

<http://www.neuroheuristic.org>

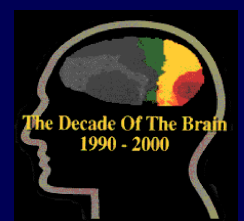


## Virtual laboratory



The possibility to use remote computers for data analysis represents an important goal of the Laboratory of Neuro-heuristics. We developed a user-friendly computational framework based on the features provided by the Java language. This represents an important step towards the implementation of a 'virtual laboratory', where colleagues from all over the world and from developing countries, in particular, get an access to cutting-edge techniques of scientific data analysis.

The first transdisciplinary WWW site in Switzerland  
Also the first site in Swiss Neuroscience and Neuroinformatics  
Serving since April 1995



In our Laboratory **TRANSDISCIPLINARITY** is a living word.  
**Transdisciplinarity** means collaborative work between teammates educated in different disciplines.  
**Transdisciplinarity** means participation of people having different cultural background.  
**Transdisciplinarity** means a joint effort between young and senior scholars.  
**Transdisciplinarity** means coexistence of multiple languages.



# **Laboratorio de “Neuroheurística”**

**Informe de actividad 1995-1999**

**\* \* \* \* \***

**Lausanne (Suiza)**

**Octubre 1999**



## **Laboratorio de “Neuroheurística”**

---

---

*Institut de Physiologie  
Faculté de Médecine  
Université de Lausanne  
Rue du Bugnon 7  
CH-1005 Lausanne  
Suiza*

*Teléfono: + 41.21.692.5532  
x.5516  
Fax: + 41.21.692.5505*

Internet: [www.lnh.unil.ch](http://www.lnh.unil.ch)

El laboratorio de Neuroheurística se formó a comienzos del año 1995, dentro del Instituto de Fisiología de la Universidad de Lausanne (Suiza), con el fin de desarrollar la investigación en electrofisiología de los centros nerviosos superiores y aplicarla al estudio de los procesos de integración relacionados con los sistemas sensoriales. La ayuda económica que Alessandro Villa recibió de la Unión Europea, la Oficina Federal para la Educación y la Ciencia, y el Fondo Nacional Suizo para la Investigación Científica, permitió formar un equipo internacional multidisciplinario, que contribuyó a los primeros eslabones en la formación de este laboratorio. Durante estos años, el desarrollo de las colaboraciones internacionales y los contratos de investigación fueron creciendo, siendo este documento una muestra de la actividad científica que, actualmente, se está realizando en nuestro laboratorio. Hay que destacar también que el personal del Laboratorio de Neuroheurística participa activamente en la docencia dentro de la Facultad de Medicina y la Facultad de Ciencias de la Universidad de Lausana y que acoge además varios estudiantes que han elegido temas de neurociencia integrada para la obtención de su diploma en licenciatura o doctorado.

### **Ámbito teórico**

---

El método científico se ha basado tradicionalmente en el postulado de un mundo exterior objetivo. Tal convicción se funda en un proceso racional regido por leyes mecánicas de causalidad y determinismo. Esta teoría, brillantemente expuesta por Descartes en el siglo XVII, fue la base del empirismo clásico que ha impulsado el desarrollo de las ciencias físicas y técnicas, y que hoy en día, está influenciando nuestra cultura tecnológica. Por otro lado, los métodos positivista y reduccionista presentan unas limitaciones dentro de sus campos de aplicación, que dificulta la comprensión de fenómenos tales como la aparición de la turbulencia por la teoría de Kolmogorov. Esta teoría no hubiera progresado si no se hubiera introducido un nuevo paradigma que reúne nociones de caos y de atractores extraños.

Las limitaciones del método clásico son, cada vez, más grandes cuando se aplica a la investigación biomédica, porque ésta se enfrenta constantemente con procesos patológicos y de envejecimiento. La “aparente” estabilidad del individuo no es más que una ilusión, ya que en realidad, todo organismo vivo renueva constantemente casi todas las moléculas que lo forman. Esta cadena incesante de anabolismo y catabolismo que tiene lugar en cada célula es el primer factor en el consumo de energía dentro de lo Vivo. Esta “violación” aparente de la teoría termodinámica clásica no puede comprenderse si no se postula lo siguiente: la disipación de la energía se convierte en fuente para la

formación de un nuevo estado más estable de la materia. Dentro de los niveles de organización, la discontinuidad va acompañada de un flujo de información cuya magnitud y cuantificación está fuera de nuestro alcance, vistas las dimensiones métricas del espacio euclidiano en el que ha evolucionado y más adelante, se ha estancado el método científico clásico.

Para abordar el estudio de las funciones cerebrales, el concepto mismo de conocimiento no puede definirse si no se tiene en cuenta los fundamentos neurobiológicos y su relación con la representación mental, la lógica y las teorías informáticas sobre las capacidades cognitivas de los animales y del hombre. El estudio de la actividad cerebral *in vivo* no puede por lo tanto ignorar los mecanismos que organizan su substrato material. En particular, la muerte rápida de una gran proporción de células nerviosas ya en estado avanzado de maduración (entre el 20% y el 80%, según el área cerebral) constituye una discontinuidad notable necesaria para el logro de un estado superior de organización.

Se acepta, de forma general, que los sistemas biológicos presentan un grado de imprecisión genético y epigenético, que puede dañar mortalmente algunas de sus células en desarrollo. Pero la muerte neuronal programada o *apoptosis* sólo afecta aquellas células que han expresado buena parte del material genético que las caracteriza y que, en la mayoría de los casos, han establecido conexiones funcionales con otras células. El beneficio que puede existir en este proceso caracterizado primero, por una hiperproducción y después, por una pérdida importante de células, no es fácil de comprender, puesto que difiere de la lógica que interviene en la ontogénesis clásica. A este respecto, queremos subrayar dos hechos significativos: primero, el desarrollo de un organismo es un suceso paradigmático que consta de una serie progresiva de etapas constructivas durante las cuáles hay un aumento del número de células, un crecimiento y maduración de los órganos y una diferenciación en las funciones bioquímicas y fisiológicas. Segundo, la muerte celular programada durante el desarrollo representa el único suceso en la vida humana, donde la pérdida constante de células no está forzosamente relacionada con un proceso patológico o de envejecimiento. Este hecho sugiere que las estrategias que se han puesto en marcha para entender el funcionamiento del cerebro se enfrentan con el “problema de escala” de los mismos objetos estudiados, sean éstos a nivel molecular, celular, individual o incluso social.

### **Una estrategia transdisciplinaria**

El tipo de estrategia de investigación que se basa en la causalidad “bottom-up” (preferida por los neurobiólogos), es decir, la transición de un nivel de complejidad inferior a niveles de complejidad superior, parece ser potencialmente necesaria y suficiente pero inaccesible a la experimentación, dada la imposibilidad de examinar simultáneamente todos los elementos celulares de un cerebro, por muy primitivo que éste sea. Por otro lado, una estrategia “top-down”, que partiendo de un nivel

de complejidad elevada, y con la ayuda de “cajas negras”, se dirige hacia una complejidad menor resultaría más fácil de realizar pero no aportaría la información suficiente para entender los fundamentos de la actividad cerebral. La misma atribución de mecanismos funcionales a un nivel dado de organización es el fruto de una interpretación reduccionista y ambivalente del problema.

El enfrentamiento entre las teorías causales “bottom-up” y “top-down” podría dar lugar a una metamorfosis que confluyera hacia otro tipo de proceso dentro de la neurociencia; y, desde nuestro punto de vista, la metamorfosis tiene lugar cuando existe una combinación esencialmente nueva e imprevista de las propiedades preexistentes. A las puertas del siglo XXI, un tal proceso tiene que enriquecerse del desarrollo de las nuevas ciencias y tecnologías (como son la biología molecular y la informática, entre las más importantes) ya que constituyen el motor del progreso. Este tipo de proceso, basado en un acercamiento transdisciplinario de las neurociencias (es decir, un proceso que supera cualquier división que pueda existir entre diferentes materias), permite elaborar un cuadro teórico, dentro del cuál se desarrolla la neuro-heurística, o neurística (que deriva del griego *neuron* “nervio” y *heuriskein* “encontrar”, “descubrir”).

**Personal*****Investigador responsable***

Dr. Alessandro E.P. Villa

***Investigadores colaboradores***

Dr. Igor V. Tetko

Dra. Maria Antonieta Farré Castany

Dr. Pierre Dutoit

***Estudiantes***

Jan Eriksson, doctorando

Sean Hill, doctorando

Daniel Huber, doctorando

Luciana Carota, tesinanda (Univ. de Bologna)

Javier Iglesias, tesinanando

Alexandre Kuhn, tesinando

Céline Mariéthoz, tesinando

Abdellatif Najem, tesinando (Univ. de Ginebra)

**Personal técnico**

*(compartido con otros laboratorios del Instituto de Fisiología de la Universidad de Lausanne)*

Christian Haerberli, Ingeniero electrónico  
 Michel Jadé, Ingeniero mecánico  
 André Singy, técnico mecánico  
 Danièle Dufour, trabajadora en el estabulario

**Colaboraciones externas**

T. Aksenova, Academia Nacional de Ciencias, Kiev, Ucrania  
 D. Brillinger, Universidad de California, Berkeley, E.U.  
 P. Calissano, Consejo Nacional de Investigación, Roma, Italia  
 M. Celio, Universidad de Friburgo, Suiza  
 A. Celletti, Universidad “Tor Vergata”, Roma, Italia  
 H. Dedieu, Politécnico Federal de Lausanne, Suiza  
 C. Depeursinge, Politécnico Federal de Lausanne, Suiza  
 F. Donati, Inselspital, Berna, Suiza  
 M. Fabiani, Universidad de Missouri, Columbia, E.U.  
 G. Gratton, Universidad de Missouri, Columbia, E.U.  
 F. Grize, Universidad de Lausanne, Suiza  
 M. Hajòs, Universidad de Oxford, Gran Bretaña  
 M. Hasler, Politécnico Federal de Lausanne, Suiza  
 J. Huuskonen, Universidad de Helsinki, Finlandia  
 B. Hyland, Universidad de Otago, Nueva Zelanda  
 A.G. Ivakhnenko, Academia Nacional de Ciencias, Kiev, Ucrania  
 T. Landis, Hospital Universitario de Ginebra, Suiza  
 D. Livingstone, ChemQuest Ltd., Gran Bretaña  
 L. Martignon, Instituto Max Planck, Berlin, Alemania  
 S. Perrig, Hospital Universitario de Ginebra, Suiza  
 A. Riehle, CRNC, C.N.R.S., Marsella, Francia  
 J. Rouat, Universidad de Quebec, Chicoutimi, Canada  
 E. Rouiller, Universidad de Friburgo, Suiza  
 T. Ruusuvirta, Universidad de Jivaskyla, Finlandia  
 B. Schwaller, Universidad de Friburgo, Suiza  
 V. Sinitsky, Ministerio de Salud, Kiev, Ucrania  
 V. Storozhuk, Academia Nacional de Ciencias, Kiev, Ucrania  
 J. Taylor, King’s College, Londres, Gran Bretaña  
 E. Vaadia, Hebrew University, Jerusalén, Israel  
 J.-F. Vibert, Hospital Universitario St. Antoine, Paris, Francia  
 W. Welsh, Universidad de Missouri, Columbia, E.U.  
 W. Zielinski, Food and Drug Administration, E.U.



**Organización de manifestaciones científicas**

- 1997 : Simposio “Temporal Patterns and Brain Dynamics” (organizador : A. Villa), Séptima Conferencia Internacional de Redes Neuronales Artificiales; Lausanne 8-10 de octubre. Patrocinador: la European Neural Network Society y Politécnico Federal de Lausana.
- 1998 : Simposio “Human and Medical Imaging” (organizador : A. Villa), Quinta Conferencia Mundial de Opciones Humanas y Computacionales (HCC-5): Computadoras y Redes en la Era de la Globalización, Ginebra 25-28 de agosto. Patrocinadores: la Federación Internacional para el Procesamiento de la Información (IFIP) y la Facultad de Economía de la Universidad de Lausana.
- 1999 : “¿Lo virtual, una nueva visión del mundo?” (miembro del comité científico organizador : A. Villa), Sion (Valais, Suiza) 7-8 de octubre 1999, Inter- y transdisciplinariedad: Foro sobre Arte, Ciencia y Técnica, simposios organizados por el Instituto Universitario Kurt Bösch.

**Contratos**

- Contrato del Fondo Nacional Suizo para la Investigación Científica, Berna, “Automatic complex sound recognition based on physiological coding principle” (A. Villa, H. Dedieu, M. Hasler y Y. de Ribaupierre, 1996-1998).
- Contrato binacional del Fondo Nacional Suizo para la Investigación Científica (Berna) y del Medical Research Council (Londres), “Electrophysiological and pharmacological characterisation of the brain 5-HT neurone” (A. Villa y M. Hajòs, 1996-1997).
- Subvención del Instituto de la Enciclopedia Italiana, Roma, “Frontiere della Vita – Frontiers of Life” (A. Villa, 1997-1998).
- Contrato con INTAS, Consejo de Europa, para el desarrollo de la investigación científica en Ucrania, INTAS-UA, “Development and Application of a Volume Learning Algorithm Artificial Neural Network in 3D Quantitative Structure-Activity Relationship Studies” (I. Tetko y D. Livingstone, 1997-1999).
- Subvención de Novartis, Basilea, “Electrophysiological properties of cortical neurons in Parvalbumin-deficient mice” (A. Villa y M. Celio, 1997-1998).
- Subvención de la Oficina Federal para la Educación y la Ciencia (Berna) “Computational Neuroscience” (A. Villa e A. Kuhn, 1998).
- Contrato con INTAS, Consejo de Europa, para el desarrollo de la investigación científica en los países de la ex-URSS, INTAS-OPEN, “Computer Assisted Neurophysiology by Distributed Java Program” (A. Villa, coordinador, 1998-2000).

- Contrato con INTAS, Consejo de Europa, para el desarrollo de la investigación científica en los países de la ex-URSS, INTAS-OPEN, "Dopaminergic and glutamatergic interaction in neocortex of awaked brain" (A. Villa, coordinador, 1998-2001).
- Contrato del Fondo Nacional Suizo para la Investigación Científica, Berna, "Bio-inspired methods for automatic recognition of complex auditory signals" (A. Villa, H. Dedieu e M. Hasler, 1999-2001).
- Contrato con el National Science Foundation (NSF) de los Estados Unidos, "Statistical evaluation of Hebbian learning in biological recordings of neural networks" (D. Brillinger, A. Villa, 1999-2002).
- Donaciones privadas para financiar estudiantes en período de formación.

### **Actividad científica**

---

En los últimos años, el tema principal de nuestras investigaciones ha sido el estudio del proceso de integración sensorimotora, en particular la modalidad sensorial auditiva, a través de un intenso intercambio entre la experimentación animal y la simulación informática. Con algunas excepciones, el modelo animal elegido ha sido el roedor, la rata casi siempre, y más recientemente, el ratón. Nuestro tema de estudio se ha desarrollado dentro de varias líneas de trabajo que se superponen y que pueden identificarse como sigue: (1) estudio de las interacciones funcionales entre los centros nerviosos superiores; (2) modulación de la información en los circuitos talámicos y corticales; (3) estudios de los procesos sensorimotores mediante técnicas de conducta; (4) modelos neuromiméticos y redes de neuronas artificiales que permiten simular e integrar progresivamente los resultados de las investigaciones experimentales; y (5) desarrollo de nuevos métodos de análisis de la actividad neuronal.

### **1. Interacciones funcionales**

Desde hace varios años, la característica principal de nuestro método electrofisiológico ha sido el uso de electrodos múltiples para el registro de la actividad nerviosa. Este método permite estudiar las interacciones funcionales (para diferenciarlas de las interacciones estructurales anatómicas) entre distintas regiones cerebrales registradas, tanto intra- como interhemisféricas. Hemos empezado a adquirir experiencia en este campo desde hace más de 15 años, desarrollando progresivamente varios tipos de instrumentos que han facilitado el manejo de masas de datos generadas durante estos experimentos. En el animal, somos actualmente capaces de registrar simultáneamente la actividad de 31 neuronas distribuidas en varias regiones del cerebro. Aunque el número de células estudiadas resulta muy reducido si lo comparamos a la cantidad total de neuronas existentes en el cerebro, las técnicas actuales de discriminación de la señal eléctrica no permiten obtener registrar un número mayor de células *in vivo*. Por este motivo, hemos preferido concentrar más nuestra atención en la calidad de tales señales que en su número.

Conjuntamente con las series temporales de potenciales de acción (llamadas "spike trains" en inglés), podemos registrar la actividad multiunitaria y los potenciales locales de campo. En el hombre, seguimos los trabajos emprendidos anteriormente sobre el análisis de los electroencefalogramas y, más recientemente, hemos establecido una colaboración con neurólogos y neurocirujanos con el fin de analizar los electrocorticogramas registrados durante la cirugía de pacientes epilépticos.

### **1.1. En el roedor anestesiado**

La corteza cerebral se suele comparar con "una máquina que habla consigo misma", dado el número exorbitante de interacciones cortico-corticales existentes, en relación a los otros tipos de conexiones. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que esta máquina recibe informaciones precisas del mundo exterior vía el tálamo y que sus eferencias, aún incluso aquellas no directamente ligadas a una respuesta motora, son capaces de influenciar y de alterar la percepción y el comportamiento del individuo en respuesta a las informaciones sensoriales que recibirá posteriormente. Los trabajos que efectuamos sobre el modelo animal anestesiado, fundamentalmente sobre la rata y la cobaya, se basan en el estudio de los efectos que la corteza cerebral ejerce sobre las estructuras subcorticales. En todos estos estudios, el método más utilizado ha sido la inactivación reversible de la corteza por disminución de la temperatura tisular. Con la ayuda de diversos métodos estadísticos tales como el de correlación cruzada o el del biespectro entre potenciales de campo, hemos estudiado las interacciones entre las diferentes regiones talámicas. Estos trabajos así efectuados sostienen que el grado de sincronización entre sitios talámicos separados por centenares de micrones (a veces, incluso milímetros), depende de las características temporales de la actividad cortical aferente. Este resultado es importante porque indica hasta qué punto la corteza cerebral controla al tálamo. En una situación extrema, cuando la corteza está totalmente inactivada, las interacciones intratalámicas funcionales son frecuentes. Como consecuencia, estas interacciones permiten que la información sensorial ascendente no pueda descomponerse en índices perceptivos sino que es procesada en varios "canales" de manera paralela. La ventaja es que varias regiones talámicas reciben una información global de los estímulos recibidos. Por el contrario, cuando la actividad cortical es elevada, la inhibición intratalámica es fuerte y la información sensorial es descompuesta en un gran número de módulos de tratamiento paralelos. Las características temporales de la actividad cortical son determinantes para regular dinámicamente este procesamiento de la información a nivel talámico-cortical que se asemeja a un filtro adaptativo.

Aunque el tema principal de nuestras investigaciones es la integración sensorimotora, nos hemos también interesado al papel que pueden desempeñar las proyecciones eferentes de la sustancia nigra reticulada, centro del control motor, hacia el tálamo. Estudiando el efecto de la ketamina, un fármaco que se administra conjuntamente con otros

anestésicos durante los experimentos más complicados, hemos encontrado que esta droga es capaz de cambiar de manera radical la sincronía en el interior de la misma sustancia nigra reticulada, tanto localmente como entre regiones distanciadas por varios centenares de micrones. Además de su acción anestésica, la ketamina es también un antagonista no-competitivo del receptor glutamatérgico de tipo NMDA, y por tanto, permite estudiar indirectamente el papel de las proyecciones corticofugales que utilizan el glutamato como neurotransmisor excitatorio.

### **1.2. En la rata crónica**

El desarrollo más significativo que hemos obtenido en los últimos años ha sido, sin duda, la puesta en marcha en la rata crónica, de un sistema original de adquisición simultánea de datos de los potenciales de acción extracelular y de potenciales de campo. Este sistema ha sido el resultado del trabajo realizado por nuestro equipo y por los técnicos del Instituto de Fisiología de la Universidad de Lausana. Los registros y el protocolo experimental están controlados por un ordenador conectado a módulos electrónicos que también han sido desarrollados en nuestro taller. El sistema es modular y después del primer prototipo, hemos duplicado completamente la instalación. Además de las señales electrofisiológicas, nuestro sistema permite la adquisición de sucesos de conducta, por ejemplo, el instante preciso en que el animal pasa por un detector de posición, y el control de las señales utilizadas en las pruebas de condicionamiento.

Lo mismo que en los experimentos realizados con el animal anestesiado, hemos podido también registrar hasta 31 neuronas simultáneamente en el animal crónico, aunque en general, nos hemos restringido al registro de una quincena de células, eligiendo las señales más estables. Gracias a este aparato hemos puesto en marcha otros proyectos, alguno de ellos en colaboración con científicos de Gran Bretaña (Oxford), Finlandia (Jyvaskyla), Italia (Roma) y Nueva Zelanda (Dunedin), que intentan establecer la existencia y el significado de las interacciones funcionales entre las neuronas. También hemos podido registrar la actividad eléctrica en la corteza temporal de los dos hemisferios a la vez, en varias regiones no homólogas de la corteza, en la corteza y en el tálamo auditivo simultáneamente, así como en la corteza prefrontal (región infralímbica) y en el núcleo dorsal del rafe mediano. Los registros han sido realizados en varios estados de vigilia y de sueño o durante la ejecución de tareas comportamentales complejas. Esta diversidad de situaciones y de sitios de registro nos permite, entre otras cosas, evaluar las limitaciones y las capacidades de nuestros aparatos para mejorar gradualmente su calidad, gracias al concepto modular de base. Hay que destacar que los laberintos que se utilizan en las pruebas comportamentales han sido contruidos bajo ciertos requisitos, tomando en cuenta las débiles corrientes eléctricas medidas en electrofisiología.

El estudio de las interacciones funcionales intracorticales durante la ejecución de un paradigma de comportamiento de tipo operante permite

estudiar un aspecto fundamental de la preparación al acto motor. ¿Es posible que un sujeto anticipe el estímulo esperado cuándo la presentación del estímulo depende de su mismo acto voluntario?. Con la ayuda de técnicas de detección de modelos espacio-temporales de potenciales de acción, hemos demostrado, por primera vez, que las redes neuronales distribuidas generan una actividad electrofisiológica que predice la elección del comportamiento que el sujeto desarrollará en el momento de la presentación del estímulo. Esto se puede reflejar tanto en la ejecución (porcentaje de respuestas correctas) como en los tiempos de reacción.

### ***1.3. En el ratón transgénico***

A nivel del tálamo y de la corteza, el equilibrio entre los efectos activadores e inhibidores es fundamental para que el procesamiento de la información tenga lugar de forma óptima. Consecuentemente, un desequilibrio entre activación e inhibición en el sistema daría lugar a una disfunción de las vías corticofugales y, en algunos casos, a la aparición de una actividad paroxística que podría desencadenar crisis epilépticas. Existen buenas razones para considerar estas actividades patológicas como el resultado de alteraciones importantes en las interacciones funcionales intrínsecas de la corteza, y en las existentes entre la corteza y las estructuras subcorticales que están asociadas. La mayoría de las células inhibitorias del tálamo y de la corteza utilizan el GABA como neurotransmisor y se caracterizan por expresar específicamente proteínas-tampón para el ión calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), como son la parvalbumina, la calretinina y la calbindina.

Basándonos en este hecho, hemos empezado a estudiar las interacciones entre sitios corticales diferentes en ratones transgénicos deficientes en una o en varias de estas proteínas-tampón del ión  $\text{Ca}^{2+}$ . Estudios preliminares realizados por M. Celio y B. Schwaller del Instituto de Histología y Embriología de la Universidad de Friburgo (Suiza) y de sus colaboradores de la firma farmacéutica Novartis (Basilea), han mostrado que las neuronas inhibitorias GABAérgicas están presentes incluso en ratones totalmente deficientes en proteínas tampón para el ión  $\text{Ca}^{2+}$ . Sin embargo, en estos animales experimentales se ha observado un aumento en la susceptibilidad para desarrollar crisis epilépticas. Los análisis de los registros de potenciales de acción múltiples y de potenciales de campo han mostrado que la falta de funcionamiento de los elementos inhibitorios de las redes neuronales corticales y talámicas modifican la propagación de las ondas paroxísticas de actividad, alterando sobre todo la “calidad”, es decir la dinámica sináptica, y no la “cantidad” de inhibición, es decir, la concentración de neurotransmisores liberados por las células inhibitorias. El estudio de estas proteínas nos permitira avanzar en el conocimiento del funcionamiento de poblaciones específicas de interneuronas inhibitorias talámicas y corticales.

#### **1.4. En el hombre**

La puesta en práctica de métodos de análisis espectrales lineales y no-lineales para el estudio electroencefalográfico en pacientes afectados por demencia senil tipo Alzheimer ha permitido familiarizarnos con este tipo de datos y unificar los contactos mantenidos con diversos grupos de investigación médica en Europa y en los Estados Unidos. Estos análisis se han realizado en grupos de pacientes afectados por patologías psiquiátricas y neuropsicológicas bien identificadas. La obtención de resultados interesantes en los modelos animales con epilepsia, nos ha acercado al mundo clínico y en particular, al grupo de evaluación neurológica per-operatoria del Hospital Universitario de Ginebra (Vaud-Suiza), que trata mayoritariamente pacientes con epilepsia temporal que deben someterse a una ablación del lóbulo temporal anterior. En el otoño de 1998, empezamos a analizar los electrocorticogramas per-operatorios así como los realizados durante los periodos interictales (espacio de tiempo entre dos ataques epilépticos), en pacientes cuyo examen patológico y evaluación clínica mostraban la presencia de alteraciones a nivel de la amígdala o del hipocampo. El objetivo de nuestro estudio es el de determinar la existencia de correlaciones entre las interacciones funcionales aparecidas durante el análisis biespectral de los electrocorticogramas y la posible localización del foco epileptogénico realizada por los clínicos sobre la base de unos exámenes efectuados habitualmente. Dado que estos exámenes clínicos no siempre indican en detalle la localización del foco epileptogénico, esperamos que el resultado de nuestros análisis proporcione a los neurocirujanos un mejor y más exacto seguimiento durante las intervenciones quirúrgicas.

#### **2. Modulación “no-específica”**

En el cerebro se encuentran varios reagrupamientos de neuronas que forman una red de conexiones muy extendidas y de carácter difuso. En lugar de transmitir una información precisa (sensorial o motora), estas células modulan la actividad de grandes poblaciones de neuronas (por ejemplo, del tálamo y la corteza cerebral) mediante proyecciones axónicas muy ramificadas; lo que permite que una sola célula pueda entrar en contacto con decenas de miles de neuronas talámicas y corticales. La acción de estas vías moduladoras no se limita, simplemente, a convertir las células post-sinápticas en más o menos excitables, sino que modula directamente las interacciones funcionales entre las regiones colindantes, modificando su sincronización y la dinámica de sus descargas. Para entender mejor la naturaleza de estas modulaciones, nos hemos interesado en tres de las vías implicadas en el proceso de integración sensorimotor.

##### **2.1. Vía colinérgica de la base del telencéfalo**

Esta vía colinérgica inerva mayoritariamente el neocortex y se proyecta también hacia el núcleo reticular del tálamo. Una alteración en esta vía suele asociarse con deficiencias cognitivas sensorimotoras y, en particular, amnesias típicas de la demencia de Alzheimer. En la rata

(incluso en edad adulta), estas células colinérgicas de la base del telencéfalo poseen receptores de baja afinidad para el factor de crecimiento neuronal (NGF) mientras que las células que pertenecen a la otra gran vía moduladora colinérgica, que parte del puente y del tegumento mesencefálico, no expresan este receptor. Así nos propusimos modificar selectivamente los niveles de activación de las proyecciones colinérgicas de la base del telencéfalo sea aumentando su actividad tras la infusión del NGF en el ventrículo lateral o bien disminuyéndola mediante la inyección de anticuerpos monoclonales específicos para el receptor del NGF acoplados a una toxina que provoca la degeneración de estas células. Los análisis de los registros electrofisiológicos realizados después del tratamiento farmacológico sugieren que esta vía colinérgica actúa sobre el núcleo reticular del tálamo, alterando, en consecuencia, las interacciones funcionales observadas en el tálamo dorsal; mientras que a nivel del neocortex, una activación colinérgica provoca un reparto excesivo de la información entre las columnas corticales adyacentes, determinando así una actividad desordenada (una especie de “cacofonía cerebral”). Estos resultados muestran que un desequilibrio colinérgico en la modulación puede dar lugar a problemas cognitivos que se asemejan a los desarrollados en niños afectados por el síndrome de Williams (caracterizado por un aumento anormal de NGF en sangre).

## ***2.2. Sistema dopaminérgico mesocorticolímbico***

Los axones provenientes de las neuronas dopaminérgicas de la parte ventral del tegumento mesencefálico inervan, sobre todo, la parte anterior del telencéfalo así como la corteza frontal y prefrontal, y algunas regiones del sistema límbico. La disfunción de este sistema está asociado a patologías psiquiátricas como la esquizofrenia, sirviendo además como modelo experimental en el estudio de los neurolepticos, cuya acción antipsicótica se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos de tipo D<sub>2</sub>. En colaboración con el Departamento de Psiquiatría del Ministerio de Salud Pública del gobierno ucraniano y el Departamento de Electroencefalografía Clínica del Inselspital de Berna estamos evaluando, mediante los registros electroencefalográficos, el efecto del sulpiride (un antagonista selectivo de baja afinidad para el receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>) sobre las interacciones entre diferentes áreas corticales. Nuestras observaciones muestran que este fármaco altera, sobre todo, el dominio de la frecuencia modificando el procesamiento de la información en el sentido de una disminución de la coherencia interhemisférica aunque influyendo muy poco sobre su sincronía.

Para comprender mejor estos procesos a nivel cortical, estamos estudiando el efecto de la dopamina sobre la transmisión glutamatérgica en un modelo animal. Mediante microelectrodos de vidrio *multibarrels*, registramos la actividad extracelular de la corteza cerebral del gato crónico antes, durante y después de una microinyección iontoforética de sustancias agonistas y antagonistas de los receptores glutamatérgicos y dopaminérgicos. Los resultados preliminares de estos estudios sugieren

que la vía dopaminérgica ejerce una influencia inhibitoria sobre la activación de la transmisión glutamatérgica. Esta influencia podría explicar la disociación de los efectos sobre la coherencia y la sincronía del electroencefalograma, como se ha ido observando en un número importante de individuos.

### ***2.3. Proyección serotoninérgica del rafe dorsal***

Las agrupaciones de neuronas serotoninérgicas se localizan en una serie de núcleos cerca de la línea mediana a nivel del puente mesencefálico. Las proyecciones hacia el lóbulo frontal, derivadas de las células del rafe dorsal, juegan un papel regulador en varios comportamientos emocionales. Así, algunas anomalías funcionales y estructurales de la corteza prefrontal mediana se asocian a problemas afectivos importantes como la depresión. Los tratamientos farmacológicos utilizados para la curación de estas patologías están actualmente orientados hacia sustancias que inhiben selectivamente la “recaptura” de serotonina a nivel sináptico, permitiendo un aumento de su concentración en el rafe. Otras sustancias como el LSD (con una estructura química parecida a la serotonina) provocan una hipersensibilidad a los estímulos sensoriales que se traduce, por parte del individuo, en sinestesias complejas como percepciones visuales a partir de estímulos auditivos, o táctiles a partir de estímulos visuales. Según nuestra hipótesis de trabajo, estas manifestaciones patológicas podrían ser debidas a un mal funcionamiento de la dinámica de activación de las redes neuronales implicadas en la integración de la información sensorimotora. En colaboración con el Departamento de Farmacología Clínica de la Universidad de Oxford y la firma farmacéutica Pharmacia-Upjohn, estamos comprobando esta hipótesis mediante el estudio de los registros realizados con electrodos múltiples tanto en la rata despierta como en la rata anestesiada que ha sido sometida a manipulaciones farmacológicas.

## **3. Método comportamental**

La evolución de los estudios electrofisiológicos realizados anteriormente en animales anestesiados hacia animales despiertos ha sido seguido, desde el inicio de nuestra investigación, por un análisis de los paradigmas de comportamiento a utilizar. La decisión de evitar todo tipo de estimulación dolorosa y la intención de estudiar el proceso sensorimotor en condiciones parecidas a las naturales, nos ha llevado a utilizar protocolos de condicionamiento operante que se acompañan por un refuerzo positivo. Trabajamos con dos paradigmas experimentales: uno orientado hacia el estudio del mecanismo de toma de decisión y el otro dirigido hacia el estudio de las invariancias de los objetos percibidos.

### ***3.1. Paradigma de la toma de decisión conflictual***

El objetivo de este paradigma es poner en evidencia si el sistema responsable de la evaluación del estímulo puede transmitir información al



sistema activador de la respuesta motora antes de terminar la evaluación perceptiva. En el método clásico (cronométrico), el procesamiento de la información se descompone en una serie de etapas en las cuáles hay que determinar la organización temporal para deducir el modo de transmisión. Por un lado, se admite una arquitectura cognitiva secuencial que implica, como condición necesaria y suficiente, la finalización del procesamiento de una etapa dada, para que las operaciones de la etapa sucesiva puedan ponerse en marcha. Por otro lado, se identifica una arquitectura cognitiva paralela, es decir organizada de tal forma que las etapas de procesamiento puedan iniciarse al mismo tiempo y que las operaciones de las etapas más largas reciban las informaciones de las etapas más rápidas antes de finalizar el procesamiento. El uso de los tiempos de reacción no ayuda a resolver los problemas relativos al modo de transmisión. Por esta razón, hemos elegido un método combinado que utiliza los registros electrofisiológicos en ratas crónicas. Los animales experimentales utilizados son ratas de raza Long-Evans, adiestradas para una prueba de discriminación auditiva condicionada de tipo "go/no-go". En esta primera fase del experimento, el índice perceptivo de discriminación es el tono (el "pitch", entre dos frecuencias fundamentales de 3 o 12 kHz) de un sonido complejo, modulado en frecuencia y amplitud, y emitido lateralmente por un altavoz (que puede estar a la derecha o a la izquierda del lugar dónde se encuentra el sujeto en espera del estímulo). En la etapa siguiente, un segundo índice, la localización del sonido es introducido simultáneamente con el primer índice. De esta manera, se presentan cuatro posibilidades diferentes: sonido de baja frecuencia a la derecha y a la izquierda, baja frecuencia a la derecha y alta frecuencia a la izquierda, alta frecuencia a la derecha y baja frecuencia a la izquierda y, finalmente, alta frecuencia a ambos lados. La respuesta correcta será únicamente aquella que reconozca el sonido que tenga el tono y provenga del lado correcto (aquél que corresponda a la primera fase de entrenamiento), lo que dará lugar a una recompensa cuando el sujeto realice una respuesta del tipo "go".

Las estrategias de comportamiento que hemos observado sugieren la existencia de dos procesos concurrentes: uno unido a la evaluación perceptiva del estímulo, a la preparación motora y a la ejecución del movimiento, y el otro unido a la evaluación de las características perceptivas asociadas al bloqueo del movimiento (respuesta "no-go"). El análisis de los tiempos de reacción y ejecución muestra que existe efectivamente una transmisión de la información entre el sistema de evaluación de la respuesta y el sistema de activación motora. En efecto, si el proceso fuera secuencial, una vez dada la orden de ejecución motora, el tiempo de movimiento (el intervalo entre el principio y el fin de la respuesta motora) tendría que ser casi siempre el mismo. Al contrario, cuando la evaluación del estímulo es parcial (por tanto, con más probabilidades de que no haya sido identificado correctamente el estímulo), los tiempos de movimiento son más rápidos y el porcentaje de errores es mayor según nuestro modelo teórico.

Cuando los dos índices de tono y localización están presentes y la

recompensa no está equilibrada (porque sólo las respuestas “go” son recompensadas), la dificultad en la discriminación auditiva genera una situación conflictual en la que el sujeto tiende a predecir, con anticipación, qué estímulo le será presentado. En teoría, podríamos imaginar que la rata se desplaza hacia el lugar dónde normalmente recibe la recompensa; pero en realidad, eso no ocurre, porque el animal evita los desplazamientos inútiles y aprende que las respuestas sistemáticas incorrectas disminuyen la probabilidad de que se presente un estímulo positivo unido a una recompensa.

A la luz de los estudios electrofisiológicos realizados en la rata crónica, hemos observado que en el intervalo que precede a la estimulación auditiva, algunas células tienden a descargarse de forma sincrónica durante un breve período de tiempo y que alrededor de la mitad de los modelos espacio-temporales de descarga están asociados a la respuesta elegida que el sujeto efectuará después de haber oído el estímulo. Hay que señalar que las pruebas que incluyen el modelo predictivo del comportamiento tienden a estar asociadas a tiempos de respuesta más rápida. Esta actividad que precede a la estimulación sensorial podría corresponder a la representación mental del estímulo positivo (aquél que da lugar a una recompensa) o bien a esquemas sensorimotores que prepararían los programas motores característicos de la respuesta “go” u otros procesos asociativos aún por elucidar.

### ***3.2. Invariancia en las señales vocales***

La detección del lenguaje representa hasta hoy una de las funciones cerebrales menos conocidas, clasificada por unos como función perceptiva y por otros como función cognitiva. Es verdad que la descomposición de la señal del lenguaje en sus elementos físicos constitutivos no permite entender los principios de la codificación de la palabra. La identificación de un mensaje vocal, cuando es pronunciado por personas diferentes sugiere que las invariancias existentes al recibir la señal permiten generalizar el proceso de reconocimiento a partir de ejemplos acústicamente diferentes. Hace varios años que nuestro grupo de investigación estudia la codificación auditiva, y desde hace dos años nuestra atención se ha centrado en el estudio de la invariancia de las señales de la palabra, utilizando un método combinado que une comportamiento y registros electrofisiológicos.

Los resultados así obtenidos muestran que las ratas son capaces de reconocer la voz humana a intensidades del orden de 40-60 dB SPL. Los animales se sitúan en un laberinto que les impide ver la ubicación de la comida administrada como recompensa. En un condicionamiento operante “go/no-go”, los sujetos deben reconocer la vocal /e/, emitida con una frecuencia básica sea de 175 o de 275 Hz correspondiente a dos locutores diferentes, y la vocal /a/ pronunciada por esos mismos dos locutores. Algunos sujetos recibirán una recompensa al realizar una respuesta “go” después de emitir la vocal /e/, mientras que otros sujetos serán entrenados para responder positivamente después de los estímulos /a/. El resultado más sorprendente es que en una quincena de sesiones,

todas las ratas entrenadas fueron capaces de distinguir la vocal /e/ de la vocal /a/, independientemente del locutor (de entre los dos conocidos). En la siguiente fase y sin previo entrenamiento, los sujetos son expuestos a nuevos estímulos /a/ y /e/ emitidos por un total de nueve locutores diferentes. El resultado más importante es que, en tan sólo una sesión durante la cuál cada estímulo era efectuado tres veces, las ratas distinguían correctamente los citados estímulos, consiguiendo un resultado excelente (cerca del 90%) que no variaba durante las sesiones siguientes de entrenamiento. Estos mismos animales experimentales fueron operados para insertarles unos implantes crónicos en la corteza auditiva de los dos hemisferios, permitiendo el registro extracelular de la actividad de 15-20 neuronas. El análisis preliminar de la secuencia de potenciales de acción y de los modelos espacio-temporales sugiere que, a nivel cortical, existe una actividad electrofisiológica específica, asociada a las vocales tomadas en consideración y que no varía con respecto al locutor. En colaboración con la Escuela Politécnica Federal de Lausana estamos elaborando unos dispositivos neuromiméticos artificiales que puedan detectar las invariancias según el mismo principio observado en la corteza auditiva.

#### **4. Redes de neuronas artificiales**

Las redes de neuronas artificiales ofrecen una técnica nueva e importante para comprender algunas de las operaciones realizadas por el cerebro. Es muy difícil, casi imposible con los conocimientos actuales, comprobar la validez de nuestro modelo de interpretación basado en los experimentos biológicos, y descubrir las limitaciones y los errores que contiene. Inspirándonos en un método reduccionista que considera el cerebro como una red de elementos computerizados (las neuronas conectadas en redes por unos contactos llamados sinapsis que pueden ser de varios tipos y funciones), las neurociencias computerizadas se han convertido en una materia independiente cuyo objeto de estudio son los procesos que emergen de las operaciones realizadas por las redes distribuidas. En el "espíritu" de la neuroheurística retomamos una parte de los instrumentos de informática y matemática que nos brinda esta materia para esforzarnos en romper la barrera que tiende a separarla de sus raíces, las neurociencias. En esta línea de investigación, hemos orientado nuestro trabajo en varios niveles de modelización de las vías auditivas y, en particular, del circuito talámo-cortical.

##### **4.1. Redes neuromiméticas**

Las redes neuromiméticas se componen de redes de unidades elementales que se comportan como neuronas, es decir, unidades capaces de generar una señal de salida binaria que se propaga por otras células. En este contexto se podría formular un modelo neuronal que incluiría la morfología detallada de la neurona y las características de la membrana neuronal, por ejemplo las proteínas que forman los poros y los canales iónicos responsables de la formación de potenciales bioeléctricos. El modelo podría además simplificarse, conservando sólo

el comportamiento estocástico de la neurona que se manifiesta por una descarga en forma de potenciales de acción. Con el fin de simular el procesamiento de la información auditiva a nivel del núcleo coclear, el primer gran núcleo de integración de la información de la vía auditiva periférica, hemos considerado algunas de las principales características de las conexiones que existen entre los distintos tipos de neuronas que han sido descritas en la literatura científica. Hemos escogido una dinámica simplificada en la generación de los potenciales de acción que nos ha permitido mostrar que a partir de las estimulaciones acústicas elementales, que no habíamos tomado en cuenta en la construcción de nuestro modelo, las actividades registradas en las “neuromímas” eran comparables a las actividades registradas experimentalmente en el animal. Sobre esta base, este trabajo nos permite estudiar la respuesta de las “neuromímas” cocleares a un gran número de estímulos auditivos como son los sonidos complejos y las vocales sintéticas, utilizados también con las ratas crónicas. Estos resultados nos ayudarán a esclarecer los índices de actividad electrofisiológica asociados a las invariancias de las señales vocales.

El segundo estudio de simulación neuromimética al que nos hemos interesado en los últimos años ha sido la simulación del circuito talámico-cortical. Basándonos en los experimentos electrofisiológicos realizados en nuestro laboratorio sobre la actividad del tálamo auditivo cuando la corteza auditiva ipsilateral era inactivada, hemos procedido a simulaciones neuromiméticas a larga escala (es decir de decenas de miles de neuronas artificiales). Este circuito comprende en su mayoría elementos de la corteza cerebral y también del núcleo del tálamo dorsal y del núcleo reticular del tálamo, en función de los conocimientos anatómicos de la rata. Después de haber determinado el efecto de las proyecciones corticofugales utilizando diferentes velocidades de propagación, los resultados de la simulación sugieren que un tal experimento virtual puede compararse a un experimento biológico. Durante este experimento, la corteza cerebral simulada es inactivada y los registros se realizan en el tálamo simulado mediante electrodos virtuales. Estos registros procesados por los mismos programas utilizados para el estudio de los datos experimentales, nos permiten hacer una interpretación funcional cuantitativa de la dinámica neuronal dentro del circuito talámico-cortical y de formular nuevas hipótesis, en relación al grado de divergencia de las proyecciones retículo-talámicas y a los pesos relativos de las conexiones entre los elementos del circuito. El objetivo a largo plazo de este estudio es el de establecer una conexión que permita integrar los resultados neurofisiológicos con las simulaciones digitales neuromiméticas. En esta línea se inscribe el “proyecto PSYCHE: Seek to Model Whole Human Brain” (Neural Networks, Newsletter, vol. 9), lanzado en 1995 a escala europea y con el cuál colaboramos.

#### **4.2. Redes de neuronas formales**

Este tipo de simulación no identifica los elementos de la red con verdaderas neuronas. Como consecuencia, el resultado de la activación

de un elemento formal no es, en general, la generación de un potencial de acción o de una señal digital binaria. Suponiendo que estos elementos integren las informaciones aferentes, así generarían funciones de salida de tipo continuo. Estas simulaciones se sitúan, muchas veces, a un nivel de interpretación más elevado que las neuromímas elementales; y los elementos formales pueden, algunas veces, ser asimilados a circuitos locales. Estos trabajos nos han permitido formular algunas hipótesis, en particular, sobre las interacciones entre redes controladas por un supervisor y las no controladas. Este problema, en apariencia teórico, está fuertemente relacionado a una hipótesis de trabajo sobre el papel del sistema talámo-cortical como filtro adaptativo. Un ejemplo relacionado con el sistema auditivo, la hipótesis del filtro adaptativo, sugiere que la corteza auditiva puede acceder a unas informaciones memorizadas y “regular”, mediante las proyecciones corticofugales hacia el núcleo reticular del tálamo, los valores de ganancia en el sentido del ingeniero, es decir de una batería de filtros que se encuentra localizada en el tálamo auditivo. Estas operaciones consisten en preparar al tálamo para filtrar la información proveniente de la periferia auditiva con el fin de reconocer una señal acústica particular, seleccionada por la actividad cortical en un momento dado. El carácter adaptativo se explica dado que, según la tarea y las informaciones disponibles, la corteza “instruye” al tálamo en función de sus necesidades. La red formal que hemos desarrollado es capaz de reconocer automáticamente cuál es el campo más variable de una señal conocida inmersa en la red y atribuir más importancia a este campo para una correcta identificación y comparación con una señal de referencia.

### **4.3. Aplicaciones**

El carácter general de las redes formales permite su aplicación en varios campos. En colaboración con químicos y farmacólogos, nos hemos interesado a dos problemas concretos. El primero se refiere a un campo particular de la química llamado QSAR (del inglés “Quantitative Structure-Activity Relationships”). Se trata de predecir las propiedades de una molécula conociendo de antemano sus parámetros biofísicos elementales. Este es un campo de investigación que suscita gran interés por parte de las industrias farmacéuticas ya que puede extenderse a la predicción de la actividad biológica de nuevas moléculas, antes de que se realice su síntesis. La fiabilidad de este método es crucial para su aplicación y la utilización de redes de neuronas artificiales ha substituido, desde hace varios años, los métodos estadísticos convencionales. En colaboración con la Universidad de Helsinki y la compañía inglesa ChemQuest, hemos mostrado que en muchos casos, la clase de redes neurales formales que han estado inspiradas por el circuito talámo-cortical brindaban resultados superiores a los otros métodos. Actualmente, intentamos ampliar nuestros contactos con las industrias químicas para elaborar un programa de investigación de nuevas sustancias que actúen sobre algunos receptores del sistema nervioso central y que tengan un efecto neuroléptico.

El segundo tipo de método que hemos desarrollado tiene su aplicación en el campo de la química analítica. Durante la producción de fármacos genéricos, de venta libre en los Estados Unidos, es importante verificar que el proceso de fabricación de estos productos corresponda al aprobado por las autoridades sanitarias antes de su venta. Las cuantificaciones realizadas mediante métodos analíticos como la cromatografía en fase líquida a alta presión varían en función de factores ambientales no estacionarios, tales como la temperatura, la velocidad de elución e incluso la precisión del distribuidor de muestras. En tales situaciones, es muy importante poder detectar las fluctuaciones significativas en los exámenes químicos, sabiendo que éstas también existen en condiciones normales. En el ámbito de una colaboración con la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la Universidad de Missouri, hemos propuesto un nuevo método de análisis de los cromatogramas basado en una variante de nuestra red formal tálamo-cortical y en el análisis no lineal de la señal producida por el aparato de medición.

## **5. Métodos de análisis de la actividad neuronal**

El estudio de las señales electrofisiológicas se ha limitado, a menudo, dada la complejidad de los cálculos asociados a los análisis estadísticos y matemáticos. Hace tan sólo algunos años que los precios módicos de los ordenadores han permitido abordar esta línea de investigación. Tanto en el campo temporal como en el de la frecuencia, nos ha parecido necesario desarrollar unos métodos de análisis que se habían quedado desfasados en el plano teórico por falta de algoritmos eficaces o de métodos de cálculo apropiados.

### ***5.1. Análisis de las interacciones neuronales***

Es muy poco probable que una célula nerviosa del tálamo o del telencéfalo esté implicada en un solo procesamiento particular de la información o en una única operación cognitiva. De alguna manera, se puede decir que una célula nerviosa se encuentra en el entrecruce de varias redes neuronales, cada una de las cuáles realiza un procesamiento particular de la información. Las células pertenecientes a una red particular están asociadas entre sí de manera funcional sólo cuando esta red es activada bajo ciertas condiciones. La búsqueda de las condiciones de activación de estas redes también forma parte de distintos proyectos de investigación discutidos en el capítulo anterior. Las interacciones que se producen en una red asociativa se denominan “espacio-temporales” porque reúnen neuronas distribuidas en el espacio, es decir en varios lugares del cerebro, y en el tiempo porque sólo se manifiestan cuando una cierta red está activada. Una prueba sobre la presencia de estas redes son las secuencias muy precisas de potenciales de acción, del orden de unos pocos milisegundos de variabilidad, que se repiten de manera idéntica cada vez que una red específica está activada. La detección de estos modelos espacio-temporales y la evaluación de su valor estadístico

constituye un problema esencial para determinar el papel de la codificación temporal en el sistema nervioso central. Los algoritmos existentes no eran del todo satisfactorios, ya que requerían una potencia de cálculo raramente disponible en los laboratorios de neurofisiología. Durante estos últimos años, hemos puesto a punto unos algoritmos que se adecúan mejor a nuestras necesidades.

Otro tipo de método de análisis se basa en la teoría del caos determinista. Se ha podido demostrar, en varias áreas cerebrales de la rata, la existencia de procesos dinámicos no-lineares caracterizados por atractores. Se trata de procesos físicos que presentan invariancias, incluso en presencia de perturbaciones, de aquí el término atractor, y que pueden adscribirse a un espacio geométrico de baja dimensión, es decir a un espacio de 4-6 dimensiones. Este resultado es importante porque abarca alrededor del 20% de las células analizadas e indica que es teóricamente posible describir las series temporales de potenciales de acción mediante un sistema definido por 4 a 6 ecuaciones diferenciales. Incluso cuando el atractor toma una dimensión fractal, este resultado muestra que a pesar de la complejidad de las redes neuronales cuyas células están conectadas, la dinámica que se engendra puede ser estudiada mediante instrumentos matemáticos e informáticos. Las uniones entre la presencia de modelos espacio-temporales y la dinámica no-lineal son objeto de un estudio que estamos realizando en la actualidad en colaboración con el Departamento de Matemáticas de la Universidad Tor Vergata de Roma.

Como complemento al aspecto temporal estudiado a través de modelos y sistemas dinámicos, hemos llevado a cabo un estudio sobre las interacciones en el campo de las frecuencias por el método de cúmulos de tercer grado (biespectro, biespectro cruzado y bicoherencia) en colaboración con el Departamento de Estadística de la Universidad de Berkeley en California y el Instituto Max Planck de Berlín.

## **5.2. Programación distribuida**

El desarrollo de nuevos métodos de análisis de datos electrofisiológicos nos ha llevado a poner en marcha un laboratorio virtual distribuido vía Internet. La realización de este trabajo, en colaboración con algunos bioinformáticos suizos, franceses y ucranianos, está en estado muy avanzado y debería permitirnos a corto plazo, completar el proyecto NDA ("Neural Data Analysis") desarrollado anteriormente por nuestros colaboradores de la Hebrew University de Jerusalén. El principio de nuestro método de trabajo es el de poner a disposición del usuario, esté dónde esté en el mundo, un sistema de análisis de datos vía Internet con acceso a métodos aprobados por la comunidad científica. En general, los usuarios trabajan con versiones estáticas de programas de análisis, que con frecuencia no se han beneficiado de la aportación de las últimas novedades. Nuestro laboratorio, a través de los "servidores" distribuidos sobre el Internet, envía una "ficha" al usuario en el momento que inicia los análisis de los datos electrofisiológicos, de modo que envía siempre la última versión y

sobre todo, una misma versión que es compartida con otros investigadores. Incluyendo algunas rutinas normalizadas es incluso posible añadir nuevas funciones a este método según el modelo “plug-and-play”, permitiendo a otros investigadores que han desarrollado otros métodos de análisis incluir el fruto de su trabajo para ponerlo rápidamente a disposición de la comunidad científica. Para este proyecto hemos elegido el lenguaje de programación Java que permite la realización de programas sobre la mayoría de las plataformas informáticas en los laboratorios de neurofisiología.

### ***5.3. Detección de los potenciales de acción***

El problema fundamental que se plantea a la hora de registrar, de modo extracelular, la actividad de una célula nerviosa es la detección de los potenciales de acción que se generan en relación con el ruido de fondo. Por razones inherentes al tipo de electrodos que utilizamos, distinguimos las neuronas en función de la forma de la señal eléctrica correspondiente a su potencial de acción. Esta operación se realiza a través de instrumentos comerciales muy costosos que impide la generalización de este método a un mayor número de electrodos. Siguiendo una idea desarrollada inicialmente por Yves de Ribaupierre en la Universidad de Lausana en los años ochenta y en colaboración con los investigadores en cibernética de la Academia de Ciencias de Kiev, intentamos caracterizar la forma de los potenciales de acción, inscribiéndolos primero en un diagrama de fase (“phase portrait”) y luego reagrupando los diagramas que son parecidos, de manera que se pueda relacionar una forma de potencial extracelular con una familia de diagramas.

### ***5.4. Técnica no-invasiva de neuroimagenes***

Una desventaja de los estudios electrofisiológicos actuales radica en su carácter invasivo. En la actualidad existen varios métodos no-invasivos de neuroimagenes que se utilizan frecuentemente en los humanos; pero debido a su alto coste éstos son raramente aplicados en los estudios animales. Como continuación a las discusiones que hemos tenido con nuestros colegas del Departamento de Óptica Aplicada de la Escuela Politécnica Federal de Lausana y con un grupo de investigadores de la Universidad de Missouri, hemos iniciado el estudio de un prototipo de sonda EROS (“Event Related Optical Signals”). Este método junto con el más clásico denominado Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) constituyen dos técnicas útiles y no invasivas para estudiar la actividad nerviosa del cerebro mediante la evaluación de parámetros ópticos de luz coherente (láser) con longitud de onda próxima al infrarrojo.

El método NIRS mide la atenuación de la luz (densidad óptica, D.O.) a diferentes longitudes de onda próximas al infrarrojo. Las variaciones de D.O., atribuidas al estado de oxigenación y a las variaciones de concentración de la hemoglobina (y de otros cromóforos como la citocromo oxidasa), están directamente relacionadas al estado de



activación del tejido nervioso en la región iluminada por el rayo láser. Hay que subrayar que la resolución temporal del método NIRS está en el orden de varios segundos (3-10 segundos según las aplicaciones y los experimentos citados en la literatura), teniendo en cuenta la latencia de los fenómenos hemodinámicos que siguen a la activación nerviosa. La resolución espacial del NIRS es del orden de  $1 \text{ mm}^3$ . Las medidas efectuadas con EROS se basan en la medida del tiempo de vuelo ("time-of-fly") de los fotones. La luz próxima al infrarrojo es generalmente pulsada o modulada a frecuencias muy altas. Estas medidas han revelado dos efectos consecuentes a la activación neuronal: un efecto lento (2-10 segundos de latencia) comparable a la señal NIRS y un efecto rápido (50-100 ms de latencia) comparable al potencial de campo medido en electrofisiología. No hay aún ninguna explicación unívoca sobre el origen del efecto rápido EROS. Son esencialmente estos efectos rápidos que serán el objeto de nuestra investigación y esperamos que dentro de dos años podamos desarrollar las sondas ópticas EROS para insertarlas de forma crónica en las ratas.

## Publicaciones

---



---

### Artículos científicos

- Hajós M., Gartside SE, Villa A.E.P., Sharp T. (1995) Evidence for a repetitive firing pattern in a sub-population of 5-HT neurones of dorsal and median raphe nuclei, *Neuroscience* 69: 189-197.
- Celesia G.G., Villa A.E.P., Brigell M., Lee J.M., Sigurdsson E. (1995) Visual processing in Alzheimer's Disease, *Advances in Behavioral Biology* 44: 1-12.
- Bajo V.M., Rouiller E.M., Welker E., Clarke S., Villa A.E.P., de Ribaupierre Y., de Ribaupierre F. (1995) Morphology and spatial distribution of corticothalamic terminals originating from the cat auditory cortex, *Hearing Research* 83: 161-174.
- Villa A.E.P., Bajo V.M., Vantini G. (1996) Nerve Growth Factor (NGF) modulates information processing in the auditory thalamus, *Brain Research Bulletin* 39: 139-147.
- Celletti A., Villa A.E.P. (1996) Low dimensional chaotic attractors in the rat brain, *Biological Cybernetics* 74: 387-394.
- Celletti A., Villa A.E.P. (1996) Determination of Chaotic Attractors in the Rat Brain, *Journal of Statistical Physics* 84: 1379-1386.
- Tetko I.V., Villa A.E.P., Livingstone D.J. (1996) Neural Network Studies. 2. Variable Selection, *Journal of Chemical Information & Computer Science* 36: 794-803.
- Payne B.R., Lomber S.G., Villa A.E.P., Bullier J. (1996) Reversible deactivation of cerebral network components, *Trends in Neuroscience* 19: 535-542.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) Efficient partition of learning datasets for neural network training, *Neural Networks* 10: 1361-1374.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) Fast combinatorial methods for estimation of complex temporal patterns of spikes, *Biological Cybernetics* 76: 397-407.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1997) Dynamic transitions in global network activity influenced by the balance of excitation and inhibition, *Network: Computation in Neural Systems* 8: 165-184.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) An enhancement of generalization ability in cascade correlation algorithm by avoidance of overfitting/overtraining problem, *Neural Processing Letters* 6: 43-50.**
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) An efficient partition of training data set improves speed and accuracy of cascade-correlation algorithm, *Neural Processing Letters* 6: 51-59.
- Villa A.E.P., Bajo V.M. (1997) Ketamine modulation of the temporal pattern of discharges and spike train interactions in the rat substantia nigra pars reticulata, *Brain Research Bulletin* 43: 525-535.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) A comparative study of pattern detection algorithm and dynamical system approach using simulated spike trains, *Lecture Notes in Computer Science*. 1327: 37-42.

- Celletti A., Bajo Lorenzana V.M., Villa A.E.P. (1997) Correlation dimension for paired discrete time series, *J. Stat. Physics* 89: 877-884.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Celletti A., Riehle A. (1998) Chaotic dynamics in the primate motor cortex depend on motor preparation in a reaction-time task, *Current Psychology of Cognition* 17: 763-780.
- Villa A.E.P., Hyland B., Tetko I.V., Najem A. (1998) Dynamical cell assemblies in the rat auditory cortex in a reaction-time task, *BioSystems* 48: 269-278.
- Kovalishyn V.V., Tetko I.V., Luik A.I., Kholodovych V.V., Villa A.E.P., Livingstone D.J. (1998) Neural Network Studies. 3. Variable Selection in the Cascade-Correlation Learning Architecture, *Journal of Chemical Information & Computer Science* 38: 651-659.
- Tetko I.V., Villa A.E.P., Aksenova T.I., Zielinski W.L., Brower J., Collantes E.R., Welsh W.J. (1998) Application of a Pruning Algorithm to Optimize Artificial Neural Networks for Pharmaceutical Fingerprinting, *Journal of Chemical Information & Computer Science* 38: 660-668.
- Celletti A., Bajo Lorenzana V.M., Villa A.E.P. (1998) Correlation dimension for two experimental time series, *Meccanica* 33: 381-396.
- Celletti A., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1998) Analysis of the deterministic behaviour of experimental series, *Journal de Physique IV* 8: 209-214.
- Bajo V.M., Villa A.E.P., de Ribaupierre F., Rouiller E.M. (1998) Discharge properties of single neurons in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus (DNLL) of the rat, *Brain Research Bulletin* 47: 595-610.
- Jéandenans L., Gautero M., Grize F., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1998) Computer assisted neurophysiology by a distributed Java program, *Computers & Biomedical Research* 31: 465-475.
- Carretta D., Hervé-Minvielle A., Bajo V.M., Villa A.E.P., Rouiller E.M. (1999) Preferential induction of Fos-like immunoreactivity (FLI) in granule cells of the cochlear nucleus by acoustic stimulation in behaving rats, *Neuroscience Letters* 259: 123-126.
- Huuskonen J.J., Villa A.E.P., Tetko I.V. (1999) Application of Neural Networks for Predicting Partition Coefficient Based on Atom-Type Electrotological State Indices, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 88: 229-233.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Dutoit P., de Ribaupierre Y., de Ribaupierre F. (1999) Corticofugal modulation of functional connectivity within the auditory thalamus of rat, guinea pig and cat revealed by cooling deactivation, *Journal of Neuroscience Methods* 86: 161-178.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Hyland B., Najem A. (1999) Spatiotemporal activity patterns of rat cortical neurons predict responses in a conditioned task, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96: 1006-1011.
- Aksenova T.I., Tetko I.V., Ivakhnenko A.G., Villa A.E.P., Welsh W.J., Zielinski W.L. (1999) Pharmaceutical Fingerprinting in Phase Space.

1. Construction of Phase Fingerprints, *Analytical Chemistry* 71: 2423-2430.
- Tetko I.V., Aksenova T.I., Patiokha A.A., Villa A.E.P., Welsh W.J., Zielinski W.L., Livingstone D.J. (1999) Pharmaceutical Fingerprinting in Phase Space. 2. Pattern Recognition, *Analytical Chemistry* 71: 2431-2439.
- Celletti A., Froesché C., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1999) Deterministic behaviour of short time series, *Meccanica* 34: 145-152.
- Villa A.E.P., Eriksson C., Eriksson J., Haeberli C., Hyland B., Najem A. (1999) Early communication between stimulus evaluation and response systems in a novel Go/Nogo conflict paradigm in rats, *Behavioural Processes* 48: 69-88.
- Carretta D., Hervé-Minvielle A., Bajo V.M., Villa A.E.P., Rouiller E.M. (1999) c-fos expression in the auditory pathways related to the significance of acoustic signals in rats performing a sensory-motor task, *Brain Res.* 841: 170-183.

## Capítulos de libros

- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1995) Unsupervised and supervised learning: cooperation toward a common goal, in *ICANN '95* (F. Fogelman-Soulié, P. Gallinari, Eds.), EC2 & Cie /Paris, vol.2: 105-110.
- Villa A.E.P., Tetko I.V. (1995) Spatio-temporal patterns of activity controlled by system parameters in a simulated thalamo-cortical neural network, in: *Supercomputing in Brain Research: from tomography to neural networks* (H. Hermann Ed.), World Scientific Publishing/Singapour, pp. 379-388.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1995) Global spatio-temporal activity influenced by local kinetics in a simulated cortical neural network, in: *Supercomputing in Brain Research: from tomography to neural networks* (H. Hermann Ed.), World Scientific Publishing/Singapour, pp. 371-378.
- Brillinger D.R., Villa A.E.P. (1997) Assessing connections in networks of biological neurons, in: *The Practice of Data Analysis* (D.R. Brillinger, L.T. Fernholz, S. Morgenthaler Eds.), Princeton University Press, Princeton, NJ, pp. 77-92.
- Hervé-Minvielle A., Carretta D., Bajo V.M., Villa A.E.P., Rouiller E.M. (1997) Evolution of c-fos expression in auditory structures during a sensori-motor learning in rats, in: *Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System* (J. Sylva Ed.), Plenum Press/New York, pp. 49-55.
- Celletti A., Villa A.E.P. (1998) Dynamical analysis of experimental time series, in: *Reconstruction d'attracteurs et mesure du chaos à partir de l'analyse du signal - 2nde Ecole Thématique d'Oléron* (Ballester J.L., Bois E., Froeschlé C., Rozelot J.P., Eds.), CNRS/ Paris, pp. 115-125.

- Villa A.E.P., Taylor J.G.(1999) "L'Io cosciente": un approccio neuro-  
euristico della mente, In: *Frontiere della Vita*, Istituto della  
Enciclopedia Italiana, Roma. (in press).
- Villa A.E.P., Dutoit P., Tetko I.V., Hunziker W., Celio M., Schwaller B.  
(1999) Non-linear coupling of local field potentials across cortical sites  
in parvalbumin-deficient mice, in: *Chaos in Brain?* (P. Grassberger,  
Elger , Eds.) World Scientific Publishing/Singapour, (in press).
- Celletti A., Froeschle C., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1999) Detection of  
deterministic dynamics in short discrete time series, in: *Chaos in  
Brain?* (P. Grassberger, Elger , Eds.) World Scientific  
Publishing/Singapour, (in press).
- Villa A.E.P. (2000) Empirical evidence about temporal structure in multi-  
unit recordings, in: *Time and the Brain* (R. Miller, Ed.) , Harwood  
Academic Publishers, Conceptual Advances in Brain Research, vol. 2:  
pp.1-51.

## **Participaciones a Congresos y publicaciones**

- de Ribaupierre F., Villa A., de Ribaupierre Y., Vallélian J.-F., Clarke S. (1995)  
*Occurrence of spatiotemporal firing patterns in spike trains recorded  
simultaneously from the auditory cortical fields of both hemispheres*,  
Proceedings of the 2nd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical  
Neuroscience, Genève 13-14 Janvier 1995, p.15.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1995) *Global spatiotemporal activity in a simulated  
"cortical" model determined by local kinetics*, Proceedings of the 2nd  
Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, Genève 13-14  
Janvier 1995, p.58.
- Villa A.E.P., Eriksson J., Bajo V., Rouiller E.M. (1995) *Induction of c-fos in  
the auditory pathway of rats after acoustically based decision-making  
paradigm*, Proceedings of the 2nd Swiss Poster Meeting on Basic and  
Clinical Neuroscience, Genève 13-14 Janvier 1995, p.59.
- Eriksson J., Eriksson C., Villa A.E.P. (1995) *Early communication in the  
auditory system and conflict behavior in the rat*, Proceedings of the 2nd  
Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, Genève 13-14  
Janvier 1995, p.59.
- Villa A.E.P., Bajo V., Vantini G., Edeline J.M., de Ribaupierre F. (1995)  
*Nerve growth factor (NGF) modulates single unit activity in rat  
auditory thalamus*, Proceedings of the 2nd Swiss Poster Meeting on  
Basic and Clinical Neuroscience, Genève 13-14 Janvier 1995, p.85.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1995) *Local kinetics influence global spatiotemporal  
activity in a simulated "cortical" model*, *Experientia* 51: A4.
- Villa A.E.P., Bajo V.M., Vantini G., Edeline J.-M., de Ribaupierre F. (1995)  
*Nerve growth factor (NGF) modulates single unit activity in rat  
auditory thalamus*, *Experientia* 51: A83.

- Villa A.E.P. (1995) *Les catastrophes cachées du cerveau*, Recueil des résumés de communications du 63ème Congrès de l'ACFAS, UQAC Chicoutimi (Québec) 22-26 mai 1995, p.347.
- Villa A.E.P. (1995) *Vers un nouveau paradigme en Neurosciences: la Neuro-heuristique*, Recueil des résumés de communications du 63ème Congrès de l'ACFAS, UQAC Chicoutimi (Québec) 22-26 mai 1995, p.347.
- Celletti A., Villa A.E.P. (1995) *Determination of chaotic attractors in the rat brain*, Proceedings of Cortical Dynamics (Jerusalem 11-15 June 1995) p. 80.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1995) *Fast methods for estimation of occurrences of spatiotemporal patterns of firing among simultaneously recorded spike trains*, Proceedings of Cortical Dynamics (Jerusalem 11-15 June 1995), p. 72.
- Villa A.E.P., Eriksson J., Bajo V.M., Locatelli C., Rouiller E.M. (1995) *GO/NOGO stimulus response compatibility task induces selective expression of c-fos in the auditory pathway of rats.*, 4th IBRO World Congress of Neuroscience Abstract Book, p. 394.
- Vantini G., Bajo V.M., Edeline J.-M., de Ribaupierre F., Villa A.E.P. (1995) *Nerve growth factor (NGF) affects temporal information processing in rat auditory thalamus*, 4th IBRO World Congress of Neuroscience Abstract Book, p. 146.
- Bajo V.M., Rouiller E.M., de Ribaupierre F., Villa A.E.P. (1995) *Estudio de la actividad de neuronas aisladas en el nucleo dorsal del lemnisco lateral de la rata*, Rev. Neurol. 23: 544.
- Bajo V.M., Rouiller E.M., de Ribaupierre F., Villa A.E.P. (1995) *Single neuron activity in the dorsal nucleus of the lateral lemniscus of the rat*, Europ. J. Neurosci. Suppl 8: 31
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Riehle A., Requin J. (1995) *Selective spatio-temporal firing patterns in the motor cortex during a reaction-time task*, Soc. Neurosci. Abst. 21: 516.
- Bajo V.M., Villa A.E.P., Locatelli C., Eriksson J., Eriksson C., Rouiller E.M. (1995) *Fos-like immunoreactivity revealed after cognitive information processing in the auditory pathway of rats*, Soc. Neurosci. Abst. 21: 675.
- Vantini G., Bajo V.M., Edeline J.M., Villa A.E.P. (1995) *NGF modulates information processing in the rat auditory thalamus*, Soc. Neurosci. Abst. 21: 549.
- Eriksson J., Locatelli C., Eriksson C., Bajo V.M., Villa A.E.P. (1996) *Early activation in the auditory system and decision-making paradigm in the rat*, J. Physiol. 493P: 14S.
- Locatelli C., Eriksson C., Bajo V.M., Edeline J.-M., Liberati D., Vantini G., Villa A.E.P. (1996) *High order frequency domain analysis of population activity in rat auditory cortex*, J. Physiol. 493P: 20S-21S.
- Vantini G., Bajo V.M., Edeline J.-M., Villa A.E.P. (1996) *Nerve growth*

- factor (NGF) modulates single unit activity in rat auditory thalamus, *J. Physiol.* 493P, 21S.
- Rouiller E.M., Bajo V.M., Eriksson J., Villa A.E.P. (1996) Activation of rat auditory associative pathways revealed by Fos-like immunoreactivity after a decision-making paradigm, *J. Physiol.* 493P: 21S.
- Celletti A., Villa A.E.P. (1996) *Chaotic dynamics in single unit recordings*, Proceedings of the 3rd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, Bern 12-13 Janvier 1996, P03-10.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1996) *Fast methods for estimation of occurrences of spatiotemporal patterns of firing among simultaneously recorded spike trains*, Proceedings of the 3rd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, Bern 12-13 Janvier 1996, P03-11.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1996) *Influence of local-kinetics on spatiotemporal patterns in simulated cortex*, Proceedings of the 3rd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, Bern 12-13 Janvier 1996, P03-12.
- Locatelli C., Eriksson C., Bajo V., Vantini G., Villa A.E.P. (1996) *High order frequency domain analysis of population activity in rat auditory cortex*, Proceedings of the 3rd Swiss Poster Meeting on Basic and Clinical Neuroscience, Bern 12-13 Janvier 1996, P06-20.
- Celletti A., Villa A.E.P. (1996) *Determination of chaotic attractors in experimental time series of neuronal data*, Dynamic Days VIIIth Annual Workshop-Lyon, July 10.-13., 1996.
- Pozzoli U., Dutoit P., Locatelli C., Liberati D., Eriksson C., Vantini G., Villa A.E.P. (1996) *Basal forebrain cholinergic neurons selectively affect nonlinear interactions in the rat auditory cortex*. Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System-Prague, September 4. - 7., 1996
- Hervé-Minvielle A., Herrmann A.K., Bajo V.M., Villa A.E.P., Eriksson J., Eriksson C., Rouiller E.M. (1996) *Identification of auditory structures involved in information processing during different phases of a sensory-motor learning in rats*, Acoustical Signal Processing in the Central Auditory System-Prague, September 4. - 7., 1996
- Villa A.E.P. (1996) *Reversible inactivation in cortico-thalamic circuits*, *Europ. J. Neurosci. Suppl* 9: 4.
- Villa AEP (1996) *Functional organization in the thalamo-cortical pathway*, Abstract Book of the International Workshop on Neural Networks: from Biology to Hardware Implementations (September 23-27, 1996, Chia (Cagliari), Italy), p.14.
- Eriksson C, Haeberli C, Eriksson J and Villa AEP (1996) *Multiple-site recordings in computer assisted neurophysiology*, Abstract Book of the International Workshop on Neural Networks: from Biology to Hardware Implementations (September 23-27, 1996, Chia (Cagliari), Italy), p.27.

- Dutoit P, Pozzoli U, Locatelli C, Liberati D, Eriksson C, Vantini G and Villa AEP (1996) *Nonlinear interactions in the rat auditory cortex*, Abstract Book of the International Workshop on Neural Networks: from Biology to Hardware Implementations (September 23-27, 1996, Chia (Cagliari), Italy), p.28.
- Hajós M., Villa A.E.P., Sharp T. (1996) *Pharmacological properties of burst-firing serotonergic neurones in the rat dorsal raphe nucleus*, Soc. Neurosci. Abst. 22: 1322.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) *A method to optimize the significance of detected patterns of spikes in multiple spike train recordings*. Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the Swiss Society for Neuroscience, Fribourg, 17-18 Janvier 1997, P08-01.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1997) *Dynamic transitions in global network activity are influenced by the balance of excitation and inhibition*, Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the Swiss Society for Neuroscience, Fribourg, 17-18 Janvier 1997, P08-02.
- Hervé-Minvielle A., Carretta D., Bajo V.M., Villa A.E.P., Rouiller E.M. (1997) *Evolution of c-fos expression in auditory structures during a sensori-motor learning in rats*, Proceedings of the 2nd Annual Meeting of the Swiss Society for Neuroscience, Fribourg, 17-18 Janvier 1997, P06-04.
- Tang P., Dutoit P., Villa A.E.P., Rouat J. (1997) *Effect of the membrane time constant in a model of a chopper-S neuron of the anteroventral cochlear nucleus: a neuroheuristic approach*, Association for Research in Otolaryngology, ARO Abstract Book, 1997 Midwinter Meeting, Florida February 2-6, #472, p. 118.
- Eriksson J.L., Robert A., Villa A.E.P., de Ribaupierre Y. (1997) *Simulations of the auditory periphery and cochlear nucleus cells responses to simple and complex sound stimuli*. USGEB meeting, Genève 20-21 March 1997.
- Villa A.E.P., Dutoit P., Tetko I.V., de Ribaupierre Y. (1997) *Corticofugal modulation of nonlinear interactions in the guinea pig thalamus*. USGEB meeting, Genève 20-21 March 1997.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) *A comparative study of pattern detection algorithm and dynamical system approach using simulated spike trains*, 7th International Conference on Artificial Neural Networks, Lausanne, 7-10 October 1997.
- Villa A.E.P., Hyland B., Tetko I.V. (1997) *Dynamic network interactions in the rat auditory cortex depend on behavioral context in a reaction-time task*. Neural Coding '97, Versailles (F) 29 September -3 October 1997.
- Jeandenans L., Gautero M., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997) *Multi-platform Java based software for the analysis of chaotic dynamics in spike trains*. Neural Coding '97, Versailles (F) 29 September -3 October 1997



- Villa A.E.P., Dutoit P., Tetko I.V., Hyland B., Blüthmann H., Hunziker W., Schwaller B., Celio M. (1998) *Non-linear coupling of local field potentials across cortical sites in parvalbumin-deficient mice*. Proceedings of the 3rd Annual Meeting of the Swiss Society for Neuroscience, Lausanne, 17 Janvier 1998, P08-20, p.50.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Hyland B., Najem A., Kuhn A. (1998) *Spatiotemporal activity patterns in rat temporal cortex during a Go/NoGo task*. Proceedings of the 3rd Annual Meeting of the Swiss Society for Neuroscience, Lausanne, 17 Janvier 1998, P08-21, p.51.
- Hill S.L., Villa A.E.P. (1998) *Corticofugal projections dynamically reorganize activity in large-scale thalamocortical simulations*, Proceedings of the 26th Göttingen Neurobiology Conference, Tübingen (D) 26-29 March , P764.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Hyland B., Najem A., Kuhn A. (1998) *Cortical spatiotemporal firing patterns related to motor preparation in a conditioned task*, Proc. 2nd Int. Symp. on Experimental Spinal Cord Repair & Regeneration, Brescia, Italy 6-8 March 1998, pp. 5.17-5.22.
- Tetko I.V., Villa, A.E.P. (1998) *Detection of Temporal Interactions in Multiple Spike Trains Using Pattern Grouping Algorithm*, IVth European Research Conference on Neural Mechanisms of Learning and Memory: Dynamics of the Trace , Acquafredda di Maratea, Italy, 9-14, 1998 .
- Schwaller B., Villa A.E.P., Tetko I.V., Hunziker W., Tandon P., Silveira D.C., Celio M.R. (1998) *Phenotype of Parvalbumin Nullmutant Mice*, Europ. J. Neurosci. Suppl. 10: 4.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Hyland B., Najem A. (1998) *Behavioral significance of spatio-temporal activity patterns among rat cortical neurons*, Europ. J. Neurosci. Suppl. 10: 86.
- Tetko I.V., Villa A.E.P. (1998) *Detection of temporal interactions in multiple spike trains using pattern grouping algorithm*, Europ. J. Neurosci. Suppl. 10: 88.
- Hajós M., Gartside S.E., Sharp T., Hyland B.I., Tetko I., Villa A.E.P. (1998) *5-HT<sub>1A</sub> receptor mediated modulation of neuronal activity of the medial prefrontal cortex*, Europ. J. Neurosci. Suppl. 10: 347.
- Tetko, I.V., Kovalishyn V.V., Luik A.I., Kasheva T.N. Villa, A.E.P., Livingstone D.J. (1998) *Variable Selection in the Cascade-Correlation Learning Architecture*. 12th European Symposium on Quantative Structure-Activity Relationships: Molecular Modelling and Prediction of Bioactivity, August 23-28, 1998, Copenhagen, Denmark.
- Villa A.E.P., Eriksson C., Eriksson J., Haeberli C., Hyland B., Najem A. (1998) *Early communication between stimulus evaluation and response systems in a novel Go/Nogo conflict paradigm in rats*, Int. J. Psychophysiol. 30: 123-124.

- Villa A.E.P., Hyland B., Kuhm A., Najem A., Tetko I.V. (1998) *Precise temporal coding of spike occurrences are related to future behavioral performance in freely-moving rats*, Soc. Neurosci. Abst. 24: 1877.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Perrig S., Seeck M., Landis T., Villemure J.-G. (1999) *Intraoperative Electrooculography: functional analysis of the epileptogenic zone*, Proceedings of the 4th Annual Meeting of the Swiss Society for Neuroscience, Zurich, 16 Janvier 1999, P01.36.
- Eriksson, J.L., Najem A., Villa A.E.P. (1999) *Discrimination by rats of variable instances of vowels*, Abstracts of the 22nd Meeting, Association for Research in Otolaryngology, 13-18 février 1999, St. Petersburg, Florida, vol. 22: 74.
- Celletti A., Froeschlé C., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1999) *Detection of deterministic dynamics in short discrete time series*, Interdisciplinary Workshop "Chaos in Brain ?", 10-12 mars 1999, Bonn, p. 47.
- Villa A.E.P., Tetko I.V., Hunziker W., Celio M., Schwaller B. (1999) *Non-linear coupling of local field potentials across cortical sites in parvalbumin-deficient mice*, Abstract book of the Interdisciplinary Workshop "Chaos in Brain ?", 10-12 mars 1999, Bonn, p. 65.**
- Villa A.E.P., Tetko I.V. (1999) *Non-linear cortico-cortical interaction in a model of Alzheimer's disease*, 7th International Conference on Cognitive Neuroscience, 28 juin-3 juillet 1999, Budapest.
- Chibirova O.K., Aksenova T.I., Villa A. E. P. , Tetko I.V. (1999) *Extracellular spike detection using nonlinear models*, 31st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 29 septembre - 2 octobre 1999, Roma.
- Filipov D.V., Iglesias J., Jeandenans L., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1999) *Neurophysiological analysis on the Web*, 31st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 29 septembre - 2 octobre 1999, Roma.
- Ivakhnenko A.G., Ivakhnenko G.A., Sarychev A.P., Villa A.E.P., Tetko I.V. (1999) *Automatic recognition of functional neuronal interactions*, 31st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 29 septembre - 2 octobre 1999, Roma.**
- Sinitsky V.N., Gruzdev G.M., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1999) *Effect of antipsychotic drug Sulpiride on the EEG activity and psychophysiological measurements*, 31st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 29 septembre - 2 octobre 1999, Roma.
- Storozhuk V.M., Khorevin V.I., Sachenko V.V., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1999) *Dopaminergic modulation of glutamatergic transmission in sensorimotor cortex during conditioning*, 31st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 29 septembre - 2 octobre 1999, Roma.

Villa A.E.P., Najem A., Kuhn A., Eriksson J., Haeberli C., Tetko I.V. (1999) *Early communication between stimulus evaluation and response systems in a complex auditory discrimination task*, 31st Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society, 29 septembre - 2 octobre 1999, Roma.

Villa A.E.P., DelPrete V., Tetko I.V., Martignon L. (1999) *Syntony of neuronal discharges revealed by binarization of spike counts in multiple single units recordings*, Soc. Neurosci. Abst. 25: .

### **Tesinas y doctorados**

Kuhn A. (1997-1998) *Apprentissage séquentiel d'une tâche de discrimination complexe par le rat et patterns spatio-temporels d'activité dans le cortex cérébral d'animaux soumis à cette tâche*, Tesina, Facultad de Ciencias de la Universidad de Lausanne (Biología) Director: A. Villa.

Najem A. (1997-1999) *Comparaison d'indices perceptifs dans un apprentissage séquentiel chez le rat*, Tesina, Facultad de Ciencias de la Universidad de Ginebra (Biología) Director: A. Villa.

Mariéthoz C. (1999-2000) *Influence spécifique des protéines tampon du calcium dans les circuits inhibiteurs au niveau thalamo-cortical*, Tesina, Facultad de Ciencias de la Universidad de Lausanne (Biología) Director: A. Villa.

Hill S. (1994-1999) *Spatial and temporal processing in large-scale thalamocortical neural networks*. Tesis doctoral, Facultad de Ciencias de la Universidad de Lausanne, Director: A. Villa.

Eriksson J. (1994-1999) *Complex sound discrimination in the auditory pathway*. Tesis doctoral, Facultad de Ciencias de la Universidad de Lausanne, Director: A. Villa.

