

<http://www.neuroheuristic.org>

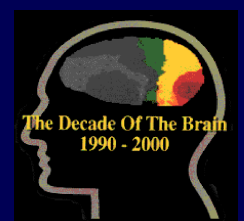


Virtual laboratory



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.

Laboratoire de
«Neuroheuristique»

* * * * *

Lausanne
Septembre 1999

Laboratoire de «Neuroheuristique»

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

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

Internet: www.lnh.unil.ch

Le Laboratoire de Neuroheuristique a été constitué au début de l'année 1995 à l'Institut de Physiologie de l'Université de Lausanne (Suisse) avec le but de développer la recherche en électrophysiologie des centres nerveux supérieurs et de l'appliquer à l'étude du traitement de l'information en relation avec les systèmes sensoriels. Le soutien que l'Union Européenne, l'Office Fédéral pour l'Éducation et la Science et le Fonds National de la Recherche Scientifique de la Suisse avaient apporté aux projets de recherche d'Alessandro Villa ont permis de réunir une équipe internationale de chercheurs spécialisés dans divers domaines qui ont contribué aux premiers pas du Laboratoire. Au cours des années successives les collaborations internationales et les contrats de recherche ont été étendus et ce document témoigne de la vivacité du travail qui s'effectue actuellement. Il faut aussi relever que le personnel du Laboratoire de Neuroheuristique participe activement à plusieurs activités d'enseignement et d'encadrement universitaire au sein de la Faculté de Médecine et de la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne et que plusieurs étudiants ayant choisi des thèmes de neurosciences intégrées y effectuent leur thèse de Diplôme d'Études Avancées et de Doctorat ès Sciences.

Cadre théorique

La démarche scientifique se fonde classiquement sur le postulat d'un monde extérieur objectif. Cette conviction est soutenue par une démarche rationnelle, qui fait appel aux lois mécaniques de causalité et de déterminisme. Cette démarche, brillamment développée par Descartes au XVII^e siècle, est à la base de l'empirisme classique qui a posé les jalons de l'essor des sciences physiques et techniques, qui ont forgé la technoculture que nous vivons quotidiennement. L'approche positiviste et réductionniste a toutefois montré des limites dans ses propres domaines d'excellence. Par exemple, pour comprendre l'apparition de la turbulence, la théorie de Kolmogorov n'a été améliorée que par un changement de paradigme qui a introduit les notions de chaos et d'attracteurs étranges.

Les limites de l'approche classique sont encore plus patentes dans la recherche biomédicale confrontée constamment aux processus pathologiques et du vieillissement. L'apparente stabilité de l'individu n'est qu'une illusion, puisque tout organisme vivant renouvelle sans arrêt la quasi totalité des molécules qui le composent. Cet enchaînement incessant d'anabolisme et de catabolisme, qui a lieu dans chaque cellule, est, de loin, le premier consommateur d'énergie dans le Vivant. Cette violation apparente de la théorie thermodynamique classique ne peut être comprise qu'en postulant que la dissipation d'énergie devient la source d'une nouvel état plus stable. La discontinuité dans les niveaux

d'organisation doit donc s'accompagner de flux d'informations dont la mesure et la quantification nous échappe dans une large mesure, vu les dimensions métriques de l'espace euclidien dans lequel la démarche scientifique classique a évolué et s'est enfermée.

Dans l'étude des fonctions cérébrales le concept même de cognition ne saurait être conçu indépendamment de ses fondements neurobiologiques, et de sa relation avec la représentation mentale, la logique et les théories computationnelles des performances animales et humaines. L'étude *in vivo* de l'activité du cerveau ne peut donc ignorer les mécanismes générateurs qui ont organisé son substrat matériel. En particulier, la disparition massive, entre 20 et 80%, de populations de cellules nerveuses à un stade de maturation avancé constitue une discontinuité majeure vraisemblablement nécessaire au passage à un niveau supérieur d'organisation.

Il est largement accepté que les systèmes biologiques présentent un degré d'imprécision génétique et épigénétique, qui peut endommager mortellement certaines cellules en développement, mais la mort neuronale programmée, ou *apoptose*, intéresse des cellules qui ont déjà exprimé leurs gènes caractéristiques et qui, dans la plupart des cas, ont déjà établi des connexions avec leur cellules cibles. Le bénéfice d'un tel processus, caractérisé d'abord par une hyperproduction, puis par la perte d'une grande proportion de cellules, n'est certainement pas facile à comprendre, tant son caractère diffère de la logique de l'ontogenèse classique. Deux points au moins nous choquent: premièrement, le développement d'un organisme est un cas paradigmatique d'une série progressive d'étapes constructives au cours desquelles on assiste à l'accrétion de cellules, à la croissance et à la maturation des organes et à la différenciation de leur fonctions biochimiques et physiologiques; deuxièmement, la mort cellulaire programmée représente le seul cas dans la vie d'un individu où la perte massive de cellules ne correspond pas à un processus pathologique ou de vieillissement. De manière générale, nous pensons que les stratégies possibles à mettre en oeuvre pour essayer de comprendre le fonctionnement cérébral se heurtent au problème d'échelle des objets d'étude eux-mêmes, au niveau moléculaire, cellulaire, individuel, ou encore social.

Une stratégie transdisciplinaire

La stratégie de recherche fondée sur la causalité «bottom-up», c'est-à-dire d'un niveau de complexité inférieure vers des niveaux de complexité croissante, choisie de préférence par les neurobiologistes, apparaît potentiellement nécessaire et suffisante, mais inaccessible à l'expérimentation, vu l'impossibilité d'examiner simultanément tous les éléments cellulaires d'un cerveau, aussi primitif soit il. Une stratégie «top-down», c'est-à-dire une stratégie qui, en partant d'un niveau de complexité élevé, à l'aide de «boîtes noires», se dirige vers une complexité inférieure, semble être plus facile à réaliser, mais constitue une voie non nécessaire et non suffisante pour comprendre les

fondements de l'activité cérébrale. L'attribution même de mécanismes fonctionnels à un niveau donné d'organisation est le fruit d'une interprétation réductionniste et ambivalente du problème à traiter. De la confrontation entre les causalités «bottom-up» et «top-down» pourrait se développer une métamorphose vers un autre type de démarche dans les neurosciences. Dans notre perspective, la métamorphose a lieu lorsque se vérifie une combinaison essentiellement nouvelle et imprévue des propriétés préexistantes. À l'aube du XXI siècle, une telle démarche doit sans cesse faire appel aux nouvelles sciences et technologies, qui constituent un moteur de l'émergence, dont la biologie moléculaire et l'informatique sont certainement parmi les plus importantes aujourd'hui.

C'est en s'appuyant sur ce genre de démarche, fondée sur une approche transdisciplinaire à l'intérieur des Neurosciences, c'est-à-dire une démarche allant au-delà des cloisons existant entre les disciplines, que s'élabore le cadre théorique de la neuroheuristique, ou neuristique (qui dérive des mots grecs *neuron* «nerf» et *heuriskein* «trouver», «découvrir»). Nous nous référons aux relations dynamiques entre les connaissances complexes acquises par les Neurosciences au moyen d'une démarche non réductible à une expertise puisqu'elle est renouvelée sans cesse à chaque étape de son avancement vers la découverte scientifique.

Rapport d'activité 1995-1999

Personnel **Responsable**
Alessandro Villa, M.Eng., Ph.D.

Chercheurs
Igor Tetko, Ph.D.
Maria Antonieta Farré Castany, Ph.D.
Pierre Dutoit, M.D.

Étudiants
Jan Eriksson, doctorant
Sean Hill, doctorant
Daniel Huber, doctorant
Luciana Carota, DEA (Université de Bologna)
Javier Iglesias, DEA
Alexandre Kuhn, DEA
Céline Mariéthoz, DEA
Abdellatif Najem, DEA (Université de Genève)

Personnel technique
(partagé avec les autres groupes del'Institut de Physiologie)

Christian Haerberli, Ingénieur électronicien
Michel Jadé, Ingénieur mécanicien
André Singy, ouvrier mécanicien
Danièle Dufour, ouvrière à l'animalerie

Collaborations extérieures

T. Aksenova, Academy of Sciences, Kiev, Ukraine
 D. Brillinger, University of California, Berkeley, USA
 P. Calissano, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Rome, Italie
 M. Celio, Université de Fribourg, Suisse
 A. Celletti, Università "Tor Vergata", Rome, Italie
 H. Dedieu, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse
 M. Denham, University of Plymouth, Angleterre
 C. Depeursinge, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse
 F. Donati, Inselspital, Berne, Suisse
 P. Erdi, Académie des sciences, Budapest, Hongrie
 M. Fabiani, University of Missouri, St. Louis, USA
 G. Gerstein, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
 G. Gratton, University of Missouri, St. Louis, USA
 F. Grize, Université de Lausanne, Suisse
 M. Hajòs, Upjohn-Welcome, Kalamazoo, USA
 M. Hasler, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse
 J. He, University of Hong Kong, République Populaire de Chine
 J. Huuskonen, University of Helsinki, Finlande
 B. Hyland, University of Otago, Nouvelle Zélande
 A. Ivakhnenko, Academy of Sciences, Kiev, Ukraine
 P. Jen, University of Missouri, Columbia, USA
 T. Landis, Hôpital Universitaire Cantonal de Genève, Suisse
 D. Livingstone, ChemQuest Ltd., England
 L. Martignon, Max-Planck-Institut, Berlin, Allemagne
 S. Perrig, Hôpital Universitaire Cantonal de Genève, Suisse
 A. Riehle, CRNC, CNRS, Marseille, France
 J. Rouat, Université du Québec, Chicoutimi, Canada
 E. Rouiller, Université de Fribourg, Suisse
 T. Ruusuvirta, University of Jivaskyla, Finlande
 E. Saldaña, Universidad de Salamanca, Espagne
 B. Schwaller, Université de Fribourg, Suisse
 V. Sinitsky, Ministry of Health, Kiev, Ukraine
 V. Storozhuk, Académie des Sciences, Kiev, Ukraine
 N. Suga, Washington University, St. Louis, USA
 M. Szenté, University of Szeged, Hongrie
 J. Taylor, King's College, Londres, Angleterre
 E. Vaadia, Hebrew University, Jerusalem, Israel
 F. Ventriglia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Naples, Italie
 J.-F. Vibert, Hôpital St. Antoine, Paris
 W. Welsh, University of Missouri, St. Louis, USA
 W. Zielinski, Food and Drug Administration, USA

**Organisation de
 manifestations
 scientifiques**

- 1997 : Symposium "Temporal Patterns and Brain Dynamics"
 (organisateur : A. Villa), Seventh International Conference on Artificial
 Neural Networks, Lausanne 8-10 octobre, conjointement par le

European Neural Network Society et l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

- 1998 : Symposium "Human and Medical Imaging" (organisateur : A. Villa), 5th World Conference on Human Choice and Computers (HCC-5) : Computers and Networks in the Age of Globalization, Genève 25-28 août, conjointement par la International Federation for Information processing et la Faculté des HEC de l'Université de Lausanne.

- 1999 : "Le virtuel, une nouvelle vision du monde?" (membre du comité scientifique et coorganisateur : A. Villa), Sion (Valais, Suisse) 7-8 octobre 1999, Inter- et transdisciplinarité : Forum art, science et technique, série de symposia organisés par l'Institut Universitaire Kurt Bösch.

Contrats

Contrat du Fonds National de la Recherche Scientifique suisse (FNRS), "Automatic complex sound recognition based on physiological coding principle" (A. Villa, H. Dedieu, M. Hasler et Y. de Ribaupierre, 1996-1998).

- Contrat binational entre le FNRS suisse et le Medical Research Council (UK), "Electrophysiological and pharmacological characterisation of the brain 5-HT neurone" (A. Villa et M. Hajòs, 1996-1997).

- Subvention de l'Istituto della Enciclopedia Italiana, Rome, "Frontiere della Vita – Frontiers of Life" (A. Villa, 1997-1998).

- Contrat INTAS du Conseil de l'Europe pour le développement de la recherche scientifique en Ukraine, INTAS-UA, "Development and Application of a Volume Learning Algorithm Artificial Neural Network in 3D Quantitative Structure-Activity Relationship Studies" (I. Tetko et D. Livingstone, 1997-1999).

- Subvention de Novartis, "Electrophysiological properties of cortical neurons in Parvalbumin-deficient mice" (A. Villa et M. Celio, 1997-1998).

- Subvention de l'Office Fédéral de l'Education et la Science, "Computational Neuroscience" (A. Villa et A. Kuhn, 1998).

- Contrat INTAS du Conseil de l'Europe pour le développement de la recherche scientifique dans les Pays de l'ex-URSS, INTAS-OPEN, "Computer Assisted Neurophysiology by Distributed Java Program" (A. Villa, coordinateur, 1998-2000).

- Contrat INTAS du Conseil de l'Europe pour le développement de la recherche scientifique dans les Pays de l'ex-URSS, INTAS-OPEN, "Dopaminergic and glutamatergic interaction in neocortex of awaked brain" (A. Villa, coordinateur, 1998-2001).

- Contrat du Fonds National de la Recherche Scientifique suisse, "Bio-inspired methods for automatic recognition of complex auditory signals" (A. Villa, H. Dedieu et M. Hasler, 1999-2001).

- Contrat avec le National Science Foundation (USA), “Statistical evaluation of Hebbian learning in biological recordings of neural networks” (D. Brillinger et A. Villa, 1999-2002).
- Donations privées pour le soutien des étudiants en formation.

Activité de recherche

Au cours des dernières années le thème conducteur de nos recherches a été l'étude du processus d'intégration sensori-moteur, avec une attention particulière à la modalité sensorielle auditive, au moyen d'une boucle réunissant expérimentation animale et simulation. A part de rares exceptions, le modèle animal choisi a été le rongeur, le rat le plus souvent et la souris tout récemment. Le thème de notre étude a été développé le long de plusieurs axes de recherche qui se recoupent et que l'on peut identifier comme suit: (1) étude des interactions fonctionnelles entre les centres nerveux supérieurs; (2) modulation «non spécifique» de l'information dans les circuits thalamiques et corticaux; (3) approche comportementale du processus sensori-moteur; (4) modèles neuromimétiques et réseaux de neurones artificiels permettant de simuler et intégrer progressivement les résultats des recherches expérimentales; (5) développements de nouvelles méthodes d'analyse de l'activité neuronale.

1. Interactions fonctionnelles

La particularité de notre approche électrophysiologique réside dans l'utilisation de méthodes d'enregistrement par électrodes multiples depuis plusieurs années. Cette approche permet d'étudier les interactions fonctionnelles (pour les différencier des interactions structurelles révélées par les études anatomiques) entre sites d'enregistrements à l'intérieur d'une même région du cerveau ou entre régions différentes, voire même entre les hémisphères. Nous avons commencé à acquérir l'expertise dans ce domaine depuis plus de quinze ans et nous avons progressivement développé un certain nombre d'outils nécessaires à la gestion des masses énormes de données générées par ces expériences. Chez l'animal nous sommes actuellement en mesure d'enregistrer simultanément jusqu'à 31 activités unitaires distribuées dans diverses régions du cerveau. Les techniques actuelles de discrimination du signal ne permettent pas d'envisager raisonnablement davantage de cellules enregistrées *in vivo* et nous préférons mettre l'accent sur la qualité des signaux que sur leur nombre. En même temps que les séries temporelles de potentiels d'action («spike trains») nous pouvons enregistrer l'activité multiunitaire et les potentiels locaux de champ. Chez l'homme nous poursuivons les travaux entrepris antérieurement sur l'analyse électroencéphalographique et plus récemment nous avons établi une collaboration avec des neurologues et neurochirurgiens pour l'analyse d'électrocortigrammes peropératoires.

1.1. Chez le rongeur anesthésié

Le cortex cérébral a parfois été assimilé à «une machine qui parle à elle-même», vu le nombre prépondérant des interactions cortico-corticales par rapport aux autres connexions. Toutefois cette «machine» reçoit d'une part des informations précises du monde extérieur via le thalamus et d'autre part ses efférences, même lorsqu'elles ne sont pas directement liées à la réponse motrice, sont susceptibles de modifier la perception et le comportement que l'individu aura face aux informations sensorielles qu'il reçoit ultérieurement. Les travaux que nous effectuons sur le modèle animal anesthésié, essentiellement chez le rat et le cobaye, visent l'étude des effets que le cortex cérébral exerce sur les structures sous-corticales. La méthode de choix utilisée au cours de ces travaux a été l'inactivation réversible du cortex par abaissement de la température tissulaire. Nous avons étudié les interactions entre différentes régions thalamiques par la méthode de crosscorrélation dans le domaine temporel et par la méthode du bispectrum (cumulant du troisième ordre) entre potentiels de champ dans le domaine fréquentiel. Ces travaux ont montré que le degré de synchronie entre sites thalamiques éloignés dépend des caractéristiques temporelles de l'activité corticale. C'est un résultat important puisqu'il suggère que le cortex contrôle dans quelle mesure le thalamus parle à lui-même. Dans une situation extrême, lorsque le cortex est inactivé, les interactions fonctionnelles intrathalamiques sont fréquentes. Ces interactions ont pour conséquence que l'information sensorielle ascendante peut difficilement être décomposée en indices perceptifs pouvant être traités parallèlement. Au contraire, lorsque l'activité corticale est soutenue, l'inhibition intrathalamique est forte et l'information sensorielle est véritablement décomposée en un grand nombre de modules de traitement parallèles. Les caractéristiques temporelles de l'activité corticale vont être déterminants pour régler dynamiquement ce traitement thalamo-cortical de l'information, apparenté à un filtrage adaptatif.

Le thème central de nos recherches étant l'intégration sensorimotrice nous nous sommes aussi intéressés au rôle que peuvent jouer les projections efférentes de la substance noire réticulée, centre de contrôle moteur, vers le thalamus. En étudiant l'effet de la kétamine, un composant du cocktail d'anesthésiques administré lors des expériences aiguës, nos résultats ont mis en évidence que cette drogue peut changer de manière radicale la synchronicité à l'intérieur de la substance noire réticulée elle-même, même entre régions éloignées de plusieurs centaines de microns. En plus de son action anesthésiante, la kétamine est aussi un antagoniste non compétitif du récepteur glutamatergique de type NMDA et de ce fait elle permet d'étudier indirectement le rôle des projections corticofuges, connues pour utiliser le glutamate comme neurotransmetteur excitateur.

1.2. Chez le rat chronique

Le développement le plus spectaculaire que nous avons obtenu au cours des dernières années a sans doute été la mise en oeuvre, chez le rat chronique, d'un système original d'acquisition simultanée de

potentiels d'action extracellulaires et de potentiels de champ. Ce système est le fruit d'un travail propre à notre équipe et aux techniciens de l'Institut de physiologie de l'Université de Lausanne. Les acquisitions de données ainsi que le protocole expérimental sont contrôlés par un ordinateur personnel qui est connecté à des modules électroniques développés à notre atelier. Le système est modulaire et après le premier prototype nous avons entièrement dupliqué l'installation. En plus des signaux électrophysiologiques, notre système permet l'acquisition d'événements comportementaux, par exemple l'instant précis du passage de l'animal à travers de détecteurs de position, et de l'enclenchement et déclenchement de presignaux et signaux utilisés dans les tâches de conditionnement.

Comme pour les expériences chez l'animal anesthésié nous pouvons enregistrer jusqu'à 31 activités unitaires simultanément, mais nous nous limitons généralement à une quinzaine de cellules en choisissant les signaux les plus stables. Grâce à cet outil nous avons plusieurs projets en cours qui cherchent à établir l'existence et la signification d'interactions fonctionnelles, dont plusieurs en collaboration avec des visiteurs provenant de l'étranger (Oxford, Jyväskylä, Rome, Dunedin). Nous avons pu enregistrer l'activité corticale dans le cortex pariétal des deux hémisphères à la fois, dans deux régions distinctes du cortex, dans le cortex et le thalamus auditifs simultanément ainsi que dans le cortex préfrontal (région infralimbique) et le noyau dorsal du raphe médian. Ces activités ont été acquises pendant plusieurs états de veille et sommeil ou lors de l'exécution de tâches comportementales complexes. Cette diversité de situations et de sites d'enregistrements nous permet entre autre de mieux comprendre les limites et performances de notre appareillage et de le renouveler et l'améliorer pas à pas grâce au concept modulaire de base. Notamment les labyrinthes pour les tests comportementaux ont été construits avec des contraintes particulières liées aux faibles courants électriques qui sont mesurés par électrophysiologie.

L'étude d'interactions fonctionnelles entre sites d'enregistrements corticaux pendant un paradigme comportemental de type opérant (discuté plus loin) permet d'étudier un aspect fondamental de la préparation motrice. Est-ce que le sujet anticipe le stimulus attendu lorsque l'instant de la présentation du stimulus dépend d'un acte volitif du sujet lui-même? A l'aide des techniques de détection de patterns spatio-temporels de potentiels d'action nous avons pu montrer, pour la première fois, que des réseaux neuronaux distribués génèrent une activité électrophysiologique prédictive du choix comportemental que le sujet fera au moment de l'apparition du stimulus. Ceci est reflété aussi bien dans la performance (taux de réponses correctes) que dans les temps de réaction.

1.3. Chez la souris transgénique

Au niveau du thalamus et du cortex la balance des effets excitateurs et inhibiteurs est déterminante afin que le traitement de l'information ait lieu de manière optimale. Un dérèglement de cette balance aura généralement

comme conséquence d'empêcher le fonctionnement correct des voies corticofuges et, dans certains cas, de faire apparaître une activité paroxysmale pouvant déclencher des crises épileptiques. Ceci revient à considérer ces activités pathologiques comme le résultat d'altérations importantes des interactions fonctionnelles intrinsèques au cortex et entre le cortex et les structures sous-corticales qui lui sont associées. La quasi totalité des cellules inhibitrices du thalamus et du cortex utilise le neurotransmetteur GABA. Ces cellules sont aussi caractérisées par l'expression spécifique de protéines-tampon du ion calcium (Ca^{2+}), tel que Parvalbumine, Calrétinine et Calbindine.

Sur la base de cette connaissance nous avons commencé l'étude des interactions entre sites corticaux différents sur des souris transgéniques, ayant la particularité d'être totalement déficientes de l'une ou l'autre, ou de plusieurs à la fois, des protéines-tampon du ion Ca^{2+} . Des observations préalables effectuées par M. Celio et B. Schwaller de l'Institut d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Fribourg (Suisse) et par leurs collaborateurs de la firme pharmaceutique Novartis (Bâle) avaient montré que les cellules inhibitrices sont présentes même chez les individus totalement déficients en protéine-tampon, mais la susceptibilité de ces sujets aux crises épileptiques était fortement altérée. Les analyses des enregistrements de potentiels d'action multiples et de potentiels de champ ont montré que le dérèglement du fonctionnement des éléments inhibiteurs des réseaux neuronaux corticaux et thalamiques modifiait la propagation des ondes paroxysmales d'activité en altérant davantage la «qualité» de l'inhibition, c'est-à-dire la dynamique synaptique, que la «quantité» d'inhibition, c'est-à-dire la concentration de neurotransmetteur relâché. Ces travaux se poursuivront en essayant de cibler des populations d'interneurones inhibiteurs particuliers et de clarifier la part de déficit thalamique par rapport au déficit cortical.

1.4. Chez l'homme

L'application de méthodes d'analyse spectrale linéaire et non-linéaire à l'étude électroencéphalographique de patients atteints de démence sénile de type Alzheimer nous avait permis de nous familiariser avec ce type de données et de nouer des contacts avec plusieurs équipes médicales en Europe et aux États-Unis. Ces analyses se poursuivent sur des populations de patients atteints de pathologies psychiatriques et neuropsychologiques bien identifiées. Les résultats intéressants obtenus à partir des modèles animaux d'épilepsie nous ont ultérieurement rapprochés du monde clinique et tout particulièrement de l'équipe d'évaluation neurologique préchirurgicale Vaud-Genève, qui traite, à l'Hôpital Universitaire de Genève, la plupart des patients atteints d'épilepsie temporale devant subir une ablation du lobe temporal antérieur. Depuis l'automne 1998 nous avons commencé à analyser les électrocorticogrammes peropératoires, et les électroencéphalogrammes enregistrés au cours des périodes interictales, de patients dont l'examen pathologique et le suivi clinique montrent des atteintes au niveau de l'amygdale ou de l'hippocampe. Le but de notre travail est de déterminer

l'existence de corrélats entre les interactions fonctionnelles révélées par l'analyse bispectrale des électrocorticogrammes et la localisation présumée du foyer épileptogénique faite par les cliniciens sur la base des examens qu'ils effectuent habituellement. Ces examens ne sont pas toujours en mesure de fournir des indications précises sur la localisation du foyer et nous espérons compléter les données à disposition des neurochirurgiens afin qu'ils puissent opérer avec une cible mieux identifiée.

2. Modulation «non-spécifique»

Il existe dans le cerveau plusieurs regroupements de neurones formant un réseau de connexions très étendues et ayant un caractère diffus. Au lieu de transmettre une information précise, sensorielle ou motrice, ces cellules modulent l'activité de grandes populations de neurones dans le thalamus et le cortex cérébral par des projections axonales très ramifiées qui mettent une cellule en contact avec des dizaines de milliers de neurones thalamiques et corticaux, entre autres. L'action de ces voies modulatrices ne se limite pas simplement à rendre plus ou moins excitables les cellules postsynaptiques, mais module indirectement les interactions fonctionnelles entre les régions cibles en modifiant leur synchronisation et leur dynamique de décharge. C'est précisément dans le but de mieux comprendre la nature de cette modulation que nous nous sommes intéressés à trois voies impliqués dans le processus d'intégration sensorimoteur.

2.1. Voie cholinergique du cerveau antérieur basal

Cette voie est à l'origine de la plus grande partie de l'innervation cholinergique du néocortex et se projette aussi vers le noyau réticulaire du thalamus. Une altération de cette voie est souvent associée aux déficiences cognitives sensorimotrices et mnésiques typiques de la maladie de Alzheimer. Chez le rat, même à l'âge adulte, ces cellules cholinergiques possèdent des récepteurs de faible affinité au facteur de croissance neuronale (NGF) tandis que les cellules appartenant à l'autre grande voie modulatrice cholinergique, qui part du pont et du tegmentum mésencéphalique, n'expriment pas ce récepteur. Nous avons entrepris de modifier sélectivement les niveaux d'activation des projections cholinergiques du cerveau antérieur basal soit en les augmentant, par le biais d'infusions de NGF dans le ventricule latéral, soit en les diminuant, par injection d'anticorps monoclonaux, spécifiques pour le récepteur au NGF, couplés à une toxine qui provoque la dégénération des cellules. Les analyses des enregistrements unitaires multiples et des potentiels de champ locaux suggèrent que l'effet sur le noyau réticulaire du thalamus est responsable des modifications des interactions fonctionnelles observées dans le thalamus dorsal, tandis qu'au niveau du néocortex une activation cholinergique provoque un partage excessif de l'information entre colonnes corticales adjacentes déterminant ainsi une activité désordonnée, une sorte de «cacophonie cérébrale». Ces résultats

soulignent qu'un déséquilibre cholinergique dans l'une ou l'autre direction pourrait aboutir à des troubles cognitifs semblables, comme semble indiquer les recherches récentes sur les enfants atteints du syndrome de Williams et dont une des caractéristiques est un taux anormalement élevé de NGF dans le sang.

2.2. Système dopaminergique mésocorticolimbique

Les axones issus des neurones dopaminergiques de la partie ventrale du tegmentum mésencéphalique innervent surtout la partie antérieure du télencéphale, comprenant le cortex frontal et préfrontal, et certaines régions du système limbique. Le dysfonctionnement de ce système a été mis en cause dans des troubles psychiatriques tels que la schizophrénie et est à la base de la recherche de neuroleptiques, dont l'action antipsychotique est fortement associée au blocage des récepteurs dopaminergiques de type D₂. En collaboration avec le service psychiatrique du ministère de la Santé Publique de l'Ukraine et l'Inselspital de Berne nous évaluons l'effet du Sulpiride, un antagoniste sélectif, mais de faible affinité, du récepteur D₂, sur les interactions entre aires corticales au moyen d'enregistrements électroencéphalographiques. Nos observations montrent que cette drogue modifie surtout le domaine fréquentiel du traitement de l'information en diminuant la cohérence interhémisphérique, mais touche peu la synchronicité. Pour mieux comprendre ces effets au niveau cortical nous étudions l'effet de la dopamine sur la transmission glutamatergique sur un modèle animal. A l'aide de microélectrodes de verre multitonnes, l'activité extracellulaire est enregistrée dans le cortex cérébral chez le chat chronique avant, pendant et après microinjection iontophorétique de substances agonistes et antagonistes des récepteurs glutamatergiques et dopaminergiques. Les résultats préliminaires de ces travaux suggèrent que la voie dopaminergique exerce une influence inhibitrice sur la potentiation de la transmission glutamatergique. Cette influence pourrait expliquer la dissociation des effets sur la cohérence et la synchronie observés chez un certain nombre de sujets humains.

2.3. Projection sérotoninergique du raphé dorsal

Les groupes de neurones contenant de la sérotonine sont localisés dans une série de noyaux situés près de la ligne médiane depuis le pont, le plus antérieurement dans le neuraxe, jusqu'au bulbe, le plus postérieurement. Les projections vers le lobe frontal, issues des cellules du raphé dorsal jouent un rôle régulateur dans plusieurs comportements émotionnels. Certaines anomalies fonctionnelles et structurelles du cortex préfrontal médian ont été associées à des troubles affectifs majeurs comme la dépression. Les traitements pharmacologiques pour le traitement de ces pathologies sont actuellement orientés vers des substances qui inhibent sélectivement la recapture de sérotonine au niveau synaptique en permettant une élévation de sa concentration dans le raphé. D'autres substances comme le LSD, ayant une structure chimique proche de la sérotonine, provoquent une hypersensibilité aux

stimuli sensoriels qui peuvent évoquer la perception de modalités sensorielles mélangées, par exemple la vision par l'audition, le toucher par la vision, etc. D'après notre hypothèse de travail ces manifestations pathologiques pourraient être dues à un mauvais réglage de la dynamique d'activation des réseaux neuronaux impliqués dans l'intégration de l'information sensorimotrice. Ce dérèglement devrait être caractérisé par une altération sélective des types d'interactions fonctionnelles cortico-corticales. En collaboration avec le département de pharmacologie clinique de l'université d'Oxford et la firme pharmaceutique Pharmacia-Upjohn nous testons actuellement cette hypothèse par des enregistrements multiélectrodes chez le rat éveillé et anesthésié soumis à des manipulations pharmacologiques.

3. Approche comportementale

Le passage progressif des études électrophysiologiques menées sur des animaux anesthésiés vers des animaux éveillés s'est accompagné, dès la fondation de notre équipe, d'une réflexion sur le paradigme comportemental que nous allions choisir. Le décision d'éviter toute stimulation nociceptive et la volonté d'étudier le processus d'intégration sensorimoteur nous a conduit vers des protocoles de type «opérant» accompagnés d'un renforcement positif. Nous travaillons actuellement avec deux paradigmes expérimentaux, l'un orienté vers l'étude du mécanisme de prise de décision et l'autre vers l'étude des invariances des objets perceptifs.

3.1. Paradigme de prise de décision conflictuelle

Le but de ce paradigme est de mettre en évidence si le système responsable de l'évaluation du stimulus peut transmettre une information au système activateur de la réponse motrice avant la fin même de l'évaluation perceptive. Dans l'approche classique chronométrique cela revient à décomposer le traitement de l'information en une série d'étapes dont il faut déterminer l'organisation dans le temps pour en déduire le mode de transmission. À une extrémité on admet une architecture cognitive séquentielle qui implique comme condition nécessaire et suffisante la fin du traitement dans une étape pour que les opérations liées à l'étape successive puissent démarrer. À l'autre extrémité on identifie une architecture cognitive parallèle, c'est-à-dire organisée de telle sorte que les étapes de traitement sont susceptibles de commencer en même temps et que les opérations des étapes les plus longues reçoivent les informations des étapes les plus rapides avant la fin du traitement. L'utilisation des seuls temps de réaction ne permet pas toujours de résoudre les questions relatives au mode de transmission et nous avons choisi une approche combinée qui comprend les enregistrements électrophysiologiques chez des rats chroniques.

Les sujets sont des rats de souche Long-Evans d'abord entraînés dans une tâche de discrimination auditive donnant lieu à une réponse binaire de type «go/no-go». Dans cette phase l'indice perceptif à

discriminer était la hauteur (le «pitch», parmi deux fréquences fondamentales, 3 ou 12 kHz) d'un son complexe modulé en fréquence et amplitude émis latéralement par un haut parleur déterminé (soit à droite ou à gauche de la position d'attente du sujet). Dans une phase ultérieure un deuxième indice, la localisation du son, est introduit simultanément au premier indice. Dans ce cas quatre possibilités se présentent: son de basse fréquence à droite *et* même son à gauche, basse fréquence à droite *et* haute fréquence à gauche, haute fréquence à droite *et* basse fréquence à gauche et finalement haute fréquence à droite *et* à gauche. La réponse correcte correspondra uniquement à la reconnaissance du son ayant la bonne hauteur et provenant du bon côté (celui qui correspond à la première phase d'entraînement) et donnera lieu à une récompense lorsque le sujet exécute le mouvement «go». Les stratégies comportementales qui ont été observées suggèrent l'existence de deux processus concurrents, l'un lié à l'évaluation perceptive du stimulus, à la préparation motrice et à l'exécution du mouvement, et l'autre lié à l'évaluation des caractéristiques perceptives associées au blocage (réponse «no-go»). L'analyse des temps de réaction et de la performance montrent qu'il y a passage d'information entre le système d'évaluation et le système d'activation motrice. En effet, si le traitement était séquentiel, une fois donné l'«ordre» d'exécution motrice, le temps de mouvement (l'intervalle entre le début et fin de la réponse motrice) aurait du être toujours à peu près le même. Au contraire, lorsque l'évaluation du stimulus est partielle (et donc avec plus de chances de n'avoir pas pu correctement identifier le stimulus) les temps de mouvement sont plus rapides et les taux d'erreur plus grands, conformément au modèle théorique.

La difficulté de la discrimination auditive lorsque les deux indices sont présentés simultanément, ainsi que la récompense non balancée (puisque seulement les réponses «go» sont récompensées), génèrent une situation conflictuelle chez le sujet qui essaiera de prédire par avance quel stimulus va apparaître. En effet on pourrait imaginer que le rat se déplace de toute façon vers la site de récompense, mais ceci n'est pas le cas puisque l'animal évite les déplacements inutiles et apprend que des réponses systématiquement incorrectes diminuent la chance qu'un stimulus donnant droit à la récompense lui soit présenté.

Lors de l'étude combinée avec l'électrophysiologie chez le rat chronique (§1.2) nous avons observé que dans l'intervalle qui précède la stimulation auditive certaines cellules tendent à se décharger de manière synchrone pendant une brève période de temps et qu'environ la moitié des patterns spatiotemporels de décharges sont associés au choix de la réponse que va effectuer le sujet. Il est remarquable que les essais qui incluent les patterns prédictifs du comportement tendent à être associés à des temps de réponse plus rapides. Cette activité qui précède la stimulation pourrait correspondre à l'activation de traces mnésiques spécifiques correspondant aux «bons» stimuli (ceux qui donnent lieu à une récompense), ou bien à des schèmes sensorimoteurs qui prépareraient les programmes moteurs caractéristiques de la réponse, ou encore à d'autres processus associatifs pas encore élucidés.

3.2. Invariance de signaux de parole

La détection de la parole représente depuis toujours une des fonctions cérébrales les plus méconnues, tantôt classée comme fonction perceptive, tantôt comme fonction cognitive. Il est certain que la décomposition du signal de parole dans ses éléments physiques constitutifs ne permet pas de comprendre les principes du codage de la parole. L'identification d'un même message vocal lorsqu'il est prononcé par des locuteurs différents suggère que des invariances existantes dans le signal perçu permettent de généraliser la procédure à partir de cas exemplaires. Notre équipe étudie le codage auditif depuis plusieurs années et depuis deux ans nous nous sommes concentrés sur l'étude d'invariance de signaux de parole par une approche comportementale et une approche combinée qui réunit comportement et enregistrements électrophysiologiques.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que les rats sont capables de reconnaître la voix humaine à des intensités de l'ordre de 40-60 dB SPL. Les sujets sont placés dans un labyrinthe qui ne leur permet pas de voir le site où se trouve la nourriture livrée comme renforcement. Dans un paradigme de type opérant «go/no-go» les sujets sont entraînés à reconnaître deux voyelles synthétiques $\backslash e \backslash$, caractérisées par des fréquences fondamentales de 175 et 275 Hz, correspondant à deux locuteurs différents, et deux voyelles $\backslash a \backslash$, prononcées par ces mêmes deux locuteurs. Certains sujets recevaient une récompense lorsqu'ils répondaient par une réponse «go» après les deux voyelles $\backslash e \backslash$, tandis que d'autres sujets sont entraînés à répondre positivement après les stimuli $\backslash a \backslash$. En une quinzaine de sessions tous les rats testés étaient capables de distinguer les voyelles $\backslash e \backslash$ des voyelles $\backslash a \backslash$, quelque soit le locuteur parmi les deux connus. Dans une phase ultérieure, les sujets sont confrontés soudainement à des nouveaux stimuli $\backslash a \backslash$ et $\backslash e \backslash$, correspondant à neuf locuteurs différents en tout. Le résultat le plus remarquable est qu'en à peine une session, au cours de laquelle chaque stimulus est présenté trois fois, les rats avaient généralisé la tâche et atteignaient tout de suite une performance excellente, proche de 90%, qui n'allait pas varier avec la prosécution de l'entraînement pendant plusieurs sessions successives. Ces mêmes sujets ont été opérés et des implants chroniques permettant l'enregistrement de 15-20 activités unitaires extracellulaires ont été placés dans le cortex auditif des deux hémisphères. Les résultats préliminaires de l'analyse des fréquences de décharge et des patterns spatiotemporels, suggère que l'on peut déceler au niveau cortical une activité électrophysiologique spécifique, invariante par rapport aux locuteurs et associée aux voyelles prises en compte. En collaboration avec l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne nous essayons de mettre au point des dispositifs neuromimétiques artificiels pouvant détecter des invariants selon le même principe que le cortex auditif.

4. Réseaux de neurones artificiels

Les réseaux de neurones artificiels offrent une approche nouvelle et importante pour comprendre certaines opérations effectuées par le

cerveau. Il est difficile, parfois impossible dans l'état actuel des connaissances, de «questionner» notre modèle d'interprétation fondé sur l'expérience biologique pour déceler les limites et les erreurs qu'il contient. En s'inspirant d'une approche réductionniste, qui considérerait le cerveau comme un réseau d'éléments computationnels, les neurones, connectés en réseaux par des contacts, les synapses, de divers types et fonctions, les neurosciences computationnelles sont devenues une discipline à part entière dont les objets d'étude sont les processus émergeant des opérations effectuées par des réseaux distribués. Dans l'esprit de la neuroheuristique nous reprenons une partie des outils informatiques et mathématiques de cette discipline, mais nous nous efforçons de rompre la cloison qui tend à la séparer de ses propres racines, les Neurosciences. Dans cet axe de recherche nous avons focalisé notre travail sur divers niveaux de modélisation des voies auditives et du circuit thalamo-cortical en particulier.

4.1. Réseaux neuromimétiques

Les réseaux neuromimétiques sont composés de réseaux d'unités élémentaires qui se comportent comme des neurones, c'est-à-dire d'unités capables de générer un signal de sortie «tout-ou-rien», qui se propage vers des cellules cibles. Le modèle neuronal choisi peut considérer la morphologie détaillée du neurone simulé et des diverses protéines membranaires que constituent les pores et canaux ioniques responsables de la génération de potentiel bioélectrique, mais peut aussi être simplifié en ne retenant que le comportement stochastique du neurone, qui se manifeste uniquement par sa décharge en potentiels d'action. Dans le but de simuler le traitement de l'information auditive au niveau du noyau cochléaire nous avons retenu certains caractéristiques majeures des connexions établies entre eux par les types de neurones bien identifiés appartenant à ce noyau. Nous avons choisi une dynamique de génération des potentiels d'action simplifiée et nous avons pu montrer qu'à partir de stimulations acoustiques élémentaires, que nous n'avons pas considéré pour la construction de notre modèle, les activités «enregistrées» dans les neuromimes étaient comparables aux activités enregistrées expérimentalement chez l'animal. Sur cette base, ce travail nous permet d'étudier la réponse des neuromimes cochléaires aux stimulations auditives que nous utilisons dans les études chez les rats chroniques, c'est-à-dire les sons complexes et les voyelles synthétiques. Ces résultats vont nous aider à rechercher les indices associés aux invariants des signaux de parole.

Le deuxième travail de simulation neuromimétique qui nous a occupé au cours des dernières années a été la simulation du circuit thalamo-cortical. Sur la base de nos expériences électrophysiologiques, qui nous ont permis d'étudier l'activité du thalamus auditif lorsque le cortex auditif ipsilatéral était inactivé, nous avons procédé à des simulations neuromimétiques à large échelle, c'est-à-dire avec des dizaines de milliers de neurones artificiels. La majeure partie de ces neuromimes était attribuée au cortex cérébral, tandis que les éléments

restants simulaient un noyau du thalamus dorsal et le noyau réticulaire du thalamus, en fonction des connaissances anatomiques référées au rat. Après avoir déterminé l'effet des projections corticofuges avec plusieurs vitesses de propagation possibles, les résultats de la simulation proposent une expérience virtuelle pouvant être comparée à une expérience biologique. Au cours de cette expérience le cortex cérébral simulé est inactivé et des enregistrements, au moyen d'électrodes virtuelles, sont effectués dans le thalamus simulé. Ces enregistrements, traités par les mêmes programmes que les données expérimentales, nous ont permis une interprétation fonctionnelle quantitative de la dynamique neuronale dans le circuit thalamo-cortical et de proposer de nouvelles hypothèses, notamment par rapport au degré de divergence des projections réticulo-thalamiques et au poids relatifs des connexions entre les éléments du circuit. Le but à long terme est d'établir une boucle permettant d'intégrer les résultats neurophysiologiques avec les simulations digitales neuromimétiques. C'est dans cette perspective s'inscrit le «Project PSYCHE: seeks to model whole human brain» (Neural Networks, Newsletter, vol. 9), lancé en 1995 à l'échelle européenne et auquel nous sommes associés.

4.2. Réseaux de neurones formels

Ce type de simulation n'identifie pas les éléments du réseau à des véritables neurones et par conséquent le résultat de l'activation d'un élément formel n'est généralement pas la génération d'un potentiel d'action. Tout en gardant le principe que ces éléments intègrent des informations afférentes, ils peuvent générer des fonctions de sortie de type continu. Ces simulations se placent souvent à un niveau d'interprétation plus élevé que les neuromimes élémentaires et les éléments formels peuvent, parfois, être assimilés à des circuits locaux. Ces travaux nous ont permis de creuser certaines hypothèses, notamment les interactions entre réseaux supervisés et non supervisés. Ce problème, à l'apparence tout à fait théorique, est lié très fortement à une hypothèse de travail concernant le rôle du système thalamo-cortical, le filtrage adaptatif. En prenant un exemple en rapport avec le système auditif, l'hypothèse de filtrage adaptatif suggère que le cortex auditif peut accéder à des informations préalablement mémorisées et que par le biais des projections corticofuges vers le noyau réticulaire du thalamus, le cortex peut «régler» des valeurs de gain, au sens de l'ingénieur, d'un banc de filtres se trouvant dans le thalamus auditif. Il s'agirait d'une manière de préparer le thalamus à filtrer une information provenant de la périphérie auditive en vue de reconnaître un signal auditif particulier sélectionné par l'activité corticale à un moment donné. Le caractère adaptatif vient du fait que selon la tâche et les informations à disposition le cortex va «instruire» le thalamus selon ses besoins. Le réseau formel que nous avons développé est capable de reconnaître automatiquement quelle est le domaine le plus variable du signal que le réseau doit examiner et d'y attribuer plus de poids pour son identification et comparaison à un signal de référence.

4.3. Applications

Le caractère général des réseaux formels permet de les appliquer à des domaines variés. En collaboration avec des chimistes et des pharmacologistes nous nous sommes penchés sur deux problèmes précis. Le premier relève d'un champ particulier de la chimie, appelé QSAR (de l'anglais "Quantitative Structure-Activity Relationships"). Il s'agit de prédire les propriétés d'une molécule à partir de la connaissance préalable de ses paramètres biophysiques élémentaires. C'est un domaine d'un grand intérêt pour les industries pharmaceutiques car il peut être étendu à la prédiction de l'activité biologique de molécules nouvelles, avant même que leur synthèse ne soit effectuée. La fiabilité d'une telle méthode est cruciale pour son application et l'utilisation de réseaux de neurones artificiels a, depuis plusieurs années, supplanté les méthodes statistiques conventionnelles. En collaboration avec l'Université de Helsinki et la firme anglaise ChemQuest, nous avons montré que dans un grand nombre de problèmes la classe de réseaux formels qui était inspirée par le circuit thalamo-cortical donnait des performances supérieures aux autres méthodes. Nous essayons d'étendre nos contacts avec les industries chimiques pour mettre au point un programme de recherche de nouvelles substances agissant sur certains récepteurs du système nerveux central, et ayant une action neuroleptique en particulier. Le deuxième type d'application que nous avons développé relève davantage de la chimie analytique. Lors de la production de substances génériques en vente libre, très répandue aux États-Unis, il est important de vérifier que le processus de fabrication reste le même que celui qui a été validé lors de la concession par les autorités sanitaires. Les méthodes analytiques, telles que la chromatographie en phase liquide à haute pression, sont toutefois fortement dépendantes de contraintes environnementales non stationnaires, telles que température, vitesse d'élution ou encore fournisseur de réactifs. Il est donc essentiel de pouvoir détecter des fluctuations significatives des examens chimiques tout en sachant que des fluctuations existent même en conditions normales. Dans le cadre d'une collaboration avec le Food and Drug Administration des États-Unis et l'Université du Missouri, nous avons proposé une nouvelle méthode d'analyse des chromatogrammes fondée sur une variante de notre réseau formel thalamo-cortical.

5. Méthodes d'analyse de l'activité neuronale

L'étude des signaux électrophysiologiques a souvent été limitée par la complexité computationnelle des calculs associés aux analyses et c'est seulement depuis quelques années que les computers permettent d'aborder cet axe de recherche. Aussi bien dans le domaine temporel que fréquentiel il nous est apparu nécessaire de développer des méthodes d'analyse qui étaient restées sur le plan théorique, faute d'algorithmes efficaces ou de moyen de calcul.

5.1. Analyses des interactions neuronales

Il est peu probable qu'une cellule nerveuse du thalamus ou du télencéphale ne soit impliquée que dans un seul processus particulier de l'information. En quelque sorte nous pourrions dire qu'une cellule nerveuse se trouve à la croisée de plusieurs réseaux neuronaux, chacun d'entre eux effectuant un traitement particulier de l'information. Les cellules appartenant à un tel réseau sont associées entre elles de manière fonctionnelle lorsque ce réseau est activé sous certaines conditions. La recherche des conditions d'activation relève de divers projets de recherche discutés plus haut, mais elle est subordonnée à la possibilité de détecter les interactions qui se produisent dans un réseau associatif. Ces interactions sont qualifiées de spatiotemporelles car elle concernent des neurones distribués spatialement, dans divers sites du cerveau, et que les relations d'association varient au cours du temps puisqu'elles ne se manifestent que lorsqu'un réseau donné est activé. Une signature de ces réseaux est constituée par des séquences de potentiels d'action très précises, de l'ordre de quelques millisecondes de variabilité, qui se répètent donc identiques à elles mêmes à chaque fois qu'un réseau spécifique est activé. La détection de ces patterns spatiotemporels et l'évaluation de leur signification statistique constitue un problème essentiel pour déterminer le rôle du codage temporel dans le système nerveux central. Les algorithmes à disposition n'étaient pas complètement satisfaisants, puisqu'ils demandaient une puissance de calcul rarement disponible dans les laboratoires de neurophysiologie, et au cours de ces dernières années nous avons mis au point des algorithmes plus adéquats à notre problème.

Un autre volet des nouvelles méthodes d'analyse relève de la théorie du chaos déterministe. Dans plusieurs régions du cerveau du rat il a été possible de montrer l'existence de processus dynamiques non-linéaires caractérisés par des attracteurs. Il s'agit de processus physiques qui présentent des invariances même en présence de perturbations, d'où le terme d'attracteur, et qui peuvent être décrits dans un espace géométrique de faible dimension, c'est-à-dire un espace à 4-6 dimensions. C'est un résultat important puisqu'il concerne environ 20% des cellules analysées et indique qu'il est théoriquement possible de décrire les séries temporelles de potentiels d'action par un système ne comportant que 4 à 6 équations différentielles. Même si l'attracteur a souvent une dimension fractale, ce résultat montre que malgré la complexité des réseaux neuronaux auxquels ces cellules se trouvent connectées, la dynamique qui y est engendrée peut être abordée concrètement par des outils mathématiques et computationnels. Les liens entre la présence des patterns spatio-temporels et la dynamique non linéaire est aussi un objet d'étude que nous poursuivons actuellement.

En complément à l'aspect temporel, étudié par les patterns et les systèmes dynamiques, nous avons entrepris, en collaboration avec le Département de statistiques de l'Université de Berkeley en Californie, l'étude d'interactions dans le domaine fréquentiel par la méthode des cumulants de troisième ordre (bispectrum, cross-bispectrum et bicohérence).

5.2. Programmation distribuée

Le développement de nouvelles méthodes d'analyse des données électrophysiologiques nous a poussé vers le développement d'un laboratoire virtuel distribué sur Internet. La réalisation de ce travail, en collaboration avec des bioinformaticiens suisses, français et ukrainiens, est très avancée et devrait nous permettre à court terme de compléter l'environnement de travail «Neural Data Analysis» développé précédemment par nos collaborateurs de l'Université Hébraïque de Jérusalem. Le principe de notre approche est de mettre à disposition de l'utilisateur, où qu'il soit dans le monde, la possibilité d'analyser ses données, situées encore ailleurs sur Internet, par des méthodes validées par la communauté scientifique. Généralement les utilisateurs travaillent avec des versions statiques de logiciel, c'est-à-dire une version arrêtée et ne bénéficient pas automatiquement des dernières mises à jour. Notre environnement, au moyen de machines «serveurs» distribuées sur Internet, enverra un «jeton» à l'utilisateur dès qu'il lancera l'analyse des données électrophysiologiques de manière à lui fournir toujours la dernière version et surtout une même version qui est partagée avec d'autres chercheurs. En incluant quelques routines normalisées il est même possible d'ajouter des nouvelles fonctions selon le module «plug-and-play» en permettant ainsi à d'autres chercheurs, qui auraient développé d'autres méthodes d'analyse, de mettre le fruit de leur travail rapidement à disposition de la communauté scientifique. Pour une telle approche nous avons choisi le langage de programmation Java, qui permet l'exécution de programmes sur la plupart des plateformes informatiques répandues dans les laboratoires de neurophysiologie.

5.3. Détection de potentiels d'action

Le problème fondamental qui se pose à chaque fois que l'on veut enregistrer extracellulairement l'activité d'une cellule nerveuse est la reconnaissance des potentiels d'action qu'elle génère par rapport au bruit de fond. Pour des raisons inhérentes au type d'électrodes que nous utilisons, nous distinguons les neurones en fonction de la forme du signal électrique correspondant à leur potentiel d'action. Cette opération est réalisée par de l'équipement commercial très coûteux qui limite la généralisation de cette méthode à un plus grand nombre d'électrodes. Poursuivant une idée développée initialement par Yves de Ribaupierre à l'Université de Lausanne dans les années quatre-vingt et en collaboration avec des cyberneticiens de l'Académie des Sciences de Kiev, nous essayons de caractériser la forme des potentiels d'action en les inscrivant d'abord dans un diagramme de phase («phase portrait») et ensuite en regroupant les diagrammes semblables entre eux, de manière à caractériser une forme de potentiel extracellulaire par une famille de diagrammes.

5.4. Imagerie cérébrale non invasive

Un désavantage des études électrophysiologiques que nous effectuons est constitué par leur caractère invasif. A l'heure actuelle plusieurs méthodes non invasives d'imagerie cérébrale sont apparues pour des

études chez l'homme, mais elles ont le désavantage d'être très coûteuses et par conséquent de n'être que rarement utilisées pour des études chez l'animal. Suite aux discussions que nous avons eu à ce sujet avec nos collègues du département d'optique appliquée de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne et du groupe des professeurs Gratton et Fabiani de l'Université du Missouri, nous avons entrepris l'étude d'un prototype de sonde EROS (Event Related Optical Signals). Notre approche ainsi que l'approche plus classique Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) constituent deux méthodes non invasives pour l'étude de l'activité neurale du cerveau par la mesure de paramètres optiques de lumière cohérente proche de l'infrarouge. La méthode NIRS mesure l'atténuation de la lumière (densité optique, D.O.) à différentes longueurs d'onde proches de l'infrarouge. Les variations de D.O. sont généralement attribuées à l'état d'oxygénation et aux variations de concentration de l'hémoglobine (et d'autres chromophores tels que la cytochrome oxydase) qui seraient directement liés à l'activation du tissu nerveux dans la région illuminée par le faisceau laser. Il faut souligner que la résolution temporelle de la méthode NIRS est dans le domaine de plusieurs secondes (3-10 secondes selon les applications et les expériences citées en littérature) compte tenu de la latence des phénomènes hémodynamiques qui suivent l'activation nerveuse. La résolution spatiale du NIRS est de l'ordre de 1 mm³. Les mesures effectuées par EROS sont en revanche basées sur la mesure du «temps de vol» (time-of-fly) des photons. La lumière proche de l'infrarouge est généralement pulsée ou modulée à très haute fréquence. Ces mesures ont révélé deux effets conséquents à l'activation neurale: un effet lent (2-10 secondes de latence) comparable au signal NIRS et un effet rapide (50-100 ms de latence) comparable au potentiel de champ mesuré par électrophysiologie. Il n'existe pas encore d'explication univoque concernant l'origine de l'effet rapide EROS. Ce sont essentiellement les effets rapides qui feront l'objet de notre recherche et nous espérons d'ici deux ans d'être en mesure d'appliquer des sondes optiques EROS chez des rats chroniques.

Publications

Articles

- 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.
- Jeandenans 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.
- Aksenova T.I., Tetko I.V., Patiokha A.A., Ivakhnenko A.G., Villa A.E.P., Welsh W.J., Zielinski W.L., Livingstone, D.J. (1999) Analysis and pattern recognition of HPLC trace organic impurity patterns in the phase space, *Intelligent Engineering Systems through Artificial Neural Networks* 8 (in press).

Chapitres

- 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 neuroeuristico della mente, In: *Frontiere della Vita*, Istituto della Enciclopedia Italiana, Roma. (in press).
- Villa A.E.P. (1999) Chapter 1, in: *Time and the Brain* (R. Miller, Ed.), Conceptual advances in brain research, vol. 2., Harwood Academic Publishers.

- 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).

**Notes et
résumés
publiés**

- 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 VIIth 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_{1A} 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: 570.4.

DEA, Thèses

- 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*, Thèse de DEA à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne (Section de Biologie) Directeur : A. Villa.
- Carota L. (1998-1999) *Studio delle proprietà spatio-temporali di reti neurali talamo-corticali: simulazioni e registrazioni elettrofisiologiche*, Tesi di Laurea in Fisica, Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali dell'Università degli Studi di Bologna, Relatore : Prof. Renato Campanini, Correlatore : A. Villa.
- Najem A. (1998-2000) *Comparaison d'indices perceptifs dans un apprentissage séquentiel chez le rat*, Thèse de DEA à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève (Section de Biologie) Directeur : A. Villa.
- Mariéthoz C. (1999-2000) *Influence spécifique des protéines tampon du calcium dans les circuits inhibiteurs au niveau thalamo-cortical*, Thèse de DEA à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne (Section de Biologie) Directeur : A. Villa.
- Iglesias J. (1999-2000) *Patterns d'activité temporelle de neurones du cortex auditif chez le rat libre de ses mouvements*, Thèse de DEA à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne (Section de Biologie) Directeur: A. Villa.
- Hill S. (1994-1999) *Spatial and temporal processing in large-scale thalamocortical neural networks*. Thèse de Doctorat ès Sciences de l'Université de Lausanne. Directeur : A. Villa.
- Eriksson J. (1994-2000) *Aspects of Complex Sound Processing : Animal Studies and Computer Modeling*. Thèse de Doctorat ès Sciences de l'Université de Lausanne. Directeur : A. Villa.