. M. et LUNDBERG A. : The action potentials of the alpha motoneurons supplying fast and slow muscles. *J. Physiol.*, **142**, 275-291, 1958. — EULER C. von, GREEN J. D. et RICCI G. : The role of hippocampal dendrites in evoked responses. *Acta physiol. scand.*, **42**, 87-111, 1958. — FRANKENHAEUSER B. : Inactivation of the sodium-carrying mechanism in myelinated nerve fibres of *Xenopus laevis*. *J. Physiol.*, **169**, 445-451, 1963. — FRANKENHAEUSER B. et VALLBO A. B. : Accommodation in myelinated nerve fibres of *Xenopus laevis* as computed on the basis of voltage clamp data. *Acta physiol. scand.*, **63**, 1-20, 1965.

FUORTES M. G. F. : Initiation of impulses in visual cells of *Limulus*. *J. Physiol.*, **148**, 14-28, 1959. — GRAMPP W. : Multiple-spike discharge evoking after-depolarizations in the slowly adapting stretch receptor neuron of the lobster. I. The labile and the fast after-depolarization. *Acta physiol. scand.*, **67**, 100-115, 1966. — GRANIT R., KELLERER J.-O. et WILLIAMS T. D. : « Adjacent » and « remote » post-synaptic inhibition in motoneurons stimulated by muscle stretch. *J. Physiol.*, **174**, 453-572, 1964. — GRANIT R., KERNELL D. et LAMARRE Y. : Algebraical summation in synaptic activation of motoneurons firing within the « primary range » to injected currents. *J. Physiol.*, **187**, 379-399, 1966 a. — GRANIT R., KERNELL D. et LAMARRE Y. : Synaptic stimulation superimposed on motoneurons firing in the « secondary range » to injected currents. *J. Physiol.*, **187**, 401-415, 1966 b. — GRANIT R., KERNELL D. et SHORTESS G. K. : Quantitative aspects of repetitive firing of mammalian motoneurons caused by injected currents. *J. Physiol.*, **168**, 911-931, 1963 a. — GRANIT R., KERNELL D. et SMITH R. S. : Delayed depolarization and the repetitive response to intracellular stimulation of mammalian motoneurons. *J. Physiol.*, **168**, 890-910, 1963 b. — GRANIT R. et PHILLIPS C. G. : Excitatory and inhibitory processes acting upon individual Purkinje cells of the cerebellum in cats. *J. Physiol.*, **133**, 520-547, 1956. — GRANIT R. et RENKIN B. : Net depolarization and discharge rate of motoneurons, as measured by recurrent inhibition. *J. Physiol.*, **158**, 461-475, 1961. — KERNELL D. : Delayed depolarization in cat and rat motoneurons. In *Physiology of Spinal Neurons. Progr. in Brain Res.*, eds. Eccles J. C. and Schadé, J. P. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, **12**, 42-55, 1964.

KERNELL D. : High-frequency repetitive firing of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta physiol. scand.*, **65**, 74-86, 1965 a. — KERNELL D. : The limits of firing frequency in cat lumbosacral motoneurons possessing different time course of afterhyperpolarization. *Acta physiol. scand.*, **65**, 87-100, 1965 b. — KERNELL D. : The repetitive discharge of motoneurons. In *Muscular Afferents and Motor Control. Nobel Symposium I*, ed. Granit R. Almqvist and Wiksell, Stockholm, pp. 351-362, 1966. — PERL E. R. : Observations on the discharge of flexor motoneurons. *J. Physiol.*, **164**, 450-464, 1962. — PURPURA D. P., McMURPHY J. G., LEONARD C. F. et MALLIANI A. : Evidence for dendritic origin of spikes without depolarizing prepotentials in hippocampal neurons during and after seizure. *J. Neurophysiol.*, **24**, 954-979, 1966. — RUSHTON W. A. H. : A theoretical treatment of Fuortes's observations upon eccentric cell activity in *Limulus*. *J. Physiol.*, **148**, 29-38, 1959. — SHAPOVALOV A. I., KURCHAVIJ G. G. et STOGANOVA M. P. : Synaptic mechanisms of vestibulo-spinal effects on alpha motoneurons. *Sechenov J. Physiol.*, in the press, 1966. — TERZUOLO C. A. et LLINAS R. : Distribution of synaptic inputs in the spinal motoneurone and its functional significance. In *Muscular Afferents and Motor Control. Nobel Symposium I*, ed. Granit R. Almqvist and Wiksell, Stockholm, pp. 373-384, 1966. — TERZUOLO C. A. et WASHIZU Y. : Relation between stimulus strength, generator potential and impulse frequency in stretch receptor of *Crustacea*. *J. Neurophysiol.*, **25**, 56-66, 1962. — VALLBO A. B. : Accommodation related to inactivation of the sodium permeability in single myelinated nerve fibres from *Xenopus laevis*. *Acta physiol. scand.*, **61**, 429-444, 1964. — WILSON V. J. et TALBOT W. H. : Pattern of discharge of flexor motoneurons. *J. Neurophysiol.*, **27**, 451-463, 1964.