THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : Neurosciences
École doctorale : Cerveau, Cognition, Comportement

Présentée par
SÉBASTIEN J.G. BÉHURET

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse
EXPLORATION PAR DES INTERFACES HYBRIDES DU CODE NEURONAL ET DES MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'INFORMATION SENSORIELLE DANS LE SYSTÈME VISUEL

Thèse soutenue le 14 mai 2012 devant le jury composé de :

Dr. Thierry Bal	Directeur de thèse
Pr. Stéphane Charpier	Président
Dr. Diego Contreras	Rapporteur
Dr. Yves Frégnac	Codirecteur de thèse
Pr. Gwendal Le Masson	Examinateur
Dr. Paul Salin	Rapporteur

UNIC, CNRS – 1, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France

EXPLORATION PAR DES INTERFACES HYBRIDES DU CODE NEURONAL ET DES MÉCANISMES DE RÉGULATION DE L'INFORMATION SENSORIELLE DANS LE SYSTÈME VISUEL

RÉSUMÉ

L'identification du codage neuronal dans le thalamus et le cortex cérébral, et en particulier dans l'aire visuelle primaire, se heurte à la complexité du réseau neuronal qui repose sur une diversité étonnante des neurones, sur les plans morphologique, biochimique et électrique, et de leurs connexions synaptiques. À cela s'ajoute une importante diversité des propriétés fonctionnelles de ces neurones reflétant en grande partie la forte récurrence des connexions synaptiques au sein des réseaux corticaux ainsi que la boucle cortico-thalamo-corticale. En d'autres termes, le calcul global effectué dans le réseau thalamo-cortical influence, via des milliers de connexions synaptiques excitatrices et inhibitrices, la spécificité de la réponse de chaque neurone.

Dans une première partie, nous avons développé un modèle de bombardement synaptique contextuel reproduisant la dynamique de milliers de synapses excitatrices et inhibitrices convergeant vers un neurone cortical avec l'avantage de pouvoir paramétrer le niveau de synchronisation des synapses afférentes. Nous montrons que le niveau de synchronisation synaptique est relié au taux de corrélation de l'activité neuronale sous-liminaire dans le cortex visuel du chat, avec d'une part un régime où le codage neuronal est très redondant pour des stimulations artificielles classiquement utilisées du type réseau de luminance sinusoïdale, et d'autre part un régime où le codage neuronal est beaucoup plus riche présentant moins de corrélation neuronale pour des stimulations naturelles. Ces résultats indiquent que le taux de corrélation de l'activité neuronale sous-liminaire est un indicateur fonctionnel du régime de codage dans lequel est engagé le cortex cérébral.

Dans une seconde partie, nous avons étendu l'exploration du codage neuronal au thalamus, passerelle principale qui transmet les informations sensorielles en provenance de la périphérie vers le cortex cérébral. Le thalamus reçoit un fort retour cortico-thalamique qui résulte du calcul global effectué par les aires corticales. Nous avons étudié son influence en modélisant une voie retino-thalamo-corticale mixant neurones artificiels et neurones biologiques *in vitro* dans laquelle un bombardement synaptique d'origine corticale est mimé via l'injection de conductances stochastiques excitatrices et inhibitrices en clamp dynamique. Cette approche confère l'avantage de pouvoir contrôller individuellement chacun des neurones thalamiques dans la voie artificielle. Nous montrons qu'un processus de facilitation stochastique à l'échelle de la population s'adjoint au gain cellulaire classique pour contrôler le transfert de l'information sensorielle de la rétine au cortex visuel primaire. Ce processus de facilitation stochastique, qui n'aurait pas pu être discerné à l'échelle de la cellule individuelle, est gouverné par le taux de corrélation inter-neuronale de l'activité neuronale dans le thalamus. À l'inverse des conceptions classiques, –un fort taux de décorrélation– optimise le transfert sensoriel de la rétine au cortex en favorisant la synchronisation des afférences synaptiques. Nous suggérons qu'une décorrélation induite par les aires corticales pourrait augmenter l'efficacité du transfert pour certaines assemblées cellulaires dans le thalamus, constituant ainsi un mécanisme attentionnel à l'échelle des circuits thalamo-corticaux.

En parallèle, nous avons développé une méthode d'extraction des fluctuations des conductances synaptiques des neurones à partir d'enregistrements intracellulaires unitaires.

Cette méthode devrait permettre de raffiner nos connaissances sur la nature des contextes synaptiques dans lesquels sont immergés les neurones avec des retombées potentielles sur le développement de nouveaux modèles de bombardements synaptiques.

En conclusion, nos travaux confirment l'hypothèse d'un codage neuronal basé sur la synchronisation synaptique conditionnée par le niveau de corrélation de l'activité neuronale. Nos travaux sont cohérents avec de nombreuses études sur les processus attentionnels et suggèrent que des mécanismes de corrélation et décorrélation actives, ainsi que des activités oscillatoires, pourraient réguler le transfert de l'information entre les organes sensoriels et les aires corticales.

EXAMINING THE NEURAL CODE AND SENSORY SIGNAL TRANSFER CONTROL MECHANISMS THROUGH HYBRID INTERFACES IN THE VISUAL SYSTEM

SUMMARY

Determining the neural code in the thalamus and cerebral cortex, especially in the primary visual area, is hindered by the complexity of the neural network which is based on an astonishing diversity of neuronal types exhibiting varying properties at the morphological, biochemical, electrical and synaptic levels. This diversity is amplified by the numerous functional properties of each neuron which are reflecting the highly recurrent synaptic connections in cortical circuits as well as the corticothalamocortical loop. In other words, the response specificity of each neuron is affected through thousands of excitatory and inhibitory synapses, by the overall computation performed in the thalamocortical network.

In the first part, we developed a model of contextual synaptic bombardment reproducing the dynamics of thousands of excitatory and inhibitory synapses converging to a single cortical neuron. A major advantage of this model is the possibility to control the amount of synchronization among the afferent synapses contacting the cortical neuron. We show in the visual cortex of cats that the amount of synaptic synchronization is related to the sub-threshold neuronal activity correlation level. Classically used artificial stimulations such as drifting gratings led the cerebral cortex into a redundant and correlated state while natural stimulations produced a richer neural code with less correlations. These results indicate that the sub-threshold neuronal activity correlation level is an indicator of the functional state in which the cerebral cortex is engaged.

In the second part, we further investigated the neural code by extending our study to the thalamus, the major gateway for the flow of sensory information from the periphery to the cerebral cortex. The thalamus receives a strong corticothalamic feedback which results from the overall computation performed by the cortical areas. In order to study the impact of the corticothalamic feedack, we modeled a retinothalamocortical pathway mixing artificial and biological neurons recorded in the slice and we mimicked in these neurons a synaptic bombardment of cortical origin through the injection of mixed excitatory and inhibitory stochastic inputs in dynamic-clamp. This approach allowed us to control independently every thalamic neurons involved in the artificial pathway. We show that the sensory information transfer from the retina to the primary visual cortex is regulated by both a stochastic facilitation process across the population and the classical gain control a the cellular level. The stochastic facilitation process which could not be seen at the single-cell level is governed by the level of inter-neuronal correlation of the neuronal activity in the thalamus. Unlike conventional views, –a highly decorrelated neuronal activity– optimizes the sensory information transfer from the retina to the cortex by promoting the synchronization of synaptic inputs. We suggest that a cortically-induced decorrelation could increase the transfer efficiency for specific cell assemblies in the thalamus, constituting an attentional mechanism at the level of the thalamocortical circuits.

At the same time, we developed a method to extract synaptic conductance fluctuations from single-trial intracellular recordings. We expect this method will help refining our understanding of the synaptic contexts in which the neurons are immersed with potential benefits on the development of new synaptic bombardment models.

To conclude, our work confirms the hypothesis of a neural code based on synaptic synchronization governed by the level of correlation of the neuronal activity. Our results are consistent with numerous studies on attentional processes and suggest that active correlation and decorrelation mechanisms as well as oscillatory activities may regulate the information transfer between sensory organs and cortical areas.

MOTS-CLÉS

1. corps genouillé latéral
2. cortex visuel primaire
3. bombardement synaptique
4. code neuronal
5. corrélation neuronale
6. information mutuelle
7. transfert sensoriel
8. système visuel

KEYWORDS

1. lateral geniculate nucleus
2. primary visual cortex
3. synaptic bombardment
4. neural code
5. neuronal correlation
6. mutual information
7. sensory transfer
8. visual system

LABORATOIRE

Unité de Neurosciences Information et Complexité (UNIC)

CNRS UPR-3293
1, Avenue de la Terrasse
91198 Gif-sur-Yvette
France

Directeur : Yves Frégnac

ORGANISATION DE CE DOCUMENT

Ce document est organisé en trois parties majeures : une introduction, des résultats et une conclusion.

L'introduction est divisée en quatre chapitres indépendants (I, II, III et IV). Le premier chapitre présente le système visuel. Le second chapitre expose différentes théories du code neuronal. Le troisième chapitre explicite l'utilisation de la théorie de l'information dans le domaine des neurosciences. Enfin, le quatrième chapitre introduit la méthode électrophysiologique utilisée tout au long de mon travail de thèse : le clamp dynamique.

L'ensemble des chapitres de l'introduction constituera une base de connaissance qui permettra de mieux apprécier l'ensemble des résultats de cette thèse ainsi que les réflexions de la conclusion générale.

Les résultats sont divisés en trois chapitres (V, VI et VII). Les deux premiers chapitres présentent chacun un article mené en collaboration au laboratoire (les articles sont présentés par ordre de date de publication) : une étude des coefficients de loi de puissance de l'activité neuronale dans le cortex visuel puis une méthode d'extraction des conductances à partir d'enregistrements intracellulaires unitaires. Le troisième chapitre, rédigé en anglais, est basé sur un article en préparation, fruit principal de mon travail de thèse. Il traite des mécanismes de régulation de l'information sensorielle visuelle au sein du thalamus.

Pour finir, une conclusion générale portant sur les thématiques principales de mon travail de thèse ponctuera ce document (chapitre VIII).

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS USITÉES.....25
INTRODUCTION.....27
Chapitre I – Le système visuel.....27
I.1 – La rétine.....27
I.1.1 – Généralités.....27
I.1.2 – Anatomie.....27
I.1.3 – Caractéristiques fonctionnelles.....30
I.1.4 – Voies rétinofuges.....32
I.2 – Le LGN.....33
I.2.1 – Généralités.....33
I.2.2 – Anatomie.....33
I.2.3 – Caractéristiques fonctionnelles.....34
I.2.4 – Retour synaptique.....35
I.2.5 – Géométrie synaptique fine.....36
I.2.6 – Relai d'information.....37
I.3 – L'aire V1.....38
I.3.1 – Généralités.....38
I.3.2 – Anatomie.....38
I.3.3 – Physiologie des cellules.....39
I.3.4 – Organisation en colonnes.....41
I.3.5 – Bistabilité des cellules.....43
I.4 – Le système thalamo-cortical.....44
I.4.1 – Généralités.....44
I.4.2 – La boucle thalamo-corticale.....44
I.4.3 – Rythmes thalamo-corticaux.....45
I.4.4 – Géométrie des projections.....47
I.4.5 – Exemples de modulation par le retour cortico-thalamique.....49
I.4.6 – Fonction cortico-thalamique.....51
I.4.7 – Modulation attentionnelle.....53
Chapitre II – Le code neuronal.....55
II.1 – Le bombardement synaptique.....55
II.1.1 – Définition.....55
II.1.2 – Niveau des conductances synaptiques.....56
II.1.3 – Modulation de la réponse neuronale par le bruit synaptique et contrôle du gain 57
II.2 – Stratégies de codage.....59
II.2.1 – Vue d'ensemble.....59
II.2.2 – Fiabilité et précision du codage neuronal.....60
II.2.3 – Codage en taux de décharge et synchronie.....62
II.2.4 – Codage en bursts.....65
II.2.5 – Corrélation de l'activité neuronale.....66
II.3 – Propagation du signal neuronal.....68

II.3.1 – Contexte de la propagation....68
II.3.2 – Propagation en taux de décharge....68
II.3.3 – Propagation en avalanche....68
II.3.4 – Propagation en chaîne synfire....69
Chapitre III – Théorie de l'information appliquée au code neuronal....71
III.1 – Introduction....71
III.1.1 – Caractérisation symbolique du code neuronal....71
III.1.2 – Cadre d'application de la théorie de l'information....72
III.2 – Théorie de l'information....73
III.2.1 – Entropie....73
III.2.2 – Information mutuelle....76
III.3 – Principes d'organisation....79
III.3.1 – Connectivité fonctionnelle....79
III.3.2 – Connectivité effective....79
III.3.3 – Maximisation de l'information et organisation fonctionnelle....80
III.4 – Optimisation des mesures....81
III.4.1 – Information et échantillonnage....81
III.4.2 – Métriques neuronales....84
III.4.3 – Autres indicateurs de performance....85
III.5 Limites de la théorie de l'information....87
Chapitre IV – Simulation de l'activité neuronale en clamp dynamique....90
IV.1 – Le clamp dynamique....90
IV.1.1 – Principe de la technique....90
IV.1.2 – Implémentation du clamp dynamique....91
IV.1.3 – Remarques sur le comportement des microélectrodes....93
IV.2 – Modélisation d'une cellule....94
IV.2.1 – Circuit équivalent d'une cellule....94
IV.2.2 – Modélisation des entrées synaptiques....98
IV.2.3 – Modification des paramètres des cellules....99
IV.3 – Simulation du bombardement synaptique....101
IV.3.1 – Modèle Ornstein-Uhlenbeck....101
IV.3.2 – Générateur de synchronie....102
IV.3.3 – Niveau des conductances....104
IV.3.4 – Extraction des conductances....105
RÉSULTATS....108
Chapitre V – Modulation de la loi de puissance reflétant l'état du réseau dans des neurones corticaux visuels....108
V.1 – Introduction....109
V.2 – Principaux résultats....110
V.3 – Discussion....111
Chapitre VI – Méthode de sur-échantillonnage pour extraire les conductances excitatrices et inhibitrices d'enregistrements de potentiel membranaire unitaires..114
VI.1 – Introduction....114
VI.2 – Aperçu de la méthode....115
VI.3 – Résultats généraux....117
VI.4 – Discussion....118

Chapitre VII – Cortically-controlled population stochastic resonance as a plausible substrate for guiding the selective transfer of sensory information across the thalamic gateway.....121
VII.1 – Abstract.....122
VII.2 – Introduction.....123
VII.3 – Results.....125
VII.3.1 – Part 1: Parametric exploration of the feedforward circuit.....127
VII.3.1.1 – Thalamic population size and thalamocortical synaptic weight.....127
VII.3.1.2 – Synchronization of retinal and thalamic afferents.....128
VII.3.2 – Part 2: Functional impact of the simulated cortical feedback.....129
VII.3.2.1 – Mean and standard deviation of the synaptic bombardment fluctuations 129
VII.3.2.2 – Transfer recovery induced by synaptic bombardment adaptation.....130
VII.3.2.3 – Temporal coherence of the cortical feedback synaptic bombardment conductances.....131
VII.3.3 – Part 3: Contextual correlations in membrane potential fluctuations of TC relay cells.....132
VII.3.3.1 – Temporal correlations in the background synaptic bombardment at the population level.....132
VII.3.3.2 – Temporal correlations of synaptic noise at the population level in biological iteratively constructed networks.....134
VII.3.3.3 – Cellular heterogeneity as a 'decorrelation' source.....135
VII.3.3.4 – Coherent oscillations in the thalamic layer.....136
VII.4 – Discussion.....138
VII.4.1 – Geometrical configuration of the convergent circuit.....138
VII.4.2 – Synchrony detection and spike-timing in convergence.....138
VII.4.3 – Single cell trial-to-trial coding versus population level averaging.....139
VII.4.4 – The amplitude and fluctuations of background synaptic noise determine information transfer.....140
VII.4.5 – Are correlations in the converging thalamic layer a candidate mechanism for selective attention?.....142
VII.4.6 – The corticothalamic feedback is not the sole source of decorrelation.....143
VII.4.7 – The coherence of thalamic oscillations controls information transfer.....144
VII.5 – Materials & Methods.....146
VII.5.1 – Animal experimentation.....146
VII.5.2 – In vitro preparations.....146
VII.5.2 – Circuit modeling.....146
VII.5.3 – Corticohalamic feedback model.....147
VII.5.4 – Thalamocortical correlation schemes.....148
VII.5.5 – Transfer efficiency analysis.....148
VII.5.6 – Cross-correlation analysis.....149
VII.5.7 – Spike triggered average analysis.....150
CONCLUSION.....165
Chapitre VIII – Le bruit au cœur de l'attention.....165
VIII.1 – Complexité des microcircuits thalamiques et diversité cellulaire.....165
VIII.2 – Rôle du bruit dans le système nerveux.....166

VIII.3 – Décorrélation de l'activité neuronale.....167
VIII.4 – Synchronie et cohérence des activités rythmiques.....168
VIII.5 – Implications pour le code neuronal et l'architecture des réseaux de neurones 171
VIII.6 – Modulation attentionnelle.....175
VIII.7 – Perspectives et questions ouvertes.....178
ANNEXES.....182
Annexe A : Additivité de l'entropie pour des codes indépendants.....182
Annexe B : Calcul des moyennes des conductances.....183
RÉFÉRENCES.....186

TABLE DES FIGURES

Figure I-1 : Structure et diversité anatomique de la rétine.....30
Figure I-2 : Réponses des cellules ganglionnaires ON-center et OFF-center à différents contrastes de luminance.....32
Figure I-3 : Anatomie du LGN.....34
Figure I-4 : Circuit neuronal du LGN avec les différents types de récepteurs sur les neurones thalamo-corticaux.....37
Figure I-5 : Représentation schématique des entrées et sorties de V1.....39
Figure I-6 : Émergence des champs récepteurs de type simple à partir des champs récepteurs de type centre-pourtour.....41
Figure I-7 : Organisation en colonne pour la sélectivité à l'orientation dans le cortex visuel primate du singe.....42
Figure I-8 : Ségrégation des entrées des deux yeux et carte de dominance oculaire du cortex visuel primaire humain.....43
Figure I-9 : Organisation fonctionnelle des projections cortico-thalamiques.....48
Figure I-10 : Intéractions entre l'aire MT, l'aire V1 et le LGN.....49
Figure I-11 : Influence du retour cortico-thalamique sur l'intégration des cellules du LGN.....51
Figure II-1 : Exemples de contrôle de gain.....59
Figure II-2 : Réponse d'un neurone du cortex moteur primaire d'un singe bougeant le bras. .63
Figure IV-1 : Circuit équivalent d'une cellule.....97
Figure IV-2 : Générateur de synchronie.....103
Figure VII-1: In vitro and In computo reconstructions of convergent thalamocortical networks 151
Figure VII-2: Network geometry affects the retinocortical signal transfer in computo.....153
Figure VII-3: Background synaptic bombardment tunes the retinocortical signal transfer in computo.....154
Figure VII-4: Cortical feedback synaptic noise correlation induced thalamic spike correlation, modulated the cortical response and degraded the retinocortical signal transfer in computo 156
Figure VII-5: Cortical feedback synaptic noise decorrelation boosted the retinocortical signal transfer in BICN.....158
Figure VII-6: Cellular heterogeneity improves the retinocortical signal transfer in computo. .159
Figure VII-7: Thalamocortical oscillations control the retinocortical signal transfer in computo 160
Figure VII-S1: Cortical and TC model neurons transfer functions.....161
Figure VII-S2: Synaptic bombardment excitation and inhibition interplay in the TC cells.....162
Figure VII-S3: Methods for evaluating the sensory transfer efficiency.....163
Figure VIII-1 : Illustration de deux configurations observées impliquant la convergence anatomique.....173
Figure VIII-2 : Tentative d'explication de l'effet 'pop-out' via la décorrélation de l'activité neuronale.....177

Abréviations usitées

LGN	Corps genouillé latéral, ou 'Lateral geniculate nucleus'
TRN	Noyau réticulaire thalamique, ou 'Thalamic reticular nucleus'
V1	Cortex visuel primaire
EEG	Électro-encéphalogramme
LFP	Potentiel de champ local, ou 'Local field potential'
I&F	Intègre & Décharge, ou 'Integrate & Fire'
PA	Potentiel d'action, ou 'Spike'
AMPA	Acide 2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl)propanoic
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartate

Chapitre I – Le système visuel

Du photorécepteur au neurone cortical, les processus physiologiques engagés dans le système visuel sont nombreux et leurs enchevêtrements complexes. Un des enjeux majeurs de l'étude du système visuel repose sur la compréhension des mécanismes donnant lieu à la représentation corticale d'une scène visuelle. Ce chapitre est consacré à la description des processus amenant jusqu'à cette représentation.

Le but premier de ce chapitre est d'illustrer l'importante diversité anatomique, physiologique et fonctionnelle du système visuel. Ces descriptions ont servi de base pour l'élaboration des modèles d'activité et de réseaux neuronaux présentés dans les résultats. Nous évoquerons principalement le système visuel du primate dont la diversité est très importante, avec quelques exemples empruntés chez le chat, le rongeur et le furet. Des rappels seront formulés lorsque des différences notables existent entre ces espèces.

I.1 – La rétine

I.1.1 – Généralités

La rétine est le tissu nerveux qui tapisse le font de l'œil. Elle est constituée de plusieurs couches cellulaires. Au premier plan fonctionnel sont localisés les photorécepteurs qui transduisent les signaux physiques (photons) en signaux chimiques et électriques. Au dernier plan, les cellules ganglionnaires intègrent les signaux résultants de l'ensemble des couches de la rétine et projettent vers le cerveau. La caractérisation des signaux émis par les cellules ganglionnaires passe par l'étude des champs récepteurs, c'est-à-dire la relation spatio-temporelle qui relie la stimulation visuelle au taux de décharge de la réponse cellulaire.

I.1.2 – Anatomie

La rétine est une structure organisée d'environ 0.4 mm chez l'humain adulte **(Fig. 1A)**. Elle est constituée de 3 couches principales (les couches nucléaires) dans lesquelles sont regroupées les 5 classes cellulaires **(Fig. 1B)**. Deux autres couches (les couches plexiformes) situées entre les couches nucléaires accueillent les axones et les dendrites. Au point central de la rétine se trouve la fovéa. C'est dans cette zone que la vision est la plus fine. Les fondements anatomiques de la rétine ont été établis pour la première fois par Ramón y Cajal il y a plus d'un siècle (Cajal & Felipe 1892). Nous décrivons brièvement les 3 couches nucléaires dans l'ordre : la couche des photorécepteurs (qui se situe le plus au fond de l'œil), la couche nucléaire interne (au milieu de la rétine) et la couche ganglionnaire (à l'avant de la rétine). La couche des photorécepteurs peut aussi être distinguée en deux parties : la couche nucléaire externe contenant les corps nucléaires des photorécepteurs et la couche contenant les segments des photorécepteurs située le plus en arrière de la rétine.

- **La couche des photorécepteurs :** les bâtonnets et les cônes transduisent la lumière en signal électrique (nous parlons alors de phototransduction). Les cônes sont peu sensibles à la lumière mais sont capables discerner les détails fins et la couleur dans des conditions photopique (vision de jour). Les bâtonnets sont particulièrement sensibles aux faibles niveaux de lumière et saturent lorsque la lumière est trop forte, les rendant efficace dans des conditions scotopiques (vision de nuit). Les bâtonnets sont absents de la fovéa et ont une répartition maximale sur la périphérie de la rétine entre 5 et 7 mm d'excentricité (Curcio et al. 1987)(Curcio et al. 1990). Les cônes sont principalement localisés au niveau de la fovéa où la vision fine prend place (atteignant une densité de 160 000 cônes/mm²). Les humains ont un seul bâtonnet et trois types de cônes, chacun étant adapté à détecter la lumière centrée sur une longueur d'onde différente : 564 nm pour les cônes L, 533 nm pour les cônes M et 437 nm pour les cônes S. Ces lettres décrivent les longueurs d'ondes principales auxquelles répondent ces cônes : 'Long' (rouge), 'Middle' (vert) et 'Short' (bleu) respectivement. À noter que les cônes S sont absents de la fovéa. Environ 10% des cônes sont de type S, et bien que les cônes L et M soient mixés, il y a environ deux fois plus de cônes L que M (Curcio et al. 1991)(Mollon & Bowmaker 1992)(Roorda & D. R. Williams 1999). Chaque couleur perçue résulte de l'activation différentielle de ces trois catégories de cônes par la lumière rayonnant vers la rétine. La rétine n'est donc pas sensible à des longueurs d'ondes propres : elle effectue une décomposition du spectre de la lumière en trois composantes principales. Il est donc possible que des spectres exhibant des différences dans une gamme de longueur d'onde non détectée par les cônes puissent être perçus comme une même couleur.

- **La couche nucléaire interne :** les cellules horizontales, les cellules bipolaires et les cellules amacrines sont localisées dans cette couche. Les cellules horizontales ont leur corps cellulaire dans la couche nucléaire interne et sont connectées aux photorécepteurs (via des synapses chimiques) ainsi qu'à d'autres cellules horizontales (via des jonctions gap) dans la couche plexiforme externe (Wässle & B B Boycott 1991). Les cellules bipolaires sont réparties en plus de 13 types (B. B. Boycott & Wässle 1991)(H Kolb et al. 1992) et toutes ont leur corps cellulaire dans la couche nucléaire interne, des dendrites dans la couche plexiforme externe et des axones terminaux dans la couche plexiforme interne (Dowling & B B Boycott 1966). Elles reçoivent leurs entrées d'un seul type de photorécepteur (bâtonnet ou cône séparément) (R. Rodieck 1998) et envoient leurs réponses vers la couche plexiforme interne aux cellules amacrines et ganglionnaires (Dacey 1999). Les cellules amacrines sont réparties en plus de 30 types différents, reçoivent leurs entrées des cellules bipolaires et des autres cellules amacrines et contactent les cellules bipolaires, les autres cellules amacrines et les cellules ganglionnaires. Elles peuvent avoir différents rôles dans la vision mais leurs spécificités restent inconnues (MacNeil & Masland 1998)(Dacey 2000).

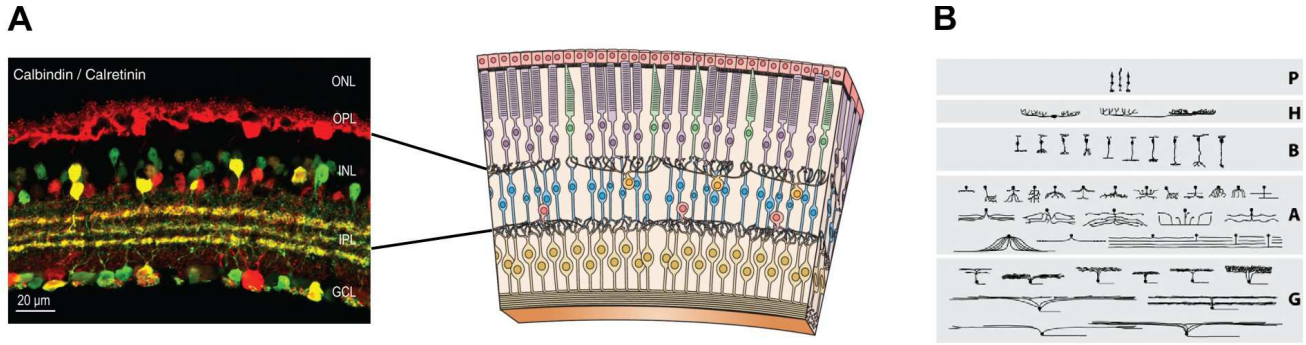
- **La couche ganglionnaire :** cette couche contient plus de 20 types de cellules ganglionnaires (H Kolb et al. 1992). Elles sont représentées à plus de 80% par deux types majeurs (Perry et al. 1984) : les cellules midget (ou 'X') et les cellules parasol (ou 'Y') nommées par S. L. Polyak. Chacun des types est spécialisé dans le codage d'un

aspect particulier du monde visuel. Les projections des cellules midget et parasol restent ségrégées dans le début du système visuel. Les cellules midget projettent via la voie parvocellulaire qui est très sensible aux couleurs et aux fréquences spatiales tandis que les cellules parasol projettent via la voie magnocellulaire qui est surtout sensible au contraste de luminance et aux fréquences temporelles (R. Rodieck 1998). Dans le système visuel, il s'agit des premières cellules qui codent par des PAs (potentiels d'action) : toutes les autres cellules (les photorécepteurs, les cellules horizontales, les cellules bipolaires et les cellules amacrines) répondent de manière graduée via la quantité de neurotransmetteurs relargués. Les cellules ganglionnaires reçoivent leurs entrées des cellules amacrines et bipolaires et envoient leurs réponses au cerveau par le biais du nerf optique. Près de la fovéa, les cellules midget sont contactées par une seule cellule bipolaire (H Kolb & Dekorver 1991)(Helga Kolb & Marshak 2003) ce qui leur confère un champ récepteur compact influencé par un faible nombre de cônes. Au contraire, les cellules parasol ont de larges arbres dendritiques et reçoivent des entrées plus diffuses des cellules bipolaires. Elles sont donc influencées par un grand nombre de cônes (Watanabe & R. W. Rodieck 1989). Ces cellules sont plus concentrées dans la fovéa qu'en périphérie et le champ couvert par les arbres dendritiques augmente avec l'excentricité (Watanabe & R. W. Rodieck 1989)(Curcio et al. 1991)(Dacey & Petersen 1992). Il est intéressant de noter que la baisse de densité compense l'augmentation du champ couvert par les arbres dendritiques, ce qui se traduit par une couverture approximativement constante de la rétine (Watanabe & R. W. Rodieck 1989).

La rétine, et plus généralement le système visuel, sont organisés de manière rétinotopique (Fishman 1997). Cela indique qu'à chaque étage du système visuel, la cartographie des cellules est maintenue et reste fonction de la position relative au sein de l'étage, en accord avec la cartographie rétinienne initiale. Il peut néanmoins y avoir des déformations du champ spatial mais malgré de nombreuses connexions latérales au sein d'un même étage, convergentes et divergentes entre plusieurs étages, cette règle est approximativement respectée.

Notons également la présence d'un point aveugle dans chaque rétine, ou tâche de Mariotte, qui correspond à la partie où le nerf optique ainsi que des vaisseaux sanguins entrants et sortants passent au travers de la rétine. Il s'agit donc d'une petite portion de la rétine qui est dépourvue de photorécepteurs et qui est ainsi complètement aveugle.

Figure I-1



Structure et diversité anatomique de la rétine. A. Gauche : double immunocoloration de la 'calbindin' (rouge) et de la 'calretinin' (vert) d'une section verticale de la rétine de souris (Haverkamp & Wässle 2000) révélant une partie de la structure et de la complexité du réseau rétinien. La coloration marque les cellules horizontales, certaines cellules amacrines de la couche nucléaire interne (INL) et quelques cellules ganglionnaires de la couche ganglionnaire (GCL). Les couches plexiformes internes (IPL) et externes (OPL) comptent de nombreux contacts synaptiques qui sont le plus souvent spécifiques entre les types cellulaires. Aucun photorécepteur n'est marqué dans la couche des photorécepteurs (ONL). Droite : représentation schématique de la rétine humaine. Les deux lignes lient les couches plexiformes de gauche à droite (D. Purves et al. 2004). **B.** Représentation des cinq classes cellulaires majeures de la rétine des mammifères : les photorecepteurs (P), les cellules horizontales (H), les cellules bipolaires (B), les cellules amacrines (A) et les cellules ganglionnaires (G). La plupart des cellules sont identifiables par leurs caractéristiques morphologiques et la forme de leur arborisation dendritique (Masland 2001). Adapté de (D. Purves et al. 2004) et (Gollisch & Meister 2010).

I.1.3 – Caractéristiques fonctionnelles

Dans l'obscurité, les photorécepteurs sont dépolarisés et relarguent continuellement du glutamate aux cellules bipolaires et horizontales. Lorsque la lumière arrive sur les photorécepteurs, ils s'hyperpolarisent et relarguent moins de glutamate. Les réponses avant la couche des cellules ganglionnaires sont graduées : la quantité de glutamate ainsi libérée par les photorécepteurs dépend du nombre de photons.

Les champs récepteurs des cellules ganglionnaires sont de forme circulaire et ont des effets antagonistes et opposés entre le centre et la périphérie (Kuffler 1953) : nous parlons alors de champs récepteurs centre-pourtour. Ces champs récepteurs répondent à un contraste au centre qui est défini par une différence de luminance entre le centre et le pourtour. Il en existe deux types principaux : 'ON-center' et 'OFF-center'. Les premiers répondent principalement à une forte luminosité au centre et une absence de luminosité dans le pourtour **(Fig. 2A)** et inversement pour les seconds **(Fig. 2B)**. Nous dirons également que le champ récepteur ON-center est de signe opposé au champ récepteur OFF-center. La structure de ces champs récepteurs conduit à une mauvaise détection des illuminations diffuses de l'ensemble du champ récepteur qui ne produira que des réponses faibles en

raison de la similarité des niveaux de luminance entre le centre et le pourtour. Par conséquent, les cellules ganglionnaires sont assez peu sensibles aux changements globaux de luminance. Cela permet au système visuel humain de rester efficace de jour comme de nuit malgré des différences d'illumination gigantesques de plusieurs ordres de grandeur.

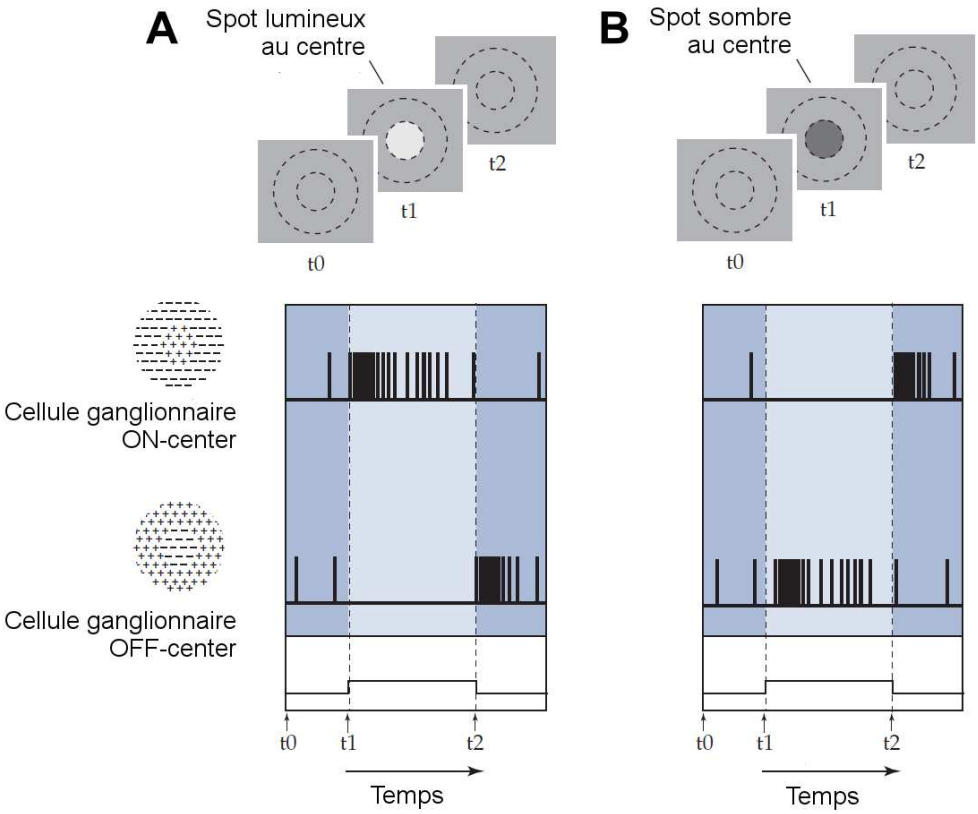
Cette structure particulière est produite par les cellules horizontales et bipolaires. Ces dernières ont des champs récepteurs similaires aux cellules ganglionnaires (Werblin & Dowling 1969)(Kaneko 1970) qui sont produits par l'inhibition latérale des cellules horizontales. Cela permet d'accentuer les différences spatiales au niveau des photorécepteurs ce qui donne lieu à une ségrégation du centre et du pourtour au niveau des cellules bipolaires (Dacey 1999)(Verweij et al. 1999). La distinction ON et OFF provient par contre d'une différence dans les récepteurs glutamatergiques des cellules bipolaires : des récepteurs métabotropiques donnent lieu à des champs récepteur ON-center tandis que des récepteurs ionotropiques conduisent à des champs récepteur OFF-center. Les récepteurs des cellules ganglionnaires sont de type glutamatergiques ionotropiques, ce qui leur permet de conserver le signe du champ récepteur de la cellule bipolaire qui les contacte (R. Rodieck 1998).

Des distinctions existent néanmoins entre les réponses des cellules ganglionnaires X et Y. Bien que les organisations spatiales des champs récepteurs de ces deux types cellulaires soient similaires, leurs réponses physiologiques exhibent des différences. Par rapport aux cellules X, les cellules Y répondent de manière plus transitoire à l'allumage ou à l'extinction de la lumière (Gouras 1968), ont le centre de leur champ récepteur plus large pour une même excentricité (De Monasterio & Gouras 1975), ne disposent pas de sélectivité spectrale ni d'antagonisme (De Monasterio & Gouras 1975)(De Valois 1960)(Gouras 1968) et répondent beaucoup plus vigoureusement aux petits changements de contraste de luminance (Kaplan & R M Shapley 1986).

La rétine, de part sa richesse et sa complexité, est déjà capable de traiter le signal visuel : d'autres fonctions qui émergent de la diversité structurale de la rétine ne sont pas entièrement comprises et nous pourrons notamment évoquer la détection du mouvement, la suppression saccadique ou encore l'adaptation au contraste et aux motifs (Gollisch & Meister 2010). Au final, le traitement de l'image qui s'opère par la rétine n'est pas statique mais dynamique et dépend entièrement de la tâche visuelle en cours. Il faut noter que la rétine ne pouvant pas être influencée en retour par le cerveau, la modulation du signal rétinien dépend entièrement du contexte visuel récent et passé, ce qui inclus nécessairement l'environnement visuel et les actions produites par le cerveau en réponse à ce signal via le comportement du sujet ou de l'animal.

D'autres cellules ganglionnaires sont intrinsèquement photosensibles. Elles peuvent être considérées comme une troisième classe de photorécepteurs. Leur sensibilité provient de la mélanopsine, un photopigment centré sur une longueur d'onde différente de celles des cônes et bâtonnets. De nombreux types de cellules ganglionnaires photosensibles ont été observés (pour une revue récente, voir (Schmidt et al. 2011)).

Figure I-2



Réponses des cellules ganglionnaires ON-center et OFF-center à différents contrastes de luminance. Les panneaux du haut illustrent l'évolution temporelle des stimulations. Les schémas de gauche illustrent les champs récepteurs des deux types cellulaires. **A.** Effet d'un spot lumineux au centre. Les cellules ganglionnaires ON-center déchargent à l'apparition du spot lumineux tandis que les cellules ganglionnaires OFF-center déchargent à la disparition de ce spot. Il faut noter que le taux de décharge diminue dans le temps, indiquant une sensibilité au changement de luminance et non à la luminance absolue. **B.** Effet d'un spot sombre au centre. Les réponses entre les cellules ganglionnaires ON-center et OFF-center sont inversées. Adapté de (D. Purves et al. 2004).

I.1.4 – Voies rétinofuges

Toutes les projections des cellules ganglionnaires passent par le nerf optique et finissent leur course sur des structures du mésencéphale et du diencéphale. L'information visuelle est ségrégée selon la localisation de la rétine. L'hémirétine temporale n'est pas croisée au niveau du chiasma optique tandis que l'hémirétine nasale l'est. Cela confère l'intégralité de l'hémichamp visuel droit au tractus optique gauche ainsi que l'hémichamp visuel gauche au tractus optique droit. Chez l'humain, 60% des fibres sont croisées et 40% ne le sont pas.

Les cellules ganglionnaires X et Y projettent vers les couches parvocellulaires et

magnocellulaires du LGN (corps genouillé latéral, ou 'lateral geniculate nucleus') dans le thalamus, respectivement, ce qui représente 90% des projections efférentes de la rétine (Schiller & Malpeli 1978)(Leventhal et al. 1981) (Perry & Cowey 1981)(R. Shapley & Hugh Perry 1986)(Conley & Fitzpatrick 1989). Ces projections sont de type AMPA-ergique et caractérisées par une forte amplitude provoquant des déflexions de voltage dans les neurones thalamo-corticaux jusqu'à ~15 mV (Turner et al. 1994).

Les cellules ganglionnaires projettent également sur le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus afin de réguler l'horloge biologique, sur le prétectum pour le contrôle des réflexes des mouvements pupillaires et enfin sur les coliculi supérieurs afin de coordonner les mouvements des yeux et de la tête (D. Purves et al. 2004).

I.2 – Le LGN

I.2.1 – Généralités

Le LGN est la structure du thalamus par laquelle l'information visuelle est relayée de la rétine au cortex visuel primaire (V1). Tout comme pour les cellules ganglionnaires de la rétine, les réponses des neurones du LGN peuvent être caractérisées par des champs récepteurs. Néanmoins, cette notion reste plus difficilement applicable au LGN en raison de la connectivité particulière qui subsiste au sein de celui-ci. Les neurones du LGN ne reçoivent pas seulement des afférences de la rétine mais aussi en provenance des aires corticales supérieures et du tronc cérébral, ce qui rend l'étude de leur fonction complexe et vaste.

I.2.2 – Anatomie

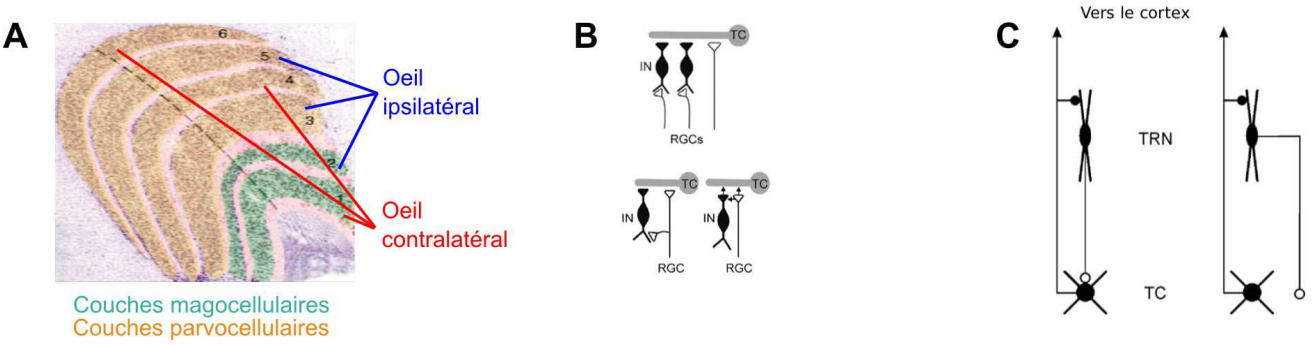
Le LGN du primate est structuré en 6 couches, dont 2 ventrales et 4 dorsales correspondant respectivement aux couches magnocellulaires et parvocellulaires évoquées précédemment. Chaque LGN reçoit des afférences des 2 yeux : les couches 1, 3 et 6 reçoivent les afférences de l'oeil contralatéral et les couches 2, 4 et 5 de l'oeil ipsilatéral **(Fig. 3A)**. Morphologiquement, ces couches se différencient par la taille des corps cellulaires : de gros corps cellulaires pour les couches magnocellulaires et des plus petits pour les couches parvocellulaires. Chez le rat et la souris, le LGN ne présente pas de sous-couches. Le LGN est étroitement lié avec le TRN (noyau réticulaire thalamique, ou 'thalamic reticular nucleus'), une capsule qui englobe le thalamus. Il est constitué de neurones GABA-ergiques. Le TRN visuel est également nommé le PGN ('perigeniculate nucleus') chez les carnivores comme le chat et le furet. Le LGN reçoit également des entrées diffuses cholinergiques du tronc cérébral, le tegmentum pedunculopontique ('pedunculopontine tegmentum') ainsi que le noyau parabigéminal ('parabigeminal nucleus') (Erişir, Van Horn, Bickford, et al. 1997)(Bickford et al. 2000).

Entre chacune de ces couches, une zone contenant de très petites cellules se distingue : la couche kionocellulaire (Hendry & R C Reid 2000). Dans ces couches, les cellules sont fonctionnellement et neurochimiquement distinctes des cellules des couches magnocellulaires et parvocellulaires (Hendry & Yoshioka 1994). Il est présumé que les axones des cellules ganglionnaires les plus fins et dont la morphologie est distincte (Conley & Fitzpatrick 1989) projettent vers cette dernière couche. La voie kionocellulaire serait orignaire des petites cellules ganglionnaires bistratifiées de la rétine qui sont sensibles à l'activation du

bleu (cônes S).

Deux types cellulaires majeurs se distinguent dans le LGN : les neurones thalamo-corticaux (encore appelés cellules relais) et les interneurones locaux. La partie proximale des axones des neurones thalamo-corticaux bifurque pour projeter à la fois sur les neurones GABA-ergiques du TRN ainsi que les neurones de V1 (principalement sur la couche 4). La séparation des projections entre les neurones magnocellulaires et parvocellulaires est maintenue du LGN à V1 (Briggs & W Martin Usrey 2009). Les connexions sont excitatrices de type AMPA-ergique. Ces projections sont de faibles amplitude (~1 mV) et exhibent une dépression lorsqu'elles sont fortement actives (Bannister et al. 2002).

Figure I-3



Anatomie du LGN. A. Section colorée du LGN de primate. Les couches 1 à 6 sont représentées avec deux colorations différentes pour les couches magnocellulaires (vert) et parvocellulaires (orange). **B.** Les cellules ganglionnaires de la rétine projettent à la fois sur les interneurones locaux et les neurones thalamo-corticaux. Le schéma du haut représente une cellule ganglionnaire rétinienne contactant un couple 'interneurone local – neurone thalamo-cortical' et le schéma du bas illustre un cas où les cellules ganglionnaires projettent indépendenment sur des interneurones locaux ou des neurones thalamo-corticaux. Ces deux cas sont plausibles et expliquent les résultats observés par (Blitz & Regehr 2005). **C.** Les neurones thalamo-corticaux projettent sur les cellules du TRN. Celles-ci peuvent projeter sur le même neurone thalamo-cortical qui les a initialement contacté ou sur une cellule relai voisine. Ces deux configurations ont été observées (Pinault 2004). Adapté de (Blitz & Regehr 2005) et (Pinault 2004).

I.2.3 – Caractéristiques fonctionnelles

Hubel et Wiesel avaient découvert que les champs récepteurs des neurones thalamo-corticaux sont similaires à ceux des cellulaires ganglionnaires, avec un effet suppressif du pourtour du champ récepteur plus fort dans le LGN.

Presque toutes les cellules parvocellulaires (99%) exhibent une sommation linéaire, c'est-à-dire que la somme de la réponse de deux éléments dans leur champ récepteur est égal à la somme des réponses de ces mêmes éléments présentés séparément. Par contre, seulement

75% des cellules magnocellulaires sont linéaires et 25% de le sont pas. En mode tonique, les neurones thalamo-corticaux ont une sommation linéaire plus forte qu'en mode bursting (dans ce mode, les neurones déchargent par des bursts qui correspondent à de courts mais très forts taux de décharge), mais détectent moins bien les stimuli visuels (S M Sherman 2001b).

Les neurones thalamo-corticaux évoquent deux modes de décharge : un mode tonique caractérisé par une fréquence de décharge modérée et un mode bursting caractérisé par une fréquence de décharge accrue sur un très court laps de temps (S M Sherman 2001b). Ces bursts peuvent être déclenchés par des potentiels à bas seuil (encore appelés LTS, 'low threshold spike') avec l'aide d'un courant transitoire calcique de type T (Jahnsen & R. Llinás 1984). Les aspects fonctionnels liés à ces modes de décharge seront discutés dans le second chapitre portant sur le code neuronal.

Contrairement aux cellules ganglionnaires qui activent fortement les neurones thalamo-corticaux, il faut de multiples activations thalamo-corticales simultanées pour exciter les neurones corticaux (Bruno & Sakmann 2006). Les interneurones locaux projettent latéralement et localement sur les neurones thalamo-corticaux avec des synapses inhibitrices de type GABA-ergiques (M Steriade 2001b) **(Fig. 3B, haut)**. Dans certains cas, une cellule ganglionnaire pourra projeter sur un couple lié 'interneurone local – neurone thalamo-cortical' (Pinault 2004)(Blitz & Regehr 2005) **(Fig. 3B, bas)**. Cela permettrait de favoriser la suppression de la redondance puisqu'une excitation répétée serait rapidement abolie par l'inhibition latérale des interneurones locaux (Assisi et al. 2007).

I.2.4 – Retour synaptique

Les neurones GABA-ergiques du TRN reçoivent un retour synaptique en provenance de la couche 6 de V1 et constitué de connexions excitatrices de type AMPA-ergique. Ce retour synaptique touche également les interneurones locaux ainsi que les neurones thalamo-corticaux du LGN tandis que ces derniers reçoivent aussi des entrées inhibitrices du TRN de type GABA-ergique (Erişir, Van Horn & S M Sherman 1997)(R. W. Guillery & S Murray Sherman 2002). Ces projections forment le retour cortico-thalamique. Ce retour est donc excitateur (projection directe) et inhibiteur (projection disynaptique via le TRN en majorité, mais il faut aussi considérer les interneurones locaux qui peuvent former des retours à 3 synapses : couche 6 de V1 – neurones GABA-ergiques du TRN – interneurones locaux du LGN – neurones thalamo-corticaux du LGN). Toutefois, cette notion est contestée dans le dLGN du furet où l'exploration fonctionnelle montre qu'il n'existe pas de connexion entre le PGN et les interneurones locaux (Thierry Bal, communication personnelle). Les aspect fonctionnels du retour synaptique sur le LGN ne pouvant être détaillés en dehors de leur contexte général, nous les discuterons dans la quatrième section de ce chapitre qui traitera du système thalamo-cortical (I.4).

Nous avions mentionné que le système visuel est organisé de manière rétinotopique. Ainsi, il a été observé qu'un neurone GABA-ergique du TRN pouvait projeter sur le neurone thalamo-cortical qui le contactait initialement **(Fig. 3C)** (Pinault 2004). Néanmoins, cette situation n'est pas systématique et nous assistons plutôt à un retour synaptique pointant vers un champ de projection. De plus en plus d'évidences appuient le fait que les connexions de type descendantes (retour synaptique des aires supérieures vers les aires inférieures)

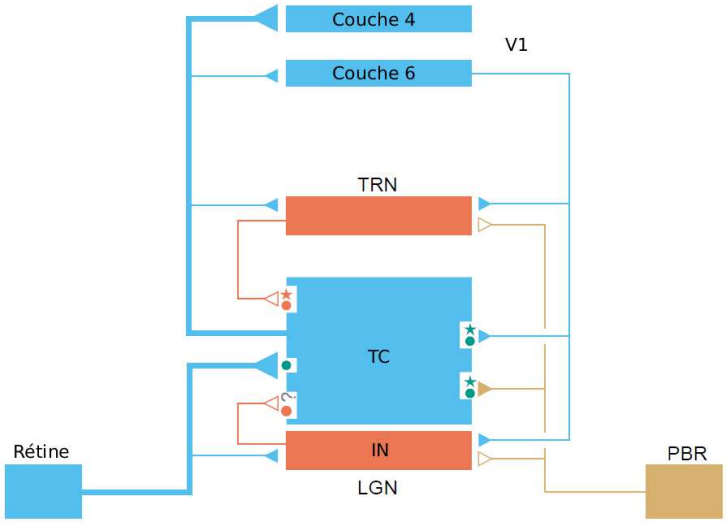
seraient organisées et ségrégées comme les connexions montantes (connexions des aires inférieures aux aires supérieures) dans le système visuel (Briggs & W Martin Usrey 2011).

I.2.5 – Géométrie synaptique fine

La géométrie des entrées synaptiques sur l'arbre dendritique des neurones thalamo-corticaux est particulière. Les projections des cellules ganglionnaires sont proximales tandis que celles du retour cortico-thalamique sont en majorité distales (Briggs & W Martin Usrey 2011). De plus, les projections du TRN sont plus proches du soma que celles en provenance de la couche 6 de V1, ce qui le rend particulièrement efficace pour inhiber les entrées excitatrices distales (Silver 2010). Il est généralement admis que les cellules ganglionnaires joueraient davantage un rôle de 'driver' tandis que les autres joueraient un rôle de 'modulator' (S M Sherman & R. W. Guillery 1998)(S Murray Sherman & R. W. Guillery 2011). Les drivers représentent l'information principale à relayer tandis que les modulators modifient la transmission de cette information. L'une de ces modifications peut par exemple être un changement d'état du mode tonique au mode bursting (S M Sherman 2001b).

La distribution anatomique des entrées synaptiques sur les neurones thalamo-corticaux a été étudiée en profondeur (pour une revue, voir (Adam M Sillito & Helen E Jones 2002)). Un neurone thalamo-cortical reçoit des milliers d'entrées synaptiques, entre 4000 et 8000 (J. R. Wilson et al. 1984)(Liu et al. 1995). Parmi ces entrées, environ 5% à 10% proviennent des cellules ganglionnaires de la rétine (Van Horn et al. 2000). Le reste des entrées (90-95%) est partagé approximativement équitablement entre des entrées d'origine corticale directe formant le retour cortico-thalamique direct (Liu et al. 1995)(Erişir, Van Horn & S M Sherman 1997)(Van Horn et al. 2000)(S Murray Sherman & R. W. Guillery 2002), des entrées de type GABA-ergique et des entrées du tronc cérébral. Les entrées de type GABA-ergique (Liu et al. 1995)(Erişir, Van Horn & S M Sherman 1997)(M Steriade et al. 1997)(Van Horn et al. 2000)(S Murray Sherman & R. W. Guillery 2002) proviennent des interneurones locaux ainsi que du TRN. Cette dernière structure étant directement contactée par la couche 6 de V1, ce type d'entrée sur les neurones thalamo-corticaux constitue le retour cortico-thalamique indirect. Ces détails anatomiques révèlent qu'environ 60% des entrées synaptiques des neurones thalamo-corticaux sont directement ou indirectement (via le TRN) reliées à l'activité corticale. Un résumé des connexions synaptiques afférentes et efférentes au LGN est présenté sur la **figure 4**.

Figure I-4



Circuit neuronal du LGN avec les différents types de récepteurs sur les neurones thalamo-corticaux. Les lignes bleues indiquent les cellules et axones AMPA-ergiques, les lignes rouges indiquent les cellules et axones GABA-ergiques et les lignes marrons indiquent les cellules et les axones cholinergiques. Les lignes épaisses et fines indiquent les drivers et modulators respectivement. Les entrées rétiniennes activent des récepteurs ionotropiques (cercles) tandis que les entrées non rétiniennes activent à la fois des récepteurs métabotropiques (étoiles) et ionotropiques. Les icônes pleines et vides indiquent des connexions excitatrices et inhibitrices, respectivement. Le point d'interrogation mentionne l'incertitude quant à l'implication des récepteurs métabotropiques par les interneurones locaux. Adapté de (S M Sherman 2001b). PBR : aire parabrachiale du tronc cérébrale ou 'parabrachial region of the brainstem'.

I.2.6 – Relai d'information

De part sa position, le LGN est considéré comme un noyau relai qui transmet les informations en provenance de la rétine vers V1. Comme nous l'avons vu, les neurones du LGN sont inscrits dans un circuit complexe qui implique des connexions montantes et descendantes (M Steriade et al. 1997)(S. Sherman & R. Guillery 2001)(Alitto & W Martin Usrey 2003). La fonction du retour cortico-thalamique est toujours discutée (Alitto & W Martin Usrey 2003) et bien qu'il soit généralement admis que les connexions descendantes vers le LGN ne font que moduler l'information transmise par le LGN (S M Sherman & R. W. Guillery 1998), nous verrons que ces aspects fonctionnels sont plus riches qu'une simple passerelle. Des vues récentes admettent que ce système ne peut être étudié de manière isolé mais doit prendre en considération l'intégralité du système visuel pour comprendre les mécanismes fonctionnels du traitement de l'information au sein du thalamus (Briggs & W Martin Usrey 2008). Nous aborderons les aspects fonctionnels du système thalamo-cortical impliquant à la fois le LGN, le cortex visuel primaire ainsi que le TRN dans la quatrième section de ce chapitre traitant du système thalamo-cortical (I.4).

I.3 – L'aire V1

I.3.1 – Généralités

L'aire V1 est située dans le lobe occipital du néocortex. Comme la plupart des aires corticales, elle est structurée en 6 couches qui sont numérotées selon leur profondeur : la couche 1 est la plus superficielle et la couche 6 la plus profonde. Chez le chat, le cortex visuel primaire correspond aux aires 17 et 18.

I.3.2 – Anatomie

La plupart des entrées en provenance du LGN arrivent sur la couche 4. Cette couche est elle-même divisée en quatre sous-couches. La couche 4Cα reçoit principalement les axones des neurones magnocellulaires du LGN, la couche 4Cβ (et moindrement la couche 4A) reçoit principalement les neurones parvocellulaires (Blasdel & J S Lund 1983). La couche 6 reçoit des projections faibles collatérales (ou 'en passant'). Les neurones kionocellulaires projettent vers les couches 1 et 2-3 (Hendry & Yoshioka 1994).

Les couches de V1 sont inter-connectées. La couche 4Cα envoie sa sortie sur la couche 4B (Callaway & Wiser 1996). Les axones de la couche 4Cβ terminent dans la partie profonde de la couche 3. Les couches 2, 3 et 4B projettent principalement dans d'autres régions corticales (Callaway 1998) et envoient aussi leurs axones à la couche 5 (Blasdel et al. 1985). La couche 5 projette en retour vers les couches 2, 3 et 4B (Callaway & Wiser 1996) mais aussi dans le colliculus supérieur (J S Lund et al. 1975). La couche 6 ne projette pas seulement sur le LGN mais aussi sur plusieurs couches de V1 (Callaway & Wiser 1996), formant un retour de type cortico-cortical. Beaucoup des projections des cellules pyramidales dans les couches 2, 3, 4B, 5 et 6 forment des collatérales qui projettent localement. La couche 1 ne contient que peu de corps cellulaires mais beaucoup de dendrites et synapses (J S Lund & Wu 1997). La **figure 5** représente les connexions principales (pour une revue graphique exhaustive, voir (Thomson & Lamy 2007)).

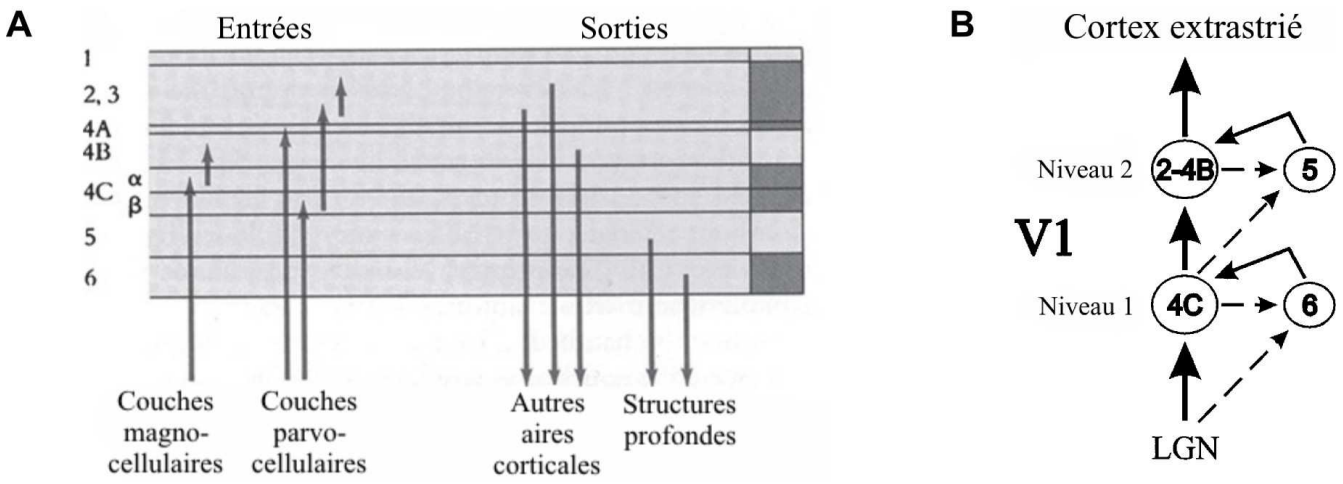
Les afférences des cellules pyramidales de la couche 4 sont originaires à 6% des neurones thalamo-corticaux du LGN, 45% des neurones de la couche 6 et 31% des connexions horizontales locales (Adam M Sillito & Helen E Jones 2002). Ces chiffres révèlent que le taux de réentrance corticale est très élevé. Le ratio entre le nombre d'entrées excitatrices et inhibitrices pour un neurone cortical de type étoilé est d'environ 4:1 (DeFelipe & Fariñas 1992)(Markram et al. 2004).

Le cortex visuel primaire est connecté aux noyaux du pulvinar, une région du thalamus visuel. Les connexions sont organisées en boucle avec des afférences en provenance de la couche 5 de V1 vers le pulvinar et des connexions en retour du pulvinar vers la couche 1 de l'aire V1 (J S Lund et al. 1975). Le pulvinar est également connecté au cortex extrastrié.

De nombreuses autres aires corticales interagissent avec V1. Elle reçoit un retour direct des aires V2, V3, V4, V5 (ou MT), MST, FEF, LIP et du cortex inferotemporal (Shipp & Zeki 1989)(Ungerleider & Desimone 1986). Ces projections aboutissent dans les couches 1, 2 et 5 avec des arborisations occasionnelles dans la couche 3 (Sincich & Horton 2005). Il faut noter que la dualité connexions ascendantes – connexions descendantes est présente entre de

nombreuses régions et semble être un principe général de l'organisation du cerveau.

Figure I-5



Représentation schématique des entrées et sorties de V1. A. Adapté de (D. Hubel 1995). **B.** Adapté de (Callaway 1998).

I.3.3 – Physiologie des cellules

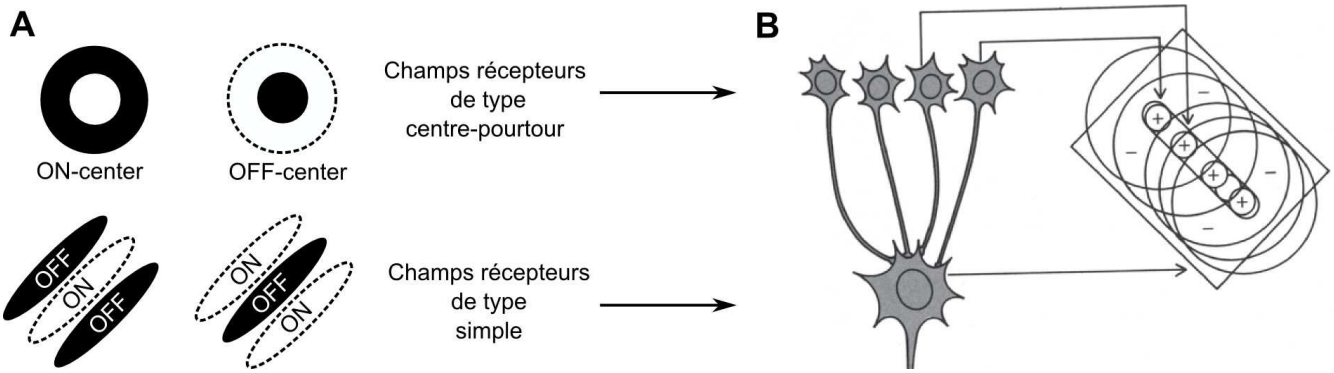
Chez le primate, la plupart des champs récepteurs des cellules de V1 recevant les entrées directes du LGN (couche 4C principalement) ont la même organisation centre-pourtour que les neurones thalamo-corticaux qui les contactent (Blasdel & Fitzpatrick 1984) **(Fig. 6A, haut)**. En dehors de cette couche, la structure des champs récepteurs est différente et nous distinguons principalement deux groupes de cellules : les cellules 'simples' et les cellules 'complexes' (D. H. Hubel & Wiesel 1962).

- **Cellules simples :** Hubel et Wiesel avaient décrit pour la première fois les champs récepteurs des cellules simples dans l'aire V1 (D. H. Hubel & Wiesel 1959). Ils sont organisés en deux régions distinctes antagonistes 'ON' et 'OFF' allongées **(Fig. 6A, bas)** qui sont sensibles au contraste de luminance (luminance plus élevée pour la partie ON à l'instar des champs récepteurs centre-pourtour ON-center). L'arrangement spatial de ces régions détermine la réponse du neurone aux différents stimuli. Les cellules simples sont sélectives à l'orientation et aux fréquences spatiales. Plus un stimulus aura un contraste de luminance aligné avec le champs récepteur d'une cellule, plus la cellule déchargera. Il convient donc d'utiliser des stimuli composés de réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement d'orientation variable pour tester la sélectivité à l'orientation d'une cellule simple. Avec plusieurs jeux de stimuli, il est possible de générer des courbes d'accord (ou 'tuning curves') pour l'orientation ainsi que pour la fréquence spatiale. Pour expliquer ces champs récepteurs, Hubel et Wiesel (D. H. Hubel & Wiesel 1962) avaient proposé que les cellules simples obtenaient leurs entrées d'un nombre de champs récepteurs de type centre-pourtour de même signe dont les centres sont alignés sur une ligne **(Fig. 6B)**. Avec des

synapses excitatrices pour relier les champs récepteurs centre-pourtour aux cellules simples, cela expliquerait la forme allongée et la sélectivité à l'orientation. Cette hypothèse est supportée par plusieurs études (Alonso et al. 2001)(W M Usrey et al. 2000), mais une étude récente indique que l'éloignement des champs récepteurs des cellules du LGN est plus limité que prévu (Jin et al. 2011).

- **Cellules complexes :** découvertes par Hubel et Wiesel, ces cellules ont une sélectivité à l'orientation et aux fréquences spatiales tout comme les cellules simples. En revanche, les champs récepteurs des cellules complexes n'ont pas de régions distinctes ON et OFF (D. H. Hubel & Wiesel 1962). Les champs récepteurs des cellules complexes sont donc invariants à la position des stimuli au sein du champ récepteur (c'est-à-dire la phase spatiale) ainsi qu'à la polarité du contraste (pour une image en noir et blanc, une inversion de la polarité du contraste revient à inverser les zones noires et blanches). Lorsqu'une barre est présentée dans le champ récepteur, les cellules complexes répondent aussi bien quelque soit la position de la barre et le contraste, tant que l'orientation et la dimension sont en accord avec la préférence de la cellule. Lorsque des paires de barres sont présentées simultanément, les cellules complexes présentent des sommations spatiales non linéaires. Il s'agit d'une propriété fondamentale des cellules complexes, les cellules simples étant plus ou moins linéaires (D. H. Hubel & Wiesel 1962)(Ringach 2002).

Figure I-6



Émergence des champs récepteurs de type simple à partir des champs récepteurs de type centre-pourtour. A. Exemples de champs récepteurs de type centre-pourtour (similaire à la figure 2) et de champs récepteurs de type simple. Les champs récepteurs ON-center donneront lieu à des champs récepteurs composés d'une région ON bornée par deux régions OFF tandis que les champs récepteurs OFF-center donneront lieu à des champs récepteurs composés d'une région OFF bornée de deux régions ON. L'orientation des zones ON et OFF détermine la préférence à l'orientation des barres visuelles. **B.** Mécanisme proposé par lequel les champs récepteurs de type simple sont formés : plusieurs cellules disposant de champs récepteurs centre-pourtour de même signe et alignés sur une ligne projettent via des synapses excitatrices sur une cellule simple. Adapté de (D. H. Hubel & Wiesel 1962).

Des champs récepteurs sous-liminaires sont également définis pour les cellules corticales. Ils définissent la relation spatio-temporelle qui relie la stimulation visuelle au niveau de dépolarisation de la cellule. Les champs récepteurs sous-liminaires ont une excentricité plus importante que les champs récepteurs classiques mais une latence accrue, ce qui suggère une propagation horizontale via des axones à conduction lente (Bringuier 1999).

I.3.4 – Organisation en colonnes

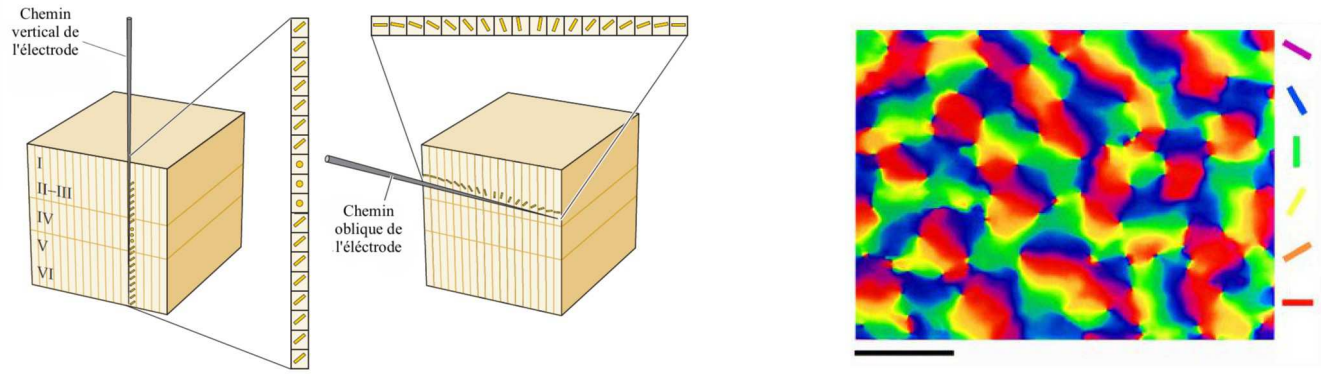
Si nous enfoncions une électrode verticalement à la surface du cortex visuel primaire, toutes les cellules corticales rencontrées auraient une préférence à l'orientation similaire. Au contraire, si le chemin de l'électrode était oblique, nous aurions obtenu des préférences à l'orientation qui changeraient graduellement selon l'avancement de l'électrode **(Fig. 7A)**. Cet exemple montre un aspect fondamental de l'organisation fonctionnelle de l'aire V1 : les neurones avec des propriétés fonctionnelles similaires sont groupés ensembles dans des colonnes qui sont généralement orthogonales aux couches du cortex. Hubel et Wiesel ont découvert cette organisation fonctionnelle dans V1 tout d'abord chez le chat (D. H. Hubel & Wiesel 1962) puis chez le primate (Wiesel et al. 1974). Ils ont montré que lors d'une descente verticale, les cellules rencontrées avaient des propriétés similaires en terme de préférence à l'orientation, de dominance oculaire et de position dans le champs visuel.

– **Colonnes d'orientation :** le cortex est divisé en petites régions dans lesquelles la

sélectivité à l'orientation est constante, de la surface jusqu'à la matière blanche sauf pour la couche 4C où la plupart des cellules n'ont pas de préférence à l'orientation (Blasdel & Fitzpatrick 1984)(Livingstone & D. H. Hubel 1984) (mais voir (Ringach et al. 2002)). L'imagerie optique permet d'obtenir des cartes d'orientation précises. Notamment, l'imagerie optique par des sondes sensibles au voltage (VSDI ou 'voltage-sensitive dye imaging') révèle précisément la topologie des colonnes d'orientation (Blasdel & Salama 1986) **(Fig. 7B)**. Les points où toutes les orientations se rencontrent sont appelés des pinwheels (Bonhoeffer & A Grinvald 1991). Les colonnes d'orientation sont arrangées autour de ces pinwheels et la préférence à l'orientation change graduellement au sein des contours centrés sur ces pinwheels (Bonhoeffer & A Grinvald 1991). Une étude théorique récente propose que les cartes d'orientation dans V1 proviennent de la régularité de la distribution anatomique des neurones ganglionnaires ON et OFF (Paik & Ringach 2011). Il faudra noter l'absence de colonnes d'orientation chez le rat et la souris.

Figure I-7

A **B**

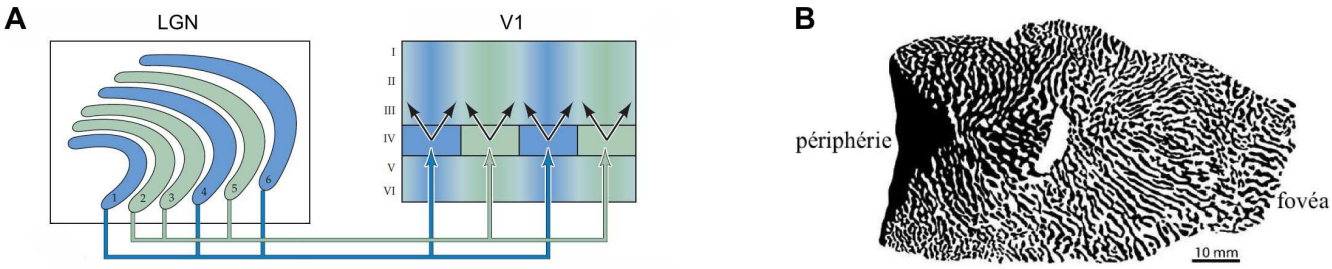


Organisation en colonne pour la sélectivité à l'orientation dans le cortex visuel primaire du singe. A. Lors d'une descente verticale, la préférence pour l'orientation des cellules rencontrées est similaire. Lors d'une descente oblique, cette préférence évolue graduellement et est cyclique. Les barres dénotent l'orientation préférée, les cercles dénotent une absence de préférence ce qui correspond principalement à des champs récepteurs de type centre-pourtour dans la couche 4. Adapté de (D. Purves et al. 2004). **B.** Carte de préférence à l'orientation observée dans l'aire V1 du macaque (anesthésié et paralysé) en VSDI. Les zones activées par chaque orientation de réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement sont illustrées par des couleurs uniques. Barre noire = 1 mm. Adapté de (Blasdel & Salama 1986).

- **Colonnes de dominance oculaire :** les entrées des deux yeux sont ségrégées dans la couche 4 où les neurones reçoivent des afférences monoculaires exclusivement **(Fig. 8A)**. À l'instar des colonnes d'orientation, tous les neurones contenus dans une colonne orthogonale à la surface auront une préférence oculaire similaire (D. H. Hubel

& Wiesel 1962)(Wiesel et al. 1974). Les colonnes de dominance oculaire présentent une organisation différente des colonnes d'orientation : elles sont organisées en rayure **(Fig. 8B)**.

Figure I-8



Ségrégation des entrées des deux yeux et carte de dominance oculaire du cortex visuel primaire humain. A. Les projections du LGN vers V1 restent séparées et alimentent des colonnes dans V1. La frontière entre les colonnes n'est pas clairement délimitée car les neurones reçoivent des afférences des deux yeux en ces endroits. En vert : entrées de l'oeil ipsilatéral. En bleu : entrées de l'oeil contralatéral. Adapté de (D. Purves et al. 2004). **B.** Carte de dominance oculaire du cortex visuel primaire humain révélée par la cytochrome oxydase. Les rayures noires et blanches correspondent chacunes à un oeil. La région blanche au milieu correspond au point aveugle. Adapté de (Adams et al. 2007).

Il semble exister certaines relations entre les colonnes d'orientation et les colonnes de dominance oculaire. Les contours des colonnes d'orientation (ou contour d'iso-orientation) tendent à croiser les rayures des colonnes de dominance oculaire à angle droit (Obermayer & Blasdel 1993) et les intersections de plusieurs colonnes d'orientation (définies par les pinwheels) semblent être positionnées au centre des rayures des colonnes de dominance oculaire.

I.3.5 – Bistabilité des cellules

Durant le sommeil lent où sous l'effet de certains anesthésiques comme l'uréthane et la kétamine / xylazine, les neurones corticaux alternent entre deux modes d'activité toutes les centaines de millisecondes. Un premier mode d'activité caractérisé par une hyperpolarisation et une absence de PAs est appelé 'down-state', et un second mode d'activité caractérisé par une dépolarisation de 15 à 20 mV, une variance accrue des fluctuations de voltage membranaire et un taux de décharge de quelques dizaines de hertz est appelé 'up-state'. Ce dernier mode d'activité est similaire à l'activité corticale observée chez les animaux éveillés (Alain Destexhe et al. 2007). L'alternance entre ces deux modes d'activité est reliée aux ondes lentes de l'électro-encéphalogrammes (EEG) (M Steriade, Nuñez, et al. 1993)(M Steriade et al. 2001)(I Timofeev et al. 2001) et serait d'origine synaptique (Piwkowska et al. 2008).

I.4 – Le système thalamo-cortical

I.4.1 – Généralités

Pour décrire la fonction thalamique et en particulier le rôle du LGN dans le système visuel, il est nécessaire d'aborder le système thalamo-cortical visuel dans son ensemble. Parfois, il faudra considérer les interactions entre V1 et d'autres aires corticales supérieures pour interpréter la réponse des cellules du LGN. C'est malheureusement la complexité à laquelle se heurte l'étude du cerveau : le tout n'étant pas la somme des parties, il faudra toujours choisir le juste milieu entre la taille du système étudié et la finesse des résultats qui en découlent (par rapport au système entier). Nous nous limiterons dans cette section aux seules interactions synaptiques entre le LGN, le TRN et V1 puis montrerons un exemple impliquant l'aire corticale MT. Pour être plus rigoureux, il faudrait inclure tout l'aspect de neuromodulation (D A McCormick 1992)(M Steriade 1995) et des intéractions moindres mais néanmoins avérées existant entre le LGN et d'autres aires thalamiques (Saalmann & Kastner 2009).

I.4.2 – La boucle thalamo-corticale

La boucle thalamo-corticale réfère explicitement au couplage qui existe entre les neurones thalamo-corticaux, les neurones GABA-ergiques du TRN et les neurones corticaux. Un point crucial mais souvent négligé repose sur le fait que les neurones thalamo-corticaux peuvent recevoir un retour cortico-thalamique en seulement deux synapses : ils contactent 'en passant' la couche 6 de l'aire V1 et celle-ci renvoie ses axones directement sur le LGN (neurones voisins ou mêmes neurones d'après l'organisation rétinotopique (Pinault 2004)(Briggs & W Martin Usrey 2011)). En d'autres termes, dans la couche 6 de l'aire V1, certains neurones reçoivent les afférences en passant du LGN tout en renvoyant directement leur retour vers le LGN

Les latences des synapses thalamo-cortico-thalamiques renforcent l'importance de cette boucle. Les synapses thalamo-corticales et cortico-thalamiques des neurones directement impliqués dans la boucle thalamo-corticale exhibent des latences orthodromiques de 4.2 ms ± 0.2 ms et 5.1 ms ± 1.3 ms respectivement chez le chat. Le cortex visuel primaire pourrait alors influencer les neurones du LGN moins de 10 ms après que ceux-là aient déchargé (Briggs & W Martin Usrey 2007a)(Briggs & W Martin Usrey 2007b).

Nous avions énuméré les projections synaptiques entre la rétine, le LGN et l'aire V1. L'importance de ces projections est mieux appréciée une fois replacée dans le contexte du système thalamo-cortical. Ainsi, la boucle thalamo-corticale est renforcée par le fort niveau de réentrance corticale dans le LGN, où près de 60% des entrées des neurones thalamo-corticaux sont directement ou indirectement originaires des cellules corticales. À cela s'ajoute l'observation qu'entre la rétine et le LGN puis le LGN et l'aire V1, la contribution des connexions montantes est très faible (respectivement 7% et 6%). Ces données permettent d'apprécier le rôle du LGN non plus comme une simple passerelle mais comme un module de régulation de l'information visuelle.

À l'échelle du neurone thalamo-cortical individuel, la modulation de la réponse par l'aire V1 s'effectue classiquement via le niveau d'activation des entrées synaptiques. Un système

d'étude dans lequel l'activité synaptique est modulée repose sur les transitions up et down-states observées dans les neurones corticaux. Pendant les up-states, les neurones corticaux répondent mieux aux entrées synaptiques ((Y Shu, A Hasenstaub, et al. 2003) ; pour une synthèse, voir (Haider & David A McCormick 2009)). En particulier, la probabilité d'émettre un PA en réponse à des entrées corticales de faibles amplitudes est très améliorée et la latence ainsi que le jitter de l'activation du PA sont diminués. Ces résultats suggèrent que la modulation de l'activité synaptique peut influencer la réponse d'un neurone mais aussi la précision temporelle des PAs. L'effet de la modulation de l'activité synaptique a aussi été étudié dans des neurones thalamo-corticaux via l'injection artificielle de milliers de synapses en clamp dynamique (Wolfart et al. 2005). La réponse des neurones en fonction du niveau d'activité des synapses injectées a révélé des résultats similaires : la combinaison de l'activité synaptique aux propriétés intrinsèques des neurones thalamo-corticaux donne une réponse plus linéaire qui mixe à la fois des PAs individuels avec des bursts dans une large gamme de potentiel membranaire. Ces résultats supportent l'idée que le retour cortico-thalamique joue un rôle déterminant dans le transfert de l'information via le thalamus.

À l'échelle de la population, l'influence du retour cortico-thalamique sur les neurones thalamo-corticaux reste peu étudiée autres que certains aspects de synchronisation de la décharge (Saalmann & Kastner 2011). L'activation simultanée de plusieurs neurones thalamo-corticaux est nécessaire pour faire décharger des neurones corticaux (Bruno & Sakmann 2006). L'amplification simultanée de la réponse d'un groupe de neurones thalamo-corticaux via le retour cortico-thalamique pourrait alors jouer un rôle fondamental dans la transmission de l'information vers le cortex (Ermentrout et al. 2008).

I.4.3 – Rythmes thalamo-corticaux

Il est difficile d'aborder le système thalamo-cortical sans décrire au préalable l'activité rythmique omniprésente de ce système. Cette section à elle seule pourrait être au cœur d'un ouvrage entier tant le nombre de mécanismes mis en jeu est vaste. Les rythmes thalamo-corticaux sont issus des propriétés intrinsèques des neurones (canaux membranaires, dynamique des courants), des interactions entre plusieurs neurones et plus largement des interactions entre plusieurs zones du cerveau. Ces rythmes sont notamment apparents sous la forme d'oscillation dans les EEG de primates et d'autres animaux. L'amplitude des variations dépend du niveau de synchronisation des neurones et cela se traduit à l'échelle du neurone par des fluctuations rythmiques du potentiel membranaire.

Pendant l'éveil, les fréquences de type alpha-beta (8-30 Hz) et gamma (30-80 Hz) (Bressler 1990)(Freeman 1991) sont prédominantes. Ces rythmes rapides sont synchronisés entre cellules corticales voisines durant certaines formes d'anesthésie, le sommeil lent (up-states corticaux), le sommeil paradoxal (M Steriade, Amzica, et al. 1996)(M Steriade, Contreras, et al. 1996), ou lorsque la perception consciente est suspendue. Les oscillations gamma pourraient provenir des afférences sensorielles mais aussi de mécanismes corticaux. Cette gamme de fréquence serait associée aux processus cognitifs comme l'attention (Bouyer et al. 1981) ou la synchronisation des neurones aux réponses visuelles (le problème du 'binding') (Singer & Gray 1995).

D'autres rythmes thalamo-corticaux se manifestent pendant le sommeil. Celui-ci est

composé de plusieurs phases :

- **Le sommeil paradoxal ou REM ('rapid eye movement sleep') :** il s'agit de 20 à 25% du sommeil total chez l'adulte. Les yeux sont en mouvement pendant cette phase et l'EEG présente des fluctuations rapides de faible amplitudes. Pendant cette étape, l'activité des neurones est similaire à celle observée pendant l'éveil. La plupart des rêves auraient lieux à cette étape.

- **Le sommeil non-REM :** il est composé de 3 phases distinctes. La première phase réfère à la transition des ondes alpha (8-12 Hz, courante dans l'état éveillé) vers des ondes theta (4-7 Hz) (S. W. Hughes et al. 2004)(S. W. Hughes & Crunelli 2007). La seconde étape (40 à 55% du sommeil total) voit l'apparition des fuseaux du sommeil et des complexes K et la dernière étape est marquée par l'oscillation lente (Steriade et al. 1993) (pour une revue récente, voir (Crunelli & S. W. Hughes 2010)).

Nous décrivons les principaux rythmes du sommeil :

- **Les oscillations lentes (ou ondes lentes, 'slow waves') :** elles sont caractérisées par une fréquence de 0,3 à 1 Hz et sont prédominantes durant le sommeil lent et sous l'effet de certains anesthésiques (comme l'uréthane et la kétamine / xylazine) (M Steriade, Nuñez, et al. 1993)(M Steriade et al. 2001). Au niveau de l'EEG, l'oscillation lente se manifeste par la succession de vagues positives et négatives. Elles sont reliées à l'activité corticale qui présente un fort niveau de synchronisation durant cette forme d'oscillation : le cortex entier alterne entre un mode actif et un mode silencieux. Ces deux modes sont en parallèle avec les down-states et up-states corticaux (M Steriade, Nuñez, et al. 1993), en alternance toutes les 0,2 à 1 seconde. L'oscillation lente perdure après des lésions extensives du thalamus (M Steriade, Nuñez, et al. 1993) et existe *in vitro* dans des préparations corticales (Sanchez-Vives & D a McCormick 2000). Elles sont absentes dans le thalamus des chats décortiqués (I Timofeev & M Steriade 1996). Ces oscillations couperaient l'influx sensoriel des neurones corticaux (au moins pendant les périodes hyperpolarisées) mais le taux de décharge de ces cellules pendant la phase dépolarisée est aussi élevé que pendant l'éveil ou le sommeil paradoxal, ce qui pourrait indiquer un traitement interne de l'information (M Steriade et al. 2001).

- **Les fuseaux du sommeil ('spindles') :** ils consistent en des oscillations à 7-14 Hz de type 'waxing-and-waning' du potentiel des neurones thalamiques. Ils durent de 1 à 3 secondes et réapparaissent toutes les 5 à 15 secondes. Ils apparaissent pendant la seconde phase du sommeil non-REM. Ils sont entretenus par des interactions entre les neurones thalamo-corticaux et les neurones GABA-ergiques du NRT ((von Krosigk et al. 1993) ; pour une revue, voir (D A McCormick & T Bal 1997)). Ils sont synchronisés spatialement et il a été montré qu'ils perdaient leur cohérence après décortication chez le chat, démontrant l'implication du retour cortico-thalamique dans le processus de corrélation (Contreras et al. 1996). Les fuseaux du sommeil permettraient d'activer certaines formes de plasticité (Mircea Steriade & Igor Timofeev 2003) et pourraient jouer un rôle dans le découplage des afférences sensorielles (Le Masson et al. 2002).

Il est intéressant de noter que des forts taux de corrélation de l'activité thalamo-corticale sont souvent associés à des découplages des afférences sensorielles avec par exemple la perte de conscience (Ching et al. 2010) ou encore le sommeil (Dang-Vu et al. 2010). Un phénomène similaire apparaît durant l'épilepsie petit-mal, ou une synchronie massive envahie le système thalamo-cortical avec des motifs sur l'EEG similaires à ceux observés pour les fuseaux du sommeil (M Steriade, D A McCormick, et al. 1993) tandis que les patients rapportent systématiquement une perte de contact avec le monde externe.

I.4.4 – Géométrie des projections

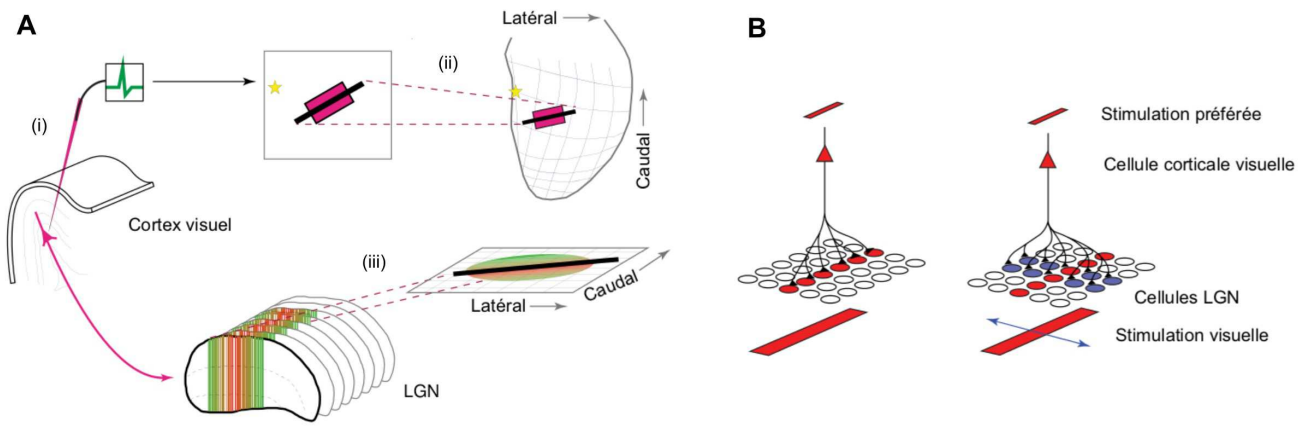
Au sein du système visuel, de nombreuses connexions exhibent à la fois de la convergence et de la divergence. La divergence exprime le nombre de cellules distinctes sur lesquelles les projections s'étalent, et la convergence exprime le nombre de cellules ayant projeté sur une même cellule cible.

Les projections des cellules ganglionnaires vers le LGN divergent et convergent simultanément (Alonso et al. 1996). La divergence est d'au moins 4 et la convergence d'au moins 2. La structuration des projections thalamo-corticales est similaire : les projections entre le LGN et le cortex visuel primaire ont un taux de convergence allant d'une vingtaine à une centaine de neurones thalamo-corticaux projetant sur une unique cellule corticale (Alonso et al. 2001).

La divergence rendrait le signal plus stable en le dupliquant sur plusieurs neurones cibles tandis que la convergence permettrait à chacun des neurones cibles de recevoir une contribution unique par rapport aux neurones cibles voisins (Assisi et al. 2007). Grâce à ce couplage de convergence et de divergence, les neurones du LGN et du cortex reçoivent des signaux uniques mais similaires.

L'organisation fonctionnelle des projections cortico-thalamiques est très particulière. Les projections fonctionnelles ne correspondent pas toujours aux projections anatomiques mais aux synapses fonctionnellement activées par une stimulation. Pour observer cette organisation **(Fig. 9A)**, des neurones de la couche 6 du cortex visuel du chat ont été enregistrés et colorés avec de la biocytine. En parallèle, leur champ récepteur a été évalué. La reconstruction tridimensionnelles des boutons synaptiques de ces cellules sur la carte rétinotopique du LGN révèle que l'organisation fonctionnelle des projections cortico-thalamiques est fondamentalement liée aux orientations préférées des cellules corticales renvoyant leur retour sur le LGN (Penelope C Murphy et al. 1999)(Wei Wang et al. 2006). Les cellules corticales de la couche 6 projettent sur des lignes qui sont parallèles ou orthogonales à leur orientation préférée **(Fig. 9B)**.

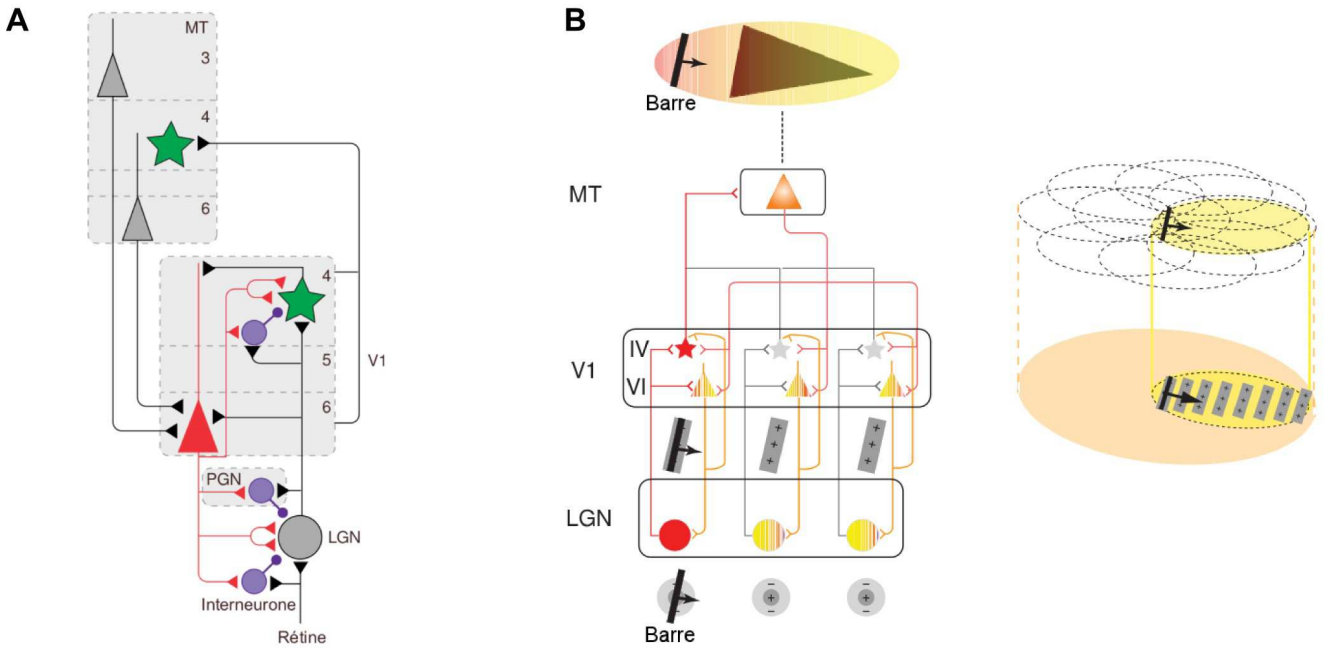
Figure I-9



Organisation fonctionnelle des projections cortico-thalamiques. A. (i) Des neurones de la couche 6 du cortex visuel du chat sont enregistrés, identifiés et cartographiés avec de la biocytine. Le champ récepteur d'un neurone exemple de la couche 6 est représenté par un rectangle rose et son orientation préférée est indiquée par une barre noire. L'étoile jaune représente la fovéa (point de focalisation). **(ii)** Le champ récepteur du neurone exemple et la fovéa sont projetés sur la carte rétinotopique du LGN. **(iii)** La distribution des boutons synaptiques de l'axone du neurone exemple est reconstruit en trois dimensions sur la carte rétinotopique du LGN. **B.** Résumé des résultats : les axones du retour cortico-thalamique projettent sur les neurones thalamo-corticaux du LGN sur des lignes qui sont parallèles (à gauche) ou orthogonales (à droite) aux orientations préférées des neurones corticaux parents dans la couche 6. Adapté de (Adam M Sillito et al. 2006).

L'aire MT (Born & Bradley 2005) (son homologue présumé chez le chat est l'aire PMLS) interagit avec l'aire V1 et participe à l'intégration du mouvement. Elle reçoit des afférences en provenance des couches 4B et 6 de l'aire V1 et renvoie son résultat sur les cellules de la couche 6 de l'aire V1 (Shipp & Zeki 1989)(Rockland & Knutson 2000), les mêmes cellules qui projettent en retour sur le LGN **(Fig. 10A)**. La modulation de la réponse de l'aire corticale V1 par l'aire MT apparaît en seulement 10 ms, une observation qui s'explique par la conduction rapide des axones magnocellulaires qui contactent les cellules de l'aire MT (Adam M Sillito et al. 2006). La plupart des cellules MT sont sélectives à la direction et les champs récepteurs des cellules de l'aire MT sont jusqu'à 10 fois plus larges que ceux des cellules de V1 (J. H. Maunsell & Newsome 1987)(Albright & Desimone 1987). De plus, le retour de l'aire MT vers la couche 6 du cortex visuel est organisé de manière rétinotopique (Shipp & Zeki 1989). En conséquence, l'excitation d'une cellule MT par une barre en déplacement dans son champ récepteur peut influencer via son retour des cellules de la couche 6 de l'aire V1 à des positions rétinotopiques en avance par rapport au mouvement de la barre **(Fig. 10B)**. Ces mêmes cellules de V1 influenceraient en avance des cellules du LGN, soit dans des lignes parallèles au mouvement, soit dans des lignes orthogonales au mouvement. Ainsi, le cerveau optimiserait la transmission des aspects déterminants d'une stimulation visuelle en modulant la réponse des aires inférieures et du thalamus par l'intégration large échelle des aires supérieures.

Figure I-10



Intéractions entre l'aire MT, l'aire V1 et le LGN. A. Représentation schématique des connexions principales entre l'aire MT, l'aire V1, le LGN, le PGN et la rétine. Les neurones des couches 4B et 6 de l'aire V1 contactent l'aire MT, et celle-ci renvoie son retour directement sur les cellules de la couche 6 qui envoient également un retour sur les cellules du LGN. Il faut noter la position stratégique des cellules de la couche 6 qui peuvent transmettre directement le résultat de l'aire MT au LGN, contrôlant de ce fait le transfert de l'information rétinienne vers les aires supérieures. **B.** Le retour des cellules MT a la capacité d'influencer des cellules du LGN à des position rétinotopiques en avance par rapport au stimulus actuel. Une barre entrant dans le champ récepteur d'une cellule MT influence des cellules corticales à des positions rétinotopiques allant au delà des champs récepteurs des cellules corticales. Cette influence est possible car les champs récepteurs des cellules MT sont jusqu'à 10 fois plus larges que ceux des cellules corticales. Les cellules corticales excitées projettent en ligne sur le LGN, activant des neurones thalamo-corticaux qui n'ont pas encore été excités par le stimulus. Adapté de (Adam M Sillito et al. 2006).

I.4.5 – Exemples de modulation par le retour cortico-thalamique

De nombreuses évidences fonctionnelles illustrent la modulation des réponses physiologiques des neurones thalamiques par le retour cortico-thalamique. L'un des points clé permettant d'observer ces modulations repose sur la suppression de ce retour, permettant de comparer des réponses spécifiques en présence puis en absence de retour cortico-thalamique. Parmi les méthodes de suppression du retour cortico-thalamique, nous pouvons citer le refroidissement spécifique d'une aire corticale (Hupé et al. 2001), l'implantation chirurgicale de matrices de gélatines infusées de muscimole (un agoniste au

neurotransmetteur inhibiteur $GABA_A$) (Andolina et al. 2007) ou encore la désafférentation du cortex (Contreras et al. 1996).

Nous avions mentionné que les champs récepteurs des neurones thalamo-corticaux ont une structure de type centre-pourtour impliquant une détection optimale du contraste de luminance. Chez le chat, la réponse de ces cellules à des flashs rapides d'un petit point lumineux est supérieure à celle d'un grand point lumineux car le grand point déborde sur le pourtour et provoque une inhibition. Cet effet est indépendant du retour cortico-thalamique et est la conséquence de la structure des champs récepteurs des neurones thalamo-corticaux. Par opposition, si la réponse à de petites et grandes barres en mouvement est similaire à celles des flashs de petits et grands points lumineux en présence du retour cortico-thalamique, la réponse est différente si ce retour est supprimé (P C Murphy & A M Sillito 1987). Les grandes barres évoquent alors une réponse aussi forte que les petites barres **(Fig. 11A)**. Cela suggère que la détection des barres et/ou le traitement du mouvement impliquent des aires corticales qui structurent la réponse des neurones thalamo-corticaux (Adam M Sillito & Helen E Jones 2002). Cet effet est connu sous le nom de 'suppression du pourtour'.

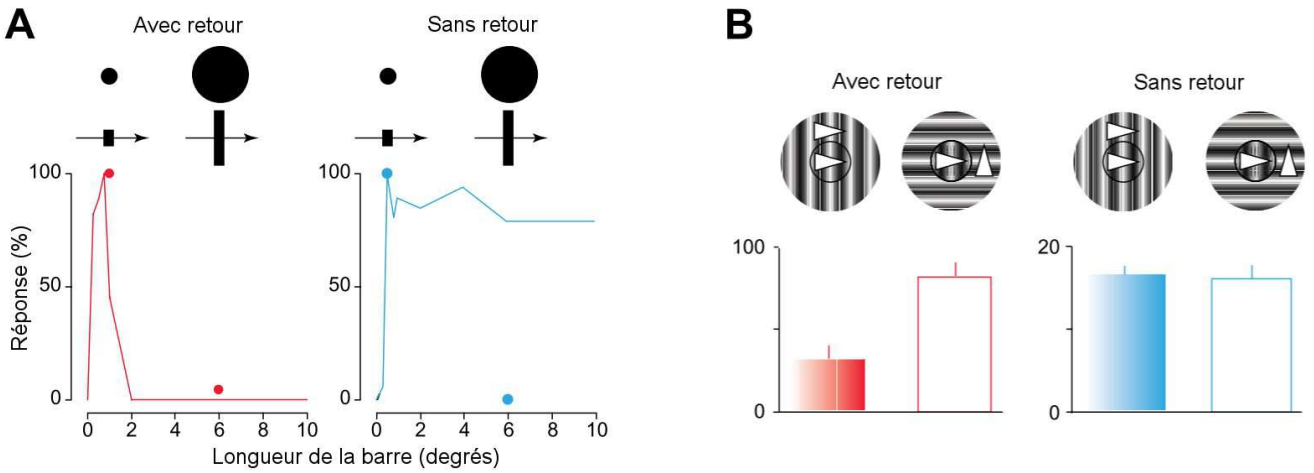
Un autre type de stimulation consiste en des réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement ('drifting gratings') inscrits dans un petit disque qui surplombe un plus grand disque. Le grand disque présente la même stimulation avec une différence d'orientation. Il a été montré qu'en présence de retour cortico-thalamique, la réponse des neurones thalamo-corticaux diminue lorsque la différence d'orientation est forte. Lorsque les réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement sont de même orientation, aucune suppression n'est observée en présence ou en absence de retour (A.M. Sillito et al. 1993)(J Cudeiro & a M. Sillito 1996) **(Fig. 11B)**. Il faut noter que des différences existent entre le chat et le singe. Chez le singe, la réponse des cellules corticales de la couche 4Cβ est similaire à celle des neurones thalamo-corticaux du chat. Il se pourrait que cette étape du traitement soit déférée aux aires supérieures chez le singe (H E Jones et al. 2002).

D'une manière plus générale, le retour cortico-thalamique influence la réponse des cellules du LGN et du PGN chez le chat. En absence de retour, l'activité spontanée des cellules du LGN est en moyenne réduite tandis que celle des cellules du PGN est en moyenne augmentée. L'absence de retour provoque aussi une baisse du taux de décharge en réponse à des flashs lumineux (Waleszczyk et al. 2005).

Le retour cortico-thalamique serait aussi impliqué dans la précision de la décharge des neurones du LGN. En présence du retour cortico-thalamique, la réponse des neurones à des réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement est moins variable et plus précise (Andolina et al. 2007).

L'implication du retour cortico-thalamique dans la modulation de la réponse des neurones thalamo-corticaux n'est pas exclusive au système visuel : il a notamment été montré que le retour permettait de raffiner la structure des champs récepteurs des neurones thalamiques dans le système somatosensoriel du rat (Temereanca & Simons 2004)(Lee et al. 2008).

Figure I-11



Influence du retour cortico-thalamique sur l'intégration des cellules du LGN. A. Comparaison des réponses des cellules du LGN pour deux stimulations : des flashs de points lumineux de petite et grande tailles et des barres en mouvement de taille variable. Les courbes d'accord indiquent la réponse de deux cellules du LGN à ces stimuli. Les points correspondent aux spots lumineux. La taille des points et des barres est indiquée en degrés. En présence de retour (gauche), la cellule montre une courbe d'accord pour la longueur très prononcée en ne répondant qu'aux petites tailles. En absence de retour (droite), cette spécificité est perdue. Au contraire, il n'y a eu aucune différence de réponse pour les flashs lumineux en absence ou en présence de retour. **B.** Comparaison identique pour une stimulation différente. Deux disques de petite et grande tailles comprenant des réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement sont superposés. Dans la première configuration, les phases et direction du mouvement des barres sont identiques pour les deux disques. Dans la seconde configuration, les mouvements des barres sont orthogonaux entre les deux disques. Avec retour (gauche), la cellule discrimine les deux conditions. Sans retour (droite), la cellule ne discrimine plus ces deux conditions. Les histogrammes montrent la réponse en PAs / secondes et les barres expriment 1 SE (erreur standard). Adapté de (Adam M Sillito et al. 2006).

I.4.6 – Fonction cortico-thalamique

Il est généralement admis que le retour cortico-thalamique puisse influencer le transfert de l'information sensorielle au niveau des neurones thalamo-corticaux (S M Sherman 2001b)(S.M. Sherman & C. Koch 1986)(Ahissar 1997) et qu'il puisse participer à l'attention visuelle (Saalmann & Kastner 2009). Des hypothèses célèbres ont donné au retour cortico-thalamique et au TRN une fonction de 'searchlight' (Crick 1984) ou d'attention focale (Montero 1999) capable d'améliorer l'attention de populations de neurones thalamo-corticaux à certains aspects sensoriels. D'autres auteurs ont considéré le thalamus comme un tableau sur lequel le cortex pourrait écrire le résultat de sa computation (Mumford 1991).

Plus récemment, il a été proposé que le cortex aurait la possibilité de moduler en temps

réel la fonction de transfert de ses entrées sensorielles par le biais d'un bombardement synaptique contextuel ayant pour origine principale le retour cortico-thalamique (Wolfart et al. 2005)(Briggs et al. 2008)(Silver 2010). Malgré ces hypothèses et de nombreuses évidences expérimentales impliquant le retour cortico-thalamique, la compréhension des mécanismes et de la fonction cortico-thalamique sont toujours en débat (Adam M Sillito & Helen E Jones 2002)(Briggs & W Martin Usrey 2008).

À cela s'ajoute la complexité des rythmes thalamo-corticaux : nous avions vu que les EEGs de primates et d'autres animaux exhibent une variété de rythmes qui diffère selon l'état d'éveil. Ces rythmes se caractérisent par des hausses de certaines bandes de fréquence dans les signaux EEG et reflètent une cohérence globale de l'activité neuronale dans les bandes de fréquence observées. Ils ont souvent pour origine le système thalamo-cortical. En particulier, de nombreux rythmes ont été trouvés dans le thalamus. Pendant l'état éveillé et relaxé, l'EEG exhibe des rythmes robustes dans le bande α (8-13 Hz) qui décélèrent vers la bande θ (2-7 Hz) au début du sommeil (S. W. Hughes et al. 2004)(S. W. Hughes & Crunelli 2007) suivi des fuseaux du sommeil et des ondes lentes en dehors du sommeil REM ((Steriade et al. 1993) ; voir (Crunelli & S. W. Hughes 2010) pour une revue récente).

Peu après, il avait été proposé que les oscillations entraînées par les fuseaux avaient la propriété, à l'échelle du neurone thalamo-cortical, d'imposer une décorrélation temporelle entre les entrées rétiniennes et la réponse renvoyée vers le cortex (Le Masson et al. 2002). Cette idée fut récemment confirmée chez l'humain par une étude qui montra que la quantité de fuseaux était corrélée avec la force du sommeil : les personnes ayant moins de fuseaux étant plus susceptibles de se réveiller aux bruits (Dang-Vu et al. 2010). Le découplage du signal par des oscillations synchronisées (du type fuseaux) a probablement davantage d'impact dans des situations d'anesthésie ou d'épilepsie. Une étude théorique basée sur des enregistrements d'EEG humains a proposé que le propofol, un anesthésique général à courte durée d'action, pouvait induire des oscillations α dans le thalamus entravant le transfert de la périphérie au cortex. Les auteurs avaient alors suggéré que la cohérence thalamo-corticale, c'est-à-dire des oscillations synchronisées, pourrait être un mécanisme de la perte de conscience (Ching et al. 2010). L'épilépsie petit-mal (qui affecte 10% de l'ensemble des patients souffrant d'épilepsie pédiatrique) est caractérisée par des complexes spike-wave à 3-4 Hz synchronisés et bilatéraux sur l'EEG et par une perte d'attention (J. R. Hughes 2009) avec des fréquences plus rapide dans les modèles animaux (Crunelli & Leresche 2002). La perte d'attention pourrait être causée par une dégradation locale du transfert de l'information dans certains réseaux cortico-thalamiques, en relation avec les oscillations synchronisées observées sur l'EEG, tandis que d'autres réseaux seraient épargnés (Hal Blumenfeld 2005).

Ces données illustrent la capacité du thalamus à découpler les signaux en provenance des afférences sensorielles via l'instauration de rythmes cohérents dans les 3 à 10-14 Hz. Dans le cas des fuseaux, cette cohérence est directement reliée au retour cortico-thalamique. Les oscillations sont omniprésentes dans le système thalamo-cortical et de plus en plus d'évidences suggèrent qu'elles pourraient être associées au filtrage de l'information sensorielle et de la modulation attentionnelle.

I.4.7 – Modulation attentionnelle

Il a été montré que l'attention pouvait directement influencer l'amplitude de la réponse de neurones thalamo-corticaux individuels (McAlonan et al. 2006)(McAlonan et al. 2008) mais aussi le niveau de corrélation dans le cortex visuel (Cohen & J. H. R. Maunsell 2009)(Mitchell et al. 2009). Lorsque l'attention est focalisée, les neurones thalamo-corticaux répondent plus amplement et les cellules corticales partagent moins de corrélations.

Durant l'éveil, la dissolution des corrélations et des oscillations cohérentes dans le système thalamo-cortical semble être associée à l'attention. Il a récemment été montré dans le cortex visuel primaire du singe que la bande de fréquence alpha diminuait lorsque le singe était attentif à une tâche dépendant d'un stimulus (Bollimunta et al. 2011), impliquant une baisse de la corrélation neuronale dans cette bande de fréquence. Un phénomène analogue a été observé dans le cortex somatosensoriel primaire des humains avec le rythme mu (S. R. Jones et al. 2010). Les auteurs ont trouvé que l'attention focalisée modulait le rythme mu-alpha dans la localisation somatopique de la main, montrant des diminutions de puissance lorsque l'attention était portée sur la main et une augmentation de puissance lorsque l'attention était portée sur le pied. Ces résultats suggèrent que l'attention focalisée est associée à une baisse de la corrélation de l'activité neuronale contrairement au blocage sensoriel observé durant le sommeil ou la perte de conscience impliquant des rythmes cohérents du système thalamo-cortical.

Un effet contraire a cependant été observé dans une étude basée sur des enregistrements de champs moyens (LFP, 'local field potential') du chat pendant l'attention focalisée. Des oscillations thalamo-corticales cohérentes dans la gamme de fréquence beta (15-30 Hz) et des augmentations à la fois dans le LGN et le cortex visuel primaire de la gamme de fréquence gamma avaient été observées (Bekisz & Wróbel 2003). Les auteurs avaient alors proposé que l'activité beta dans le cortex visuel primaire ainsi que le LGN pourrait constituer un corréla électrophysiologique des mécanismes de l'attention permettant d'augmenter le gain des afférences visuelles vers le cortex.

Chapitre II – Le code neuronal

Le code neuronal est une notion vaste dont la signification même peut varier dans le temps et dans l'espace : un même groupe de neurone ne codera pas toujours de la même manière, et, au même moment, plusieurs neurones pourront coder différemment des informations similaires. Cette discipline des neurosciences a pour but « l'élucidation des transformations de l'information dans le système nerveux des récepteurs aux neurones moteurs et effecteurs » (Perkel & Bullock 1968). Nous tenterons de définir et d'éclaircir les différents aspects du code neuronal, particulièrement dans le système visuel, et parfois en empruntant quelques exemples en dehors de cette modalité sensorielle.

Les différents aspects du code neuronal présentés dans ce chapitre permettront de mieux apprécier l'importance des résultats de cette thèse. À l'instar du premier chapitre, de nombreux exemples seront empruntés à différentes espèces illustrant ainsi l'étonnante diversité du code neuronal.

II.1 – Le bombardement synaptique

II.1.1 – Définition

Le bombardement synaptique, ou bruit synaptique, est une composante essentielle du contexte des neurones générée par le réseau local (Abeles 1982)(Alain Destexhe et al. 2003)(Haider & David A McCormick 2009). Il représente l'état d'activation de l'ensemble des conductances synaptiques et contrôle la dynamique des neurones. Il pourrait être à l'origine de la modulation attentionnelle, de l'intégration sensori-motrice, de la mémoire de travail ou encore du cycle éveil-sommeil. Le bombardement synaptique se décompose en deux parties ($G_{syn} = G_{rest} + G_{stim}$) : un bombardement synaptique de fond (G_{rest}) ainsi qu'un bombardement synaptique de stimulation (G_{stim}).

- **Le bombardement synaptique de fond :** il est généré par l'activité globale du réseau et est associé aux conductances synaptiques de repos (G_{rest}). Elles ne sont pas spécifiquement évoquées par un stimulus sensoriel et sont au contraire constamment présentes *in vivo*. *In vitro*, les conductances de repos sont le plus souvent absentes outre des cas particuliers visant à conserver la connectivité entre les neurones (MacLean et al. 2006) ou à recréer certaines formes de bombardement synaptique de fond via des techniques pharmacologiques employant différents types de solutions extracellulaires excitant le réseau (voir par exemple (Sanchez-Vives & D a McCormick 2000) pour des solutions qui permettent d'obtenir des up-states *in vitro*).

- **Le bombardement synaptique de stimulation (ou évoqué) :** il est associé aux conductances synaptiques évoquées par les stimuli sensoriels (G_{stim}). Il s'agit des conductances évoquées lors de la présentation d'un stimulus visuel (*in vivo*) ou d'une injection de courant artificiel mimant la connectivité synaptique *in vitro* en clamp dynamique (voir chapitre IV). Ces conductances sont associées aux conductances synaptiques totales lorsque les conductances synaptiques de repos sont négligeables (souvent le cas *in vitro* lorsque les tranches ne présentent pas d'activité spontanée).

Les conductances synaptiques sont généralement déclinées en deux composantes indépendantes : une conductance excitatrice (G_{exc}) mimant les récepteurs de type AMPA (récepteurs excitateurs ionotropes activés par le glutamate) et une conductance inhibitrice (G_{inh}) mimant les récepteurs $GABA_A$ (récepteurs inhibiteurs ionotropes activés par l'acide gamma-aminobutyrique). *In vitro*, l'ensemble de ces conductances sera souvent simplifié tel que $G_{syn}(t)=G_{rest}(t)+G_{stim}(t)=G_{exc}(t)+G_{inh}(t)$ avec $G_{rest}(t)=0$ et $G_{stim}(t)=G_{exc}(t)+G_{inh}(t)$.

Il est important de distinguer les conductances synaptiques des conductances intrinsèques : ces dernières réfèrent à toutes les conductances non synaptiques propres aux neurones. Notamment, la conductance passive ou de fuite (G_{leak}) caractérise la résistance du compartiment cellulaire au courant et résulte principalement des canaux passifs sodiques, potassiques et calciques. Des conductances actives de type voltage-dépendant, calcium-dépendant ou encore potassium-dépendant appartiennent également à la catégorie des conductances intrinsèques. Par ailleurs, certains canaux peuvent présenter des dynamiques complexes soulignant l'importance de cette catégorie de conductance. Pour illustrer cette complexité, nous pouvons notamment citer l'inactivation lente d'un isotype du courant calcique de type T (Hering et al. 2004) ou encore la rectification des canaux de type Kir (Hibino et al. 2010). Parfois, les conductances intrinsèques d'une cellule seront assimilées à ses propriétés intrinsèques.

II.1.2 – Niveau des conductances synaptiques

Pour exprimer le niveau des conductances synaptiques dans les neurones, deux grandeurs sont communes : la balance excitation / inhibition et le ratio G_{syn} / G_{leak} (Michael Rudolph et al. 2004)(Piwkowska et al. 2008). La première grandeur caractérise la proportion du niveau d'activation des récepteurs de type AMPA par rapport aux récepteurs $GABA_A$ et renseigne principalement sur l'excitabilité neuronale. Davantage d'excitation fera tendre l'état des neurones vers des états dépolarisés où ils seront plus sujets à décharger. Au contraire, une plus forte inhibition fera tendre l'état des neurones vers des états hyperpolarisés, ce qui peut entraîner des potentiels en rebond dans les neurones thalamo-corticaux par l'activation du courant calcique de type T. La seconde grandeur caractérise l'état de conductance du neurone. La résistance globale apparente des neurones est fonction de leur G_{leak} (dû aux canaux passifs principalement) mais aussi de leur G_{syn} (dynamique des excitations et inhibitions synaptiques). Par conséquence, un fort G_{syn} diminuera la résistance apparente du neurone. Cela peut conduire à une baisse de l'amplitude des potentiels post-synaptiques évoqués par les entrées sensorielles : pour un même courant synaptique sensoriel, une baisse de la résistance entraînera une baisse de la différence de potentiel selon la loi d'Ohm. Dans ce cas, nous pourrons parler d'un effet 'shuntant'. Une autre conséquence de la baisse de la résistance apparente est la diminution de la constante d'intégration des neurones, un effet confirmé dans l'aire V1 lors de stimulations dont le spectre est dense (R C Reid et al. 1992). Ces stimulations activent de nombreuses entrées synaptiques, augmentant la composante G_{syn} des neurones. Ces effets ont une importance considérable sur la dynamique neuronale lorsque de multiples sources participent au G_{syn} d'un neurone (pour un neurone cortical, il pourrait s'agir d'une source via le retour d'une aire supérieure et d'une autre source via la connectivité latérale), entraînant des compétitions des entrées sur l'arbre dendritique. À cela s'ajoute la considération de la position des synapses sur l'arbre dendritique qui rajoute

encore de la complexité aux mécanismes d'intégration synaptique (Michael Rudolph & Alain Destexhe 2003)(Spruston 2008)(Nevian et al. 2009).

La balance excitation / inhibition et le ratio G_{syn} / G_{leak} sont des notions fondamentales qui ont été étudiées dans des neurones corticaux dans le contexte de l'étude de la fiabilité et de la précision de la décharge neuronale (détaillé dans la sous-section II.2.2). Les mesures réalisées *in vivo* sur différents types de neurones sont assez contradictoires en ce qui concerne ces grandeurs. L'estimation et la décomposition des conductances synaptiques (spontanées ou évoquées) d'un neurone enregistré est très délicate et il existe de nombreuses méthodes basées sur des approches mathématiques et considérations biologiques différentes (niveaux de référence considérés pour les conductances, estimations des potentiels de réversion associés aux conductances, prise en compte des conductances intrinsèques) pouvant aboutir à des résultats contradictoires (C Monier et al. 2008)(Piwkowska et al. 2008). De ce fait, selon (Yousheng Shu, Andrea Hasenstaub, et al. 2003) ainsi que (Haider et al. 2006), la balance excitation / inhibition engagée durant les périodes d'activité spontanée (up-state) *in vitro* et *in vivo* respectivement dans le cortex préfrontal du furet est de 1:1 tandis que (Michelle Rudolph et al. 2007) aboutissent *in vivo* à une balance de 1:3 en faveur de l'inhibition pour un ratio G_{syn} / G_{leak} de 3:1 durant l'état éveillé du chat. Ces grandeurs demeurent une question ouverte à laquelle il existe de nombreuses réponses. De plus, elles sont très variables d'un neurone à l'autre et une erreur de mesure sur l'une entraînera nécessairement une erreur sur l'autre.

II.1.3 – Modulation de la réponse neuronale par le bruit synaptique et contrôle du gain

Une évidence de la modulation de la réponse neuronale par les conductances synaptiques de fond est présentée par (Chance et al. 2002). Les auteurs ont injecté dans des neurones corticaux du rat en tranche des conductances réalistes mimant l'activité synaptique de fond reçue par ces neurones *in vivo*. Les auteurs ont montré que la réponse à une injection de courant constant donnait lieu à des taux de décharge différents selon les caractéristiques des conductances artificielles injectées. Les auteurs avaient alors proposé que cette modulation de la réponse s'opérait au travers des changements globaux du niveau des conductances sans affecter la variance ni le niveau moyen du potentiel membranaire des neurones ciblés. Le mécanisme clé proposé ici repose sur des changements de la résistance apparente des neurones modulant ainsi la réponse aux entrées sensorielles (voir la section précédente II.1.2). Un tel mécanisme aurait néanmoins besoin d'une précision très forte permettant d'ajuster simultanément le niveau des conductances excitatrices et inhibitrices ainsi que leur variance respective. Par ailleurs, les plateaux de courant constant injectés dans les cellules ne sont pas des stimulations physiologiques réalistes.

Une autre évidence de la modulation de la réponse neuronale est présentée par (Y Shu, A Hasenstaub, et al. 2003). Les auteurs ont enregistré des cellules pyramidales de la couche V du cortex occipital du furet en clamp dynamique *in vitro*. Ils ont appliqué des stimulations mimant des excitations post-synaptiques d'amplitudes variées dans des périodes d'up-state ou de down-state. Les auteurs ont calculé des fonctions de transfert pour chacune des périodes en exprimant la probabilité d'obtenir un PA somatique en fonction de l'amplitude des stimulations excitatrices post-synaptiques. Pendant les périodes de down-state, où l'activité

synaptique est faible, les fonctions de transfert ont des pentes abruptes indiquant une réponse de type 'tout ou rien'. Pendant les périodes d'up-state, les réponses étaient plus rapides et les pentes des fonctions de transfert étaient plus faibles, impliquant une réponse à une gamme plus large d'amplitudes. Les auteurs ont proposé que ces effets étaient liés à la dépolarisation due à l'up-state ainsi qu'à l'augmentation de la variance des fluctuations du potentiel membranaire des neurones. Le mécanisme proposé ici était contradictoire mais plus plausible que celui proposé initialement par (Chance et al. 2002).

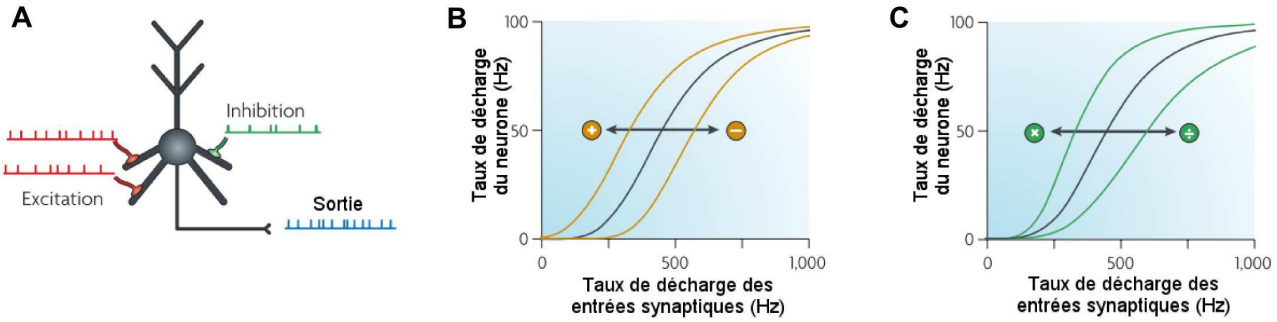
Par la suite, un protocole similaire a été utilisé sur des neurones thalamo-corticaux du cochon d'inde en tranche (Wolfart et al. 2005). Comme précédemment, des stimulations d'amplitudes variées étaient injectées en clamp dynamique avec en plus un bruit synaptique mimant un état de conductance élevée dans ces neurones (l'activité spontanée des tranches est faible et il n'y a pas d'up-states dans ces neurones *in vitro*). Un avantage est qu'il était possible de contrôler le niveau moyen du potentiel membranaire indépendamment de son niveau de fluctuation. Les résultats en présence de bruit synaptique dépolarisant étaient similaires à ceux observés pendant les up-states des neurones corticaux. En présence de bruit synaptique hyperpolarisant, l'implication du courant calcique de type T favorisait les bursts ce qui rendaient le transfert moins efficace.

Une notion cruciale émergente de ces études est la résonance stochastique : les excitations post-synaptiques se combinent aux fluctuations aléatoires du voltage membranaire ce qui se traduit par deux possibilités extrêmes. Soit le voltage membranaire est dépolarisé par chance au moment de l'excitation post-synaptique, provoquant une amplification de la probabilité d'obtenir un PA somatique. Soit le voltage membranaire est hyperpolarisé et au contraire, nous observerons une inhibition de l'excitation post-synaptique (M Rudolph & A Destexhe 2001)(Wolfart et al. 2005)(McDonnell & D. Abbott 2009). Par conséquence, la réponse à des entrées d'amplitudes variées devient plus lisse avec un fort niveau de fluctuation. Ce phénomène est aussi applicable à des entrées d'amplitudes constantes lorsqu'elles sont déclenchées aléatoirement, où plusieurs entrées proches peuvent se sommer et mimer une entrée unique plus large. Avec cette notion de résonance stochastique, l'idée du bruit neuronal prend alors toute son ampleur : il pourrait s'agir d'un mécanisme par lequel le cerveau module la réponse des neurones.

Cette modulation par le bruit synaptique s'inscrit dans un contexte plus général du contrôle de la réponse neuronale : nous parlons alors de contrôle du gain ('gain control'). Par exemple, des oscillations régulières du voltage membranaire peuvent aussi affecter la probabilité de réponse d'un neurone : à l'instar de la résonance stochastique, le neurone répondra moindrement pendant la phase hyperpolarisée que la phase dépolarisée (Saalmann & Kastner 2009). Nous distinguerons plusieurs types de gains : le gain additif, le gain soustractif, le gain multiplicatif et le gain divisif (Silver 2010). Pour des entrées synaptiques dont la fréquence est variable **(Fig. 1A)**, les gains additifs et soustractifs **(Fig. 1B)** représentent un décalage des fonctions de transfert tandis que les gains multiplicatifs et divisifs **(Fig. 1C)** représentent des changements de pente. Chacune de ces modulations est expliquée par le niveau des fluctuations dans le bruit synaptique ainsi que l'inhibition shuntante, ce qui revient à la balance excitation / inhibition ainsi qu'au ratio G_{syn} / G_{leak}. La distinction entre les composantes excitatrices et inhibitrices du bruit synaptique renvoie vers la localisation de ces synapses sur l'arbre dendritique. Pour les neurones thalamo-corticaux,

l'inhibition (synapses GABA-ergiques) étant davantage proximale que l'excitation (synapses AMPA-ergiques), cela influence notamment la sommation spatiale qui ne nécessite qu'une fenêtre d'intégration de ~50 ms proche du soma contre ~10 ms du côté apical (S. R. Williams & Stuart 2002). Cet effet provient de la cinétique plus rapide des excitations synaptiques (impliquant une atténuation plus rapide) provoquée par une constante de temps membranaire plus faible de la membrane apicale de l'arbre dendritique. Une autre distinction provient de la forte atténuation des entrées synaptiques apicales. Cette atténuation reste controversée car les branches dendritiques peuvent aussi amplifier les entrées synaptiques via des conductances sodiques actives dans les neurones pyramidaux. La coïncidence des entrées synaptiques à des moments précis le long de l'arbre dendritique serait alors la clef pour qu'un signal atteigne le soma (Oviedo & Reyes 2002)(Larkum et al. 2009), une vue contestée par des résultats théoriques (Michael Rudolph & Alain Destexhe 2003) indiquant que l'intégration des entrées synaptiques peut être rendue pratiquement invariante de la position sur l'arbre dendritique via l'adjonction de conductances fluctuantes mimant un contexte dendritique caractéristique de celui reçu par les neurones pyramidaux *in vivo*.

Figure II-1



Exemples de contrôle de gain. A. Un neurone virtuel est excité par des entrées synaptiques excitatrices et inhibitrices. **B.** Un gain additif décale l'ensemble de la fonction de transfert sans affecter la pente. **C.** Un gain multiplicatif module la pente de la fonction de transfert. Adapté de (Silver 2010).

II.2 – Stratégies de codage

II.2.1 – Vue d'ensemble

La compréhension des mécanismes neuronaux nécessite l'étude du codage dans le cerveau et prend en compte différents aspects relatifs à la transmission de l'information au sein des réseaux neuronaux. Ainsi, les PAs sont primordiaux si nous considérons ces événements à la base du codage neuronal. D'un côté, tout un aspect du codage neuronal repose sur la fiabilité et précision de l'occurrence des PAs, un aspect qui prône un code neuronal temporel et épars. D'un autre côté, les PAs individuels ne sont plus déterminants et nous considérerons d'avantage la fréquence de décharge d'un neurone sur une fenêtre d'intégration plus large, aboutissant à un code neuronal à haute fréquence et imprécis. La distinction entre ces deux codes est souvent empirique sauf quelques méthodes visant à

définir des seuils sur la fiabilité et la précision de la décharge (Tiesinga et al. 2008). À cela s'ajoute la complexité des corrélations entre les PAs. Au sein d'un même neurone, cela se traduit par un gain d'information si nous considérons les ISIs (intervalle de temps entre deux PAs) des PAs, même si cette information est généralement considérée comme faible (moins de 10% de l'information totale). Entre plusieurs neurones, cela se traduit par la synchronie de la décharge de plusieurs neurones. Le code neuronal n'est certainement pas exclusif et la réalité se situe probablement entre le codage temporel et le codage en taux de décharge (Dayan & L. F. Abbott 2001), avec une importance avérée des corrélations.

II.2.2 – Fiabilité et précision du codage neuronal

La fiabilité et la précision sont deux notions distinctes. Pour les illustrer, il suffit d'imaginer qu'une personne soit conviée à un rendez-vous quelconque. Si cette personne ne se rend pas au rendez-vous, nous dirons qu'elle n'est pas fiable. Si elle se rend au rendez-vous avec 5 minutes de retard, nous dirons qu'elle est fiable mais peu précise. Si le retard devient trop grand, alors le rendez-vous aura probablement été annulé par l'interlocuteur et la personne sera considérée comme non fiable.

Les mêmes notions sont applicables aux PAs. Soumis à un stimulus particulier comme une stimulation visuelle naturelle ou artificielle sur un animal anesthésié (*in vivo*) ou une stimulation électrique sur un neurone en tranche (*in vitro*), un neurone enregistré peut produire des PAs. Si le même stimulus est répété, les occurrences temporelles des PAs peuvent être comparées d'un essai à l'autre. Nous dirons donc qu'un PA est fiable s'il apparaît au sein d'une certaine proportion d'essais et dans une fenêtre temporelle bien définie. De plus, lorsque cette fenêtre temporelle est fine, nous dirons que le PA est précis.

De nombreux auteurs ont étudié les mécanismes inhérents à la fiabilité et à la précision de l'occurrence des PAs et ce sous différents aspects très complémentaires. Ainsi, il a été établi que la fiabilité et la précision du PAs dans des neurones corticaux enregistrés *in vitro* est moins bonne pour des stimuli de courant continu (assimilables à des stimulations très basse fréquence) plutôt que fluctuant aléatoirement (stimulations haute fréquence) avec une moyenne identique (Z F Mainen & T J Sejnowski 1995). Dans le premier cas, l'occurrence des PAs est en effet fortement influencée par les propriétés intrinsèques du neurone puisque le stimulus est en permanence suffisant pour produire un PA tandis que dans le second cas, c'est la variabilité du signal qui provoque les fluctuations du potentiel de membrane nécessaires pour dépasser le seuil de décharge, conduisant le neurone à décharger de manière favorable à certaines occurrences temporelles définies par le stimulus.

Des travaux complémentaires (A Destexhe et al. 2001)(Y Shu, A Hasenstaub, et al. 2003)(Tiesinga et al. 2008) ont comparé des stimuli continus à des stimuli périodiques. Il a été montré que la fiabilité et la précision des PAs est d'autant plus grande pour des stimuli périodiques avec une forte dépendance pour la fréquence, changeant d'un type cellulaire à un autre. Ainsi, les propriétés intrinsèques des neurones permettent un 'phase-locking', en d'autres termes, les neurones sont capables de rentrer en résonance pour des fréquences d'oscillation particulières. Cela met en évidence l'importance de la composante fréquentielle des stimulations puisque les neurones ont une fiabilité et une précision optimales pour une gamme de fréquence restreinte.

La transmission des fréquences entre le courant de stimulation et la fréquence de décharge des neurones a également été étudiée (Nowak et al. 1997). Il a été établi que toutes les fréquences présentes dans les stimuli de courant ne sont pas équitablement transmises dans le taux de décharge de PA. Pour les fréquences comprises entre 10 et 80 Hz, une majeure partie du signal (courant injecté) se retrouve dans le taux de décharge. C'est donc pour ces fréquences de stimulation que les propriétés membranaires et intrinsèques des neurones semblent avoir le moins d'influence.

D'après d'autres travaux (Jaeger & Bower 1999) basés sur l'injection de conductances modélisées dans des cellules de Purkinje, la fiabilité et la précision est indépendante du taux de décharge. Les auteurs ont testé sur ces cellules des stimulations à base d'une conductance excitatrice et d'une conductance inhibitrice indépendantes. La fiabilité et la précision sont directement dépendantes du ratio G_{syn} / G_{leak} tandis que les taux de décharge plus forts sont atteints lorsque la balance excitation / inhibition augmente (c'est-à-dire une excitation plus forte que l'inhibition). L'augmentation de la balance excitation / inhibition permet aussi, à moindre échelle, d'augmenter la fiabilité et la précision des décharges. Ces deux aspects sont fondamentaux puisque qu'ils montrent que les neurones peuvent opérer selon deux modes distincts : un code neuronal temporel et épars prônant la fiabilité et la précision de l'occurrence des PAs d'un côté et un code basé sur le taux de décharge de l'autre côté. Il faut cependant noter que le ratio G_{syn} / G_{leak} ainsi que la balance excitation / inhibition ne représentent que des valeurs moyennes au cours du temps. Les fluctuations instantanées des conductances (leur variance n'est pas toujours déterminable analytiquement) dépendant des modèles utilisés, ces aspects sont difficiles à comparer d'un modèle à l'autre voire d'un jeu de paramètre à l'autre au sein du même modèle.

L'augmentation de la précision avec le niveau global de conductance synaptique est un effet qui a également été montré par (Gauck & Jaeger 2000) dans des cellules des noyaux cérébelleux (deep cerebellar nuclei). Les auteurs ont observé que les neurones sont de moins en moins influencés par les conductances intrinsèques lorsque les conductances de stimulation augmentent.

La balance excitation / inhibition est une notion fondamentale qui a de nouveau été étudiée en testant l'influence de différents ratios sur la fiabilité et la précision dans des neurones corticaux de rat (Harsch & Hugh P C Robinson 2000). Les auteurs ont montré que la diminution de la balance excitation / inhibition (c'est-à-dire une inhibition plus forte que l'excitation) permet d'obtenir une plus grande précision des PAs jusqu'à leur inhibition totale au delà un certain seuil où la composante inhibitrice devient largement dominante. La mesure du coefficient de variation (CV) se rapproche notamment des enregistrements réalisés *in vivo* lorsque ce ratio diminue. En même temps, les auteurs ont montré l'influence d'une conductance synaptique à ces cellules sur la précision des PAs : les récepteurs NMDA (récepteurs excitateurs ionotropes activités par le glutamate qui ne se débloquent que pour des potentiels de membrane dépolarisés) sont responsables de la perte de précision des PAs successifs au sein des bursts. Cela s'explique par la cinétique lente de ces récepteurs entraînant une conductance lente à basse fréquence s'activant lors du premier PA au sein d'un burst.

Plus récemment, il a été mis en évidence dans le cortex somatosensoriel de rat ('barrel cortex') par une technique de mesure difficile (Okun & Lampl 2008) visant à enregistrer simultanément *in vivo* des paires de neurones proches que l'excitation et l'inhibition sont corrélées avec un retard d'environ 3 à 4 ms pour l'inhibition lors des stimulations. Ce décalage de phase est également présent dans le cortex auditif de rat *in vivo* (Wehr & Zador 2003) et révèle des précisions maximales pour des valeurs similaires. Cette hypothèse de corrélation couplée à un déphasage a aussi été mise en évidence par (Tateno & H P C Robinson 2006) *in vitro* sur deux types de cellules corticales par l'injection en clamp dynamique de conductances excitatrices et inhibitrices poissonniennes mimant les récepteurs AMPA et $GABA_A$ respectivement. Les auteurs ont observé une précision maximale pour des déphasages optimaux dont les valeurs sont similaires à celles observées *in vivo* (pour une revue couvrant les interactions temporelles entre les conductances excitatrices et inhibitrices, voir (C Monier et al. 2008)).

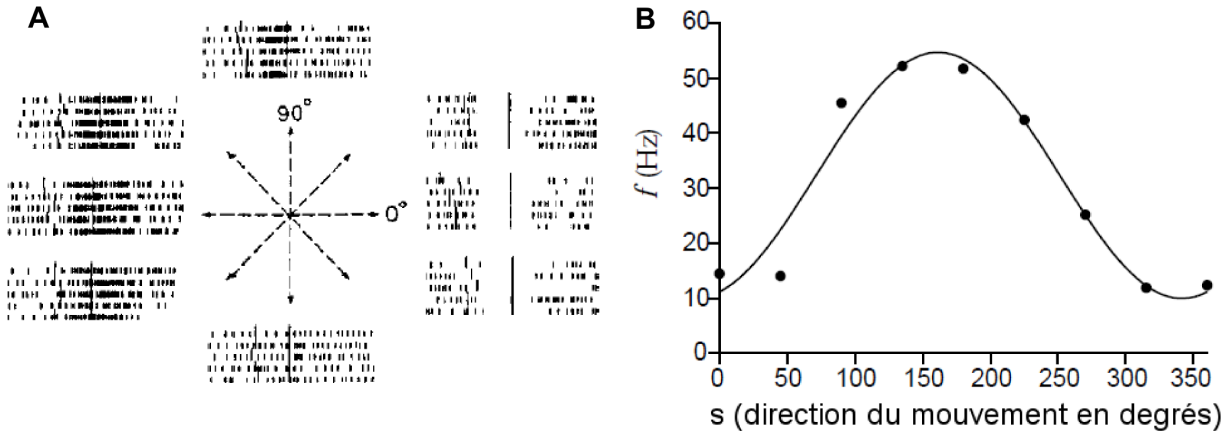
Un autre aspect lié à la fiabilité et la précision est la variation du seuil de décharge au cours du temps en fonction de l'activité passée du neurone, reflétant l'historique des états d'activation et d'inactivation des conductances intrinsèques avec différentes cinétiques (Azouz & Gray 2000)(Wilent & Contreras 2005a)(Wilent & Contreras 2005b). Cet effet a été mis en évidence dans les cortex visuel primaire de chat et somatosensoriel de rat *in vivo* suite à des stimulations visuelles et des vibrisses respectivement. Il pourrait jouer un rôle important dans la fiabilité et la précision de l'occurrence des PAs.

Nous avons vu que les neurones sont capables, sous certaines conditions, de répondre très fidèlement aux signaux qui leur sont présentés. Dans la partie suivante, nous relierons certains aspects de la précision de la décharge neuronale avec le codage en taux de décharge via la synchronie.

II.2.3 – Codage en taux de décharge et synchronie

Une expérience chez le singe (Georgopoulos et al. 1982) révèle que la réponse des neurones du cortex moteur primaire dépend de la direction du mouvement du bras **(Fig. 2A)**. Les neurones répondent avec un taux de décharge maximal pour une direction de mouvement préférée, et en dehors de cette direction préférée, le taux de décharge décroît jusqu'à un niveau de base au fur et à mesure que l'angle entre la direction actuelle du mouvement du bras et la direction préférée augmente. Il est possible de modéliser cette réponse avec une fonction sinusoïdale **(Fig. 2B)**. Cet exemple simple présenté par (Dayan & L. F. Abbott 2001) montre que la mesure du taux de décharge d'un ensemble de neurone peut permettre de décoder la direction du mouvement du bras du singe, à condition de connaître les directions préférées des neurones enregistrés. Cet exemple utilise un vecteur de population qui représente la moyenne arithmétique des taux de décharge normalisés et pondérés par les vecteurs de direction préférés des neurones. Il est ainsi possible d'extraire des informations neuronales à partir de la connaissance des taux de décharge sur des fenêtres larges d'intégration d'une population de neurones.

Figure II-2



Réponse d'un neurone du cortex moteur primaire d'un singe bougeant le bras. A. La main du singe est initialement placée dans une position de repos centrale. Le singe bouge ensuite son bras pour déplacer sa main dans une direction indiquée par une flèche. Cinq exemples de l'activité neuronale d'un neurone sont montrés pour chaque direction. **B.** Le taux de décharge du même neurone est montré en fonction de la direction du mouvement. La ligne continue représente un fit sinusoïdal de la réponse du neurone. Adapté de (Georgopoulos et al. 1982) et (Dayan & L. F. Abbott 2001).

À l'échelle d'un seul neurone, ce décodage est plus difficile en raison de la forte variabilité du taux de décharge. Pour une même stimulation répétée plusieurs fois, les neurones de V1 exhibent des taux de décharge différents (Dean 1981)(R. Vogels et al. 1989)(Britten et al. 1993) et des ISIs très irréguliers (Tomko & Crapper 1974)(Softky & C Koch 1993). Cette variabilité semble conservée dans plusieurs aires corticales au cours des différentes étapes du calcul cortical et pour expliquer cela, (Shadlen & Newsome 1998) ont étudié un régime à fort taux de décharge dans des réseaux organisés en couches de type feedforward basés sur des modèles I&F (intègre & décharge, ou 'integrate & fire'). Ils ont montré qu'une excitation et une inhibition balancée (en taux de décharge synaptique) permet de reproduire la variabilité des ISIs observée *in vivo*. Dans ces conditions, il n'est pas possible de récupérer les informations temporelles précises des PAs et selon les auteurs, la représentation de quantités via le taux de décharge s'opèrerait plutôt dans des groupes de 50 à 100 neurones pour assurer une moyenne stable du taux de décharge, la variabilité d'un neurone seul étant trop forte. Pour assurer un codage efficace, l'indépendance des entrées synaptiques est aussi vitale : les auteurs ont montré que l'incertitude portée par 5 neurones indépendants est équivalente à celle de 100 neurones dont l'activité est corrélée à 20%. Ce résultat est obtenu en calculant le ratio de la moyenne et de la déviation standard du nombre de PAs arrivant à un neurone cible lorsque les entrées pré-synaptiques sont indépendantes ou corrélées à 20% entre elles et suivent une loi de poisson. Puis, en dérivant une expression de la variance du taux de décharge, ils ont obtenu une solution qui assure qu'aucune diminution ni augmentation du taux de décharge ne se produise au cours des différentes couches du

réseau, assurant ainsi une propagation stable comme observée dans le cortex. Leur solution implique que les neurones représentent les quantités en moyennant leurs entrées synaptiques, et que des quantités plus complexes proviennent des spécificités anatomiques (notamment via la convergence d'entrées synaptiques diverses) et non des neurones eux-mêmes.

À l'opposé de l'indépendance des entrées synaptiques, leur synchronisation semble inévitable en raison de la forte redondance des connexions synaptiques dans le cerveau (Mountcastle 1957). D'après (W Martin Usrey & R Clay Reid 1999) trois sources de synchronisation dans le système visuel se distinguent : la divergence anatomique, la synchronie due au stimulus et la synchronisation émergente via des oscillations.

La divergence anatomique est particulièrement observée entre la rétine et le LGN, où une stimulation pourra évoquer des PAs synchronisés à moins d'une milliseconde dans des neurones thalamo-corticaux du LGN ayant des champs récepteurs similaires (Alonso et al. 1996). Cependant, la divergence est souvent accompagnée de convergence ce qui limite la synchronie finale. La convergence pourrait néanmoins assurer que chacun des neurones cibles reçoivent des entrées légèrement différentes afin de diversifier la réponse neuronale (Assisi et al. 2007).

La synchronisation due au stimulus dans le système visuel a largement été ignorée pour favoriser l'étude de la synchronie fonctionnelle due aux connexions neuronales (au contraire, dans le système auditif, la synchronisation due au stimulus a largement été étudiée, voir par exemple (Covey & Casseday 1999)(Oertel 1999)(Trussell 1999)). Cette forme de synchronie nécessite d'une part que la stimulation excite plusieurs populations neuronales mais aussi une grande précision temporelle de la réponse neuronale. Une précision plus grande que la taille des ISIs a été observée dans la rétine des vertébrées (Berry et al. 1997)(Berry & Meister 1998)(Reich et al. 1997) ainsi que dans l'aire MT du macaque (Bair & C Koch 1996)(Buracas et al. 1998) et de nombreuses études montrent que la précision des neurones à des stimulation stéréotypée est forte (sous-section II.2.2), ce qui supporte la possibilité de cette forme de synchronie dans le système visuel.

La synchronie émergente via des oscillations est basée sur la dynamique complexe d'ensembles neuronaux (cet aspect est lié aux rythmes thalamo-corticaux développés dans la sous-section I.4.3). Il est estimé que ces oscillations pourraient lier plusieurs groupes de neurones en un seul ensemble cohérent en faisant décharger des neurones distants simultanément. L'activité distribuée mais concertée de ces neurones serait alors liée à une perception distincte (Singer & Gray 1995)(Engel et al. 1997).

La synchronisation pourrait conférer aux neurones le rôle de détecteur de coïncidence, une vue qui n'est pas unanime (W Martin Usrey & R Clay Reid 1999). Les fortes constantes d'intégration des neurones et la faible force des entrées synaptiques sont des arguments en défaveur mais le fait que la constante d'intégration des neurones soit dynamique et puisse baisser lors de l'activation des entrées synaptiques remet en question cette vue. D'autres arguments en faveur de la synchronie sont plus subtils et indiquent que la variabilité du taux de décharge dans le cortex n'est pas incompatible avec la synchronie (Ermentrout et al. 2008). Les auteurs expliquent qu'un ensemble de neurones recevant des entrées

partiellement partagées peuvent se synchroniser même si les entrées représentent essentiellement du bruit. Ce phénomène implique le phénomène de résonance stochastique partagé sur plusieurs neurones. Un bruit synaptique similaire reçu par plusieurs neurones aboutirait ainsi à l'amplification des entrées sensorielles aux mêmes moments sur chacun des neurones. Ce phénomène peut ainsi être vu comme une synchronie stochastique. La synchronie est également importante dans le système somatosensoriel du rat (Bruno & Sakmann 2006). Nous rappelons que les synapses thalamo-corticales sont essentiellement convergentes et dans ce contexte, les auteurs ont montré qu'il fallait une trentaine de synapses synchronisées pour provoquer une décharge dans la cellule corticale cible, soit environ un tiers de la totalité des synapses thalamo-corticales convergeant vers un neurone cortical dans le système visuel. Un résultat théorique récent (H.-ping Wang, Spencer, et al. 2010) confirme amplement ce résultat. Les auteurs ont modélisé un interneurone de V1 (couche IV) avec un arbre dendritique détaillé et ont montré qu'une synchronie d'environ 30 entrées sur l'arbre dendritique était optimale pour entraîner une décharge somatique.

En conclusion, le taux de décharge instantané de plusieurs neurones peut refléter certains aspects du code neuronal. La synchronie, présente à grande échelle dans le cerveau, tend au contraire à réduire l'information contenue dans le taux de décharge. Une certaine forme de précision émane de la synchronie (toute forme confondue) : sans précision, la décharge concertée de plusieurs neurones deviendrait un événement aléatoire. À plus large échelle, la synchronie peut être perçue comme la corrélation de l'activité neuronale. L'étude des corrélations dans le cerveau prend toute son ampleur *in vivo* et les liens qui sont tissés entre le comportement et les corrélations constituent de précieux renseignements sur la nature du code neuronal.

II.2.4 – Codage en bursts

Tous les neurones thalamo-corticaux exhibent des réponses toniques ou en bursts qui dépendent de l'état des canaux membranaires dépendant au voltage. Ces deux modes de réponse permettent de relayer l'information vers le cortex de deux manières distinctes, ce qui a des conséquences dans le traitement de l'information. Ainsi, la capacité d'un neurone thalamo-cortical du système visuel à détecter un stimulus visuel est plus faible en mode tonique qu'en mode bursting, mais leur sommation linéaire est meilleure en mode tonique. Le passage d'un mode à l'autre peut être contrôlé par des afférences modulatrices comme le retour cortico-thalamique (S M Sherman 2001b).

Une étude chez le lapin éveillé montre que des bursts thalamo-corticaux du système somatosensoriel activent fortement les circuits corticaux (Swadlow & Gusev 2001). Les auteurs ont montré que les bursts ont des probabilités d'évoquer des réponses corticales plus grandes que les PAs toniques s'ils sont précédés d'une période de silence, un phénomène qui s'explique par la dépression des synapses thalamo-corticales qui nécessitent quelques centaines de millisecondes pour récupérer leur excitabilité nominale (Gil et al. 1997)(Gibson et al. 1999). Préalablement, les bursts étaient surtout associés au sommeil et aux états anesthésiés (M Steriade & R. R. Llinás 1988). Les auteurs (Swadlow & Gusev 2001) confirment par cette étude la prévalence et l'efficacité des bursts pendant l'état éveillé. La forte activité corticale qui résulte de ces bursts pourraient activer le retour cortico-thalamique afin de booster les entrées sensorielles reliées au stimulus qui a initialement

provoqué le burst en relation avec la perception et la focalisation attentionnelle. Le bursting pourrait alors jouer le rôle d'une alarme dans le système thalamo-cortical (S M Sherman 2001a).

Ces résultats sont contestés par Mircea Steriade (M Steriade 2001a) qui maintient que les bursts ne sont pas prédominants pendant l'état éveillé en raison de la désactivation des canaux calciques de type T par l'état dépolarisé des neurones. Pendant l'éveil, moins de 1% des PAs sont associés à des bursts (T G Weyand et al. 2001) et il semblerait que ces derniers soient reliés à des états de faible vigilance et non des états attentifs. La faible vigilance entraînerait une hyperpolarisation des neurones suffisante pour dé-inactiver les canaux calciques de type T, rendant la décharge en burst possible.

Une autre étude propose que le bursting servirait à amplifier des aspects des stimuli chez le chat anesthésié (Lesica & G. B. Stanley 2004). Les auteurs confirment la prévalence des bursts dans des stimulations de scènes naturelles par rapport à des stimulations de bruit blanc. Ils ont ensuite prédit les réponses toniques des cellules du LGN avec un modèle standard de type I&F, indiquant le caractère linéaire de ces cellules pour ce mode de décharge. Par contre, pour prédire les épisodes de bursts, les auteurs ont indiqué qu'il était nécessaire d'adjoindre à leur modèle I&F un mécanisme de bursting, indiquant le caractère non-linéaire des bursts. Cela suggère que les bursts forment un aspect à part entière du codage neuronal.

Les bursts sont classiquement précédés de périodes de silences hyperpolarisées pour permettre la dé-inactivation du courant calcique de type T (Zhan et al. 1999)(Zhan et al. 2000). Mais des travaux plus récents (Wolfart et al. 2005) suggèrent que les bursts pourraient faire partie d'un encodage probabilistique plus général à l'échelle de la population qui engloberait à la fois le mode tonique et les bursts. Les auteurs ont enregistré des neurones thalamiques et ont soumis les cellules à des bombardements synaptiques denses mimant le retour cortico-thalamique ainsi qu'à des stimulations unitaires mimant les afférents sensoriels via le clamp dynamique. Pour tous les niveaux de polarisation membranaire et une large gamme d'amplitude sensorielle, les cellules répondaient avec une mixture de PAs individuels et de bursts. Par contre, en absence de fluctuations synaptiques, les bursts n'étaient obtenus que pour des potentiels hyperpolarisés, en accord avec la vue traditionnelle (S M Sherman 2001b). Les bursts pourraient donc s'intégrer dans un codage plus large qui ne considérerait pas que la probabilité d'évoquer un PA en réponse à un stimulus, mais qui prendrait en compte le nombre total de PAs évoqués.

Cette vue est confirmée par des enregistrements intracellulaires chez le chat stimulé par des vidéos naturelles. Les vidéos évoquaient souvent des inhibitions longues dans le centre des champs récepteurs des cellules du LGN, ce qui permettait aux bursts de s'adjoindre aux réponses toniques (X. Wang et al. 2007).

II.2.5 – Corrélation de l'activité neuronale

De plus en plus d'études pointent vers l'importance que portent les corrélations dans le code neuronal. Ces études couvrent le système thalamo-cortical et parfois des aires corticales supérieures chez le singe, le chat et l'humain. La mesure des corrélations de

l'activité neuronale passe souvent par des enregistrements EEG ou par des enregistrements de l'activité de plusieurs unités de neurones (MUA, 'multi-unit array'). D'autres études plus théoriques commencent à faire apparaître une importance accrue des corrélations de l'activité neuronale.

Tout un volet expérimental impliquant des mesures du niveau de corrélation de l'activité neuronale met en évidence la modulation attentionnelle dans le thalamus et le cortex du système visuel (pour plus de détails, voir la sous-section I.4.7). Nous parlions alors de dissolution des corrélations durant l'éveil par rapport au sommeil ainsi que des modulations de corrélations pendant des tâches précises, impliquant la plupart du temps des décorrélations et parfois des corrélations de l'activité neuronale dans la modalité sensorielle visée par la tâche en cours.

En parallèle, un volet théorique pointe vers l'importance des corrélations dans l'activité neuronale, en particulier des faibles niveaux de corrélation qui sont difficilement mesurables expérimentalement. Dans la rétine des vertébrés, malgré des corrélations entre paires de neurones faibles, la distribution de la réponse d'une population de neurones rétiniens générée à partir d'un modèle indépendant (qui n'inclus pas de corrélation entre neurones) dévie largement des données expérimentales. Par contre, un autre modèle prenant en compte les faibles corrélations entre paires de neurones explique 90% de la distribution statistique (Schneidman et al. 2006). D'autre auteurs ont étudié le niveau des corrélations dans le cortex visuel primaire du singe éveillé par des enregistrements MUA et ont montré que même des neurones voisins ayant des préférences à l'orientation similaires ne sont pratiquement pas corrélés (Ecker et al. 2010). Les niveaux de corrélation qu'ils ont mesuré sont beaucoup plus faibles que ceux rapportés ailleurs et les auteurs estiment que les erreurs proviennent des erreurs commises sur l'échantillonnage des données finies. Selon les auteurs, leurs résultats impliquent que les neurones adjacents n'ont en commun qu'une petite partie de leurs entrées ou que l'activité neuronale est activement décorrélée. Une dernière étude montre que mêmes des neurones partageant une large parties de leurs entrées peuvent ne présenter que des niveaux infimes de corrélation (Renart et al. 2010). Dans un réseau de neurone artificiel basé sur des modèles I&F à conductance et composés de populations excitatrices et inhibitrices partageant une large portion de leurs entrées, la décorrélation des signaux est rendue possible par l'interaction simultanée des signaux excitateurs et inhibiteurs. Ces signaux s'annulent entre eux ce qui réduit les corrélations totales des PAs entre neurones. Ces résultats sont obtenus dans un état d'activité balancé où la décharge des neurones est irrégulière, mimant celle des réseaux biologiques.

La détermination précise des niveaux de corrélation dans le cerveau est cruciale pour comprendre la structure des microcircuits ainsi que leurs mécanismes computationnels. Pour conclure, l'expérience, en accord avec la théorie, pointe vers la modulation des niveaux de corrélation dans le cerveau selon l'état d'activité (attention et éveil notamment). Ces corrélations dynamiques sont la conséquence d'une structure anatomique très particulière mixant des synapses convergentes et divergentes, des statistiques présentes dans les stimuli ainsi que de la structure du bombardement synaptique, reflet de la dynamique fonctionnelle de l'activité des neurones.

II.3 – Propagation du signal neuronal

II.3.1 – Contexte de la propagation

La cognition requiert que les signaux se propagent de manière fiable dans le cerveau, ce qui peut être difficile (T. P. Vogels et al. 2005). Il est possible de distinguer les modes de propagation du signal selon qu'ils impliquent de la synchronie ou non. Une certaine forme de bruit neuronal est parfois indispensable pour éviter la synchronisation qui est destructrice pour la propagation en taux de décharge, mais au contraire requise pour la propagation en chaîne synfire. Ce bruit neuronal pourrait être généré via les mécanismes discutés plus haut (Renart et al. 2010) ou être rajouté artificiellement dans des modèles théoriques.

II.3.2 – Propagation en taux de décharge

Ce mode de propagation, partiellement évoqué plus haut (Shadlen & Newsome 1998), correspond à des élévations ou dépressions transitoires du taux de décharge au sein d'un groupe de neurone. Ces modifications transitoires peuvent se propager de couche en couche dans une architecture de type feedforward mais requiert du bruit pour éviter la synchronisation qui est destructrice pour ce type de propagation (Litvak et al. 2003). Ce mode de propagation a été démontré en présence de bruit extérieur dans un réseau de 200 neurones I&F organisés en 10 couches où chaque neurone contacte les 20 autres neurones de sa couche supérieure (van Rossum et al. 2002). La propagation jusqu'à la dernière couche est observée lorsque qu'une stimulation suffisamment forte est présentée aux neurones de la première couche. En absence de bruit, les auteurs ont observé un comportement de type tout ou rien et le signal est transmis par une vague de décharge si la stimulation a une amplitude supérieure à un seul précis. En présence de bruit, le signal est graduellement transmis selon la force de la stimulation. Ce comportement est similaire à celui noté plus haut dans le cadre de la modulation du transfert par le bruit neuronal (sous-section II.1.3).

II.3.3 – Propagation en avalanche

Le modèle d'avalanche (Zapperi et al. 1995)(de Carvalho JX & Prado 2000) est une description mathématique simplifiée de la transmission des PAs. Ce modèle décrit des populations de neurones homogènes où chaque neurone contacte n autre neurones sans récurrence. La probabilité qu'un neurone émette un PA après avoir été excité par l'une de ses entrées pré-synaptiques est p. Si nous considérons un neurone isolé qui décharge initialement, la quantité de PAs évoqués sera alors pn. Chacun de ces neurones évoquera ensuite des PAs dans les pn neurones qu'il contacte, ce qui correspond à $(pn)^2$ décharges au total (à cela s'ajoute le PA initial). Le modèle est ainsi construit itérativement, et le nombre de décharge à la $x^{ème}$ itération sera de $(pn)^x$ sans compter la décharge initiale. Si $pn > 1$, nous aurons une explosion de décharge (avalanche) et nous parlerons de régime super-critique. Si $pn < 1$, la transmission de la décharge s'éteindra et cela correspond au régime sous-critique. Si $pn = 1$, nous aurons alors le régime critique qui permet une propagation stable du signal. Bien qu'il s'agisse du comportement moyen, ce cas est très rare et lorsqu'il est vérifié, il y a souvent des fluctuations entre plusieurs essais (cela revient à moduler les quantités p et/ou n aléatoirement à chaque itération). En réalité, des ajustement sont nécessaires pour qu'il y ait ni explosion ni extinction de la transmission à chaque itération. Les fluctuations font que le nombre de neurones activés lors d'une propagation critique est distribué en loi de puissance,

ce qui est cohérent avec des enregistrements en MUA (Beggs & Plenz 2003).

II.3.4 – Propagation en chaîne synfire

Les chaînes synfire correspondent à l'activation de plusieurs voies dans un réseau de neurones de manière spécifique à la stimulation (A. Aertsen et al. 1996)(Salinas & Terrence J Sejnowski 2002). Chaque chemin correspond à un groupe de neurones couplés d'une manière feedforward. La décharge dans une chaîne synfire est synchronisée car chaque neurone y est activé à un moment précis. Ce mode de propagation se distingue du taux de décharge par le fait que seuls quelques neurones soient activés et non le réseau entier. Dans ce contexte, le bruit est essentiel pour éviter que la synchronisation ne s'étende en dehors de la chaîne synfire. La propagation stable dans ce type de réseau à été obtenue mais seulement pour des paramètres très spécifiques (Mehring et al. 2003)(Aviel et al. 2003). L'une des difficultés est que le bruit nécessaire interagit aussi à l'intérieur de la chaîne synfire et peut détruire la propagation du signal. À l'instar des avalanches, des fluctuations peuvent mener à des 'explosions synfire' ainsi qu'à l'extinction de l'activité. Dans des réseaux mixant des neurones excitateurs et inhibiteurs dans une proportion qui favorise l'inhibition, une explosion synfire conduira souvent à une extinction de l'activité à cause de la surexcitation des neurones inhibiteurs (Gutkin et al. 2001).

Chapitre III – Théorie de l'information appliquée au code neuronal

Comprendre comment les neurones représentent, traitent et transmettent l'information est l'un des buts majeurs des neurosciences. L'application de la théorie de l'information au code neuronal n'est pas toujours évidente. Il est nécessaire au préalable de définir un code neuronal plausible dont l'expression au sein des neurones et la transmission entre plusieurs neurones sera étudiée via des relations stimulus-réponse. L'entropie et l'information mutuelle permettront de quantifier ces relations en évaluant les représentations et dépendances statistiques des stimuli et des réponses. Nous verrons que ces quantifications seront souvent soumises à des problèmes d'échantillonnage, bien que des solutions existent pour contourner ces problèmes. La maximisation de l'information mutuelle renseignera sur la pertinence des codes choisis, et enfin, la nature même des codes donnera des indications précieuses sur le fonctionnement du cerveau.

Ce chapitre posera les bases nécessaires pour l'évaluation de l'efficacité du transfert sensoriel qui s'opère dans les réseaux neuronaux développés dans les résultats. Cette introduction à la théorie de l'information n'est pas exhaustive et est focalisée sur la description de l'activité neuronale avec de nombreux exemples simples et pratiques pour relier ces descriptions aux concepts d'entropie et d'information mutuelle.

III.1 – Introduction

III.1.1 – Caractérisation symbolique du code neuronal

La caractérisation symbolique du code neuronal repose sur le décryptage des états d'activation d'unités neuronales. Une unité peut représenter un neurone ou un ensemble de neurone selon la méthode d'enregistrement. Les états sont traduits en symboles élémentaires qui composent un alphabet. Selon les techniques d'enregistrement, le code neuronal prendra des formes différentes qui reflèteront la précision spatiale et temporelle des données (Amiram Grinvald & Hildesheim 2004).

À l'échelle de quelques neurones, le code neuronal le plus couramment usité est basé sur l'occurrence des PAs unitaires émis par chacun des neurones. Dans le cadre d'un enregistrement intracellulaire, la représentation des PAs passera par le découpage en époques de petite durée (environ 1 ms) de la réponse de chaque neurones. Chacune des époques est alors marquée, soit par un symbole exprimant qu'un PA a été évoqué à cet instant ('1'), ou soit par un symbole exprimant qu'il n'y a pas eu de PA à cet instant ('0'). Nous parlerons alors de trains de PAs (ou 'spike trains'). L'alphabet est donc composé de PAs et de 'silences' élémentaires et cela introduit le caractère temporel du code : deux PAs éloignés d'un court silence n'auront probablement pas la même signification que deux PAs éloignés d'un long silence. La durée élémentaire des symboles, ou 'bin', est telle qu'elle ne pourrait pas contenir plus d'un unique PA. Afin d'étudier plus finement l'occurrence des PAs relativement aux autres PAs (c'est-à-dire les corrélations de l'activité neuronale), des symboles plus intégrés pourront être formés en combinant plusieurs bins ensembles. La représentation symbolique prendrait alors en compte non seulement les PAs unitaires mais

aussi des combinaisons de succession de PAs dans des fenêtres temporelles aussi larges qui nécessaire.

À une échelle beaucoup plus grande, où la résolution spatiale englobe des milliers de neurones, le code neuronal représente l'activité moyenne de larges zones cérébrales. Cette activité est aussi discrétisée et il conviendra de définir autant de symboles qu'il le faille pour représenter l'amplitude de l'activation de chacune des zones cérébrales considérées. Des techniques d'imagerie fonctionnelle ou optique par sonde fluorescente permettent des enregistrements à grande échelle sans toutefois présenter la résolution temporelle des enregistrements intracellulaires.

Il est important de ne pas simplifier à l'extrême les symboles qui caractérisent les codes neuronaux. Si tel était le cas, certains aspects de l'activité neuronale pourrait ne pas avoir d'équivalence symbolique et ne serait donc pas considéré par les mesures d'information.

Néanmoins, des hypothèses fonctionnelles et comportementales pourront donner des indices précieux quant aux symboles importants d'un code neuronal : si nous nous intéressons à la dynamique du courant calcique de type T, il serait idéal de définir des symboles distincts pour distinguer les différents types de bursts engendrés par les potentiels calciques déclenchés à bas seuil. À l'autre extrême, un code neuronal trop complexe ou trop riche ne permettrait plus de distinguer les corrélations qui existent entre différents symboles car des changements mineurs des états de l'activité neuronale engendreraient des symboles différents sans forcément avoir de signification fonctionnelle. Néanmoins, il faudra limiter autant que possible les hypothèses initiales formulées sur le code neuronal afin de ne pas masquer des résultats importants.

III.1.2 – Cadre d'application de la théorie de l'information

La théorie de l'information permettra d'une part de quantifier l'expression d'un jeu de symboles par un système (neurone, groupe de neurones) et d'une deuxième part de mesurer précisément les liens statistiques qui existent entre plusieurs jeux de symboles exprimés par plusieurs systèmes. Ce dernier aspect sera notamment important pour évaluer les liens fonctionnels et effectifs (définitions données dans la troisième section de ce chapitre) qui existent entre plusieurs neurones au sein d'un microcircuit.

L'application des outils issus de la théorie de l'information pourrait être appliquée sur des systèmes libres (activité spontanée, enregistrement à large échelle) afin de suivre la dynamique cérébrale mais il est plus courant de l'appliquer à l'étude des relations stimulus-réponse. Les paramètres de la stimulation conditionneront la complexité et la durée des réponses enregistrées. Le choix d'un stimulus adapté est donc primordial et devra se faire en adéquation avec le code neuronal choisi et la méthode d'enregistrement. Par exemple, si un stimulus évoque une réponse comportementale sur 30 ms, il faudra au minimum considérer une fenêtre d'intégration des corrélations de 30 ms. Pour des symboles unitaires de 1 ms, cela correspondrait à l'ensemble des combinaisons de tous les symboles, soit 2^{30} symboles au total. Les conditions expérimentales sont aussi décisives pour le choix du code neuronal : des techniques d'enregistrement intracellulaires où la durée des enregistrements est limitée à quelques heures prohiberont le plus souvent l'utilisation de codes neuronaux trop riches pour

lesquels la quantité de symboles entraînerait un problème d'échantillonnage.

La quantification des liens fonctionnels entre plusieurs unités se rapproche de la notion d'efficacité de transfert. L'efficacité de transfert est un indicateur qui définit quantitativement la qualité du transfert entre une entrée et une sortie. Ce type de mesure permet de tester spécifiquement différentes hypothèses dans le code neuronal. Par exemple, différents aspects du codage comme la précision temporelle, le mode de décharge (tonique ou bursting) peuvent être rajoutés dans l'évaluation de l'efficacité du transfert. Si celle-ci augmente, il est possible que ces aspects soient réellement utilisés dans le transfert. Au contraire, si l'efficacité diminue, il est certain que ces aspects ne sont pas utilisés par le système. La notion d'efficacité de transfert est un moyen qui permet d'optimiser la représentation du code neuronal choisi.

Dans un système composé de plusieurs neurones, l'évaluation systématique de l'efficacité de transfert entre chacune des paires de neurones permettra d'évaluer la nature des liens qui relient ces neurones. Dans le meilleur des cas, des analyses précises pourront permettre d'inférer sur les causalités indirectes puis directes et enfin de remonter à la connectivité structurale (Garofalo et al. 2009).

III.2 – Théorie de l'information

Nous discuterons dans cette section les principes d'entropie et d'information mutuelle tout en développant des exemples d'application concrets basés sur le code neuronal.

III.2.1 – Entropie

L'entropie est une mesure importante qui permet d'estimer la diversité du code neuronal. Considérons une réponse neuronale R composée de n symboles r_i. Dans le cas évoqué plus haut d'un codage reposant exclusivement sur des potentiels d'action, il y a deux symboles :

- Le symbole '1' pour désigner l'occurrence d'un PA (r_1).
- Le symbole '0' pour désigner un silence (r_0).

Chaque symbole correspond à une époque de la réponse neuronale. Cette durée est généralement choisie pour qu'elle ne puisse pas contenir plus d'un unique PA (le plus souvent 1 ms) mais il sera possible de choisir une durée plus courte pour prendre en compte une précision temporelle supérieure. La durée de chaque symbole, c'est-à-dire la taille du bin, détermine la résolution temporelle du code. L'enregistrement des fluctuations de voltage membranaire peut ainsi être convertie en train de PAs :

001010010010010010

Le principe de l'entropie repose sur la quantification de la surprise associée à l'occurrence respective des symboles r_0 et r_1 dans le train de PAs. L'entropie est définie telle qu'elle soit une fonction croissante du niveau de surprise mesuré. Dans le cas ci-dessus, le train de PAs contient 6 fois le symbole '1' et 12 fois le symbole '0' ce qui correspond à 6 PAs sur une durée

totale de 18 ms. La probabilité d'avoir évoqué le symbole '0' est donc 12/18 et celle d'avoir évoqué le symbole '1' est de 6/18. Nous écrirons :

$$P(r_0) = 0.667$$
$$P(r_1) = 0.333$$

Ces probabilités traduisent le fait que la surprise associée à l'occurrence d'un PA est plus forte que la surprise associée à l'absence d'un PA. En effet, si nous tentions de prédire la suite de ce train de PAs, nous commettrions probablement moins d'erreur en annonçant systématiquement une absence de PA ('0') qu'en annonçant systématiquement l'occurrence d'un PA ('1'). La prédictibilité (opposée à la surprise) est donc plus forte pour le symbole r_0 que les symbole r_1.

Prenons un cas plus simple où un train de PAs ne contient que des '0' (aucun PA n'a été évoqué par le neurone). Nous avons donc $P(r_0)= 1$ et nécessairement $P(r_1)= 0$ traduisant une absence totale de surprise pour l'occurrence du symbole r_0. Si nous tentions de prédire la suite de ce train de PAs, il n'y aurait qu'à rajouter des '0'. Par contre, en considérant un long train de PAs tel que $P(r_0)= 0.999$ *et* $P(r_1)= 0.001$, la surprise associée à l'élément r_0 serait quasi-nulle tandis que la surprise associée à r_1 serait très grande. En comparant cela avec le cas précédent où $P(r_1)= 0$, nous pourrions être tenté de dire que la surprise associée à r_1 serait infinie. Pas tout à fait car en réalité, le symbole r_1 n'a jamais été évoqué et ce symbole n'existe donc plus dans le code neuronal que nous avons défini. Aucune surprise ne peut donc lui être associé.

Supposons que nous enregistrions simultanément un neurone en intracellulaire ainsi qu'un signal LFP et souhaitions connaître si ce dernier reflète le neurone enregistré en intracellulaire. Pour inclure le LFP, nous considérons maintenant un code neuronal plus large dans lequel les déflexions rapides du LFP, caractéristiques des PAs, s'adjoignent au train de PAs précédent :

001010010010010010
____*____*____*___

Les étoiles décrivent la présence d'une déflexion rapide dans le LFP. Ces événements représentent donc un nouveau code *T* défini par deux symboles t_0 et t_1, où t_0 est représenté par le symbole '_' lorsque le LFP varie peu et t_1 est représenté par le symbole '*' lors d'une forte déflexion tel que :

$$P(t_0) = 0.833$$
$$P(t_1) = 0.167$$

L'entropie des deux codes *R* et *T* combinés (formellement, nous parlerons de l'intersection des codes *R* et *T*) est définie telle que la surprise totale obtenue en sommant la surprise évoquée par le train de PAs et la surprise évoquée par les événements de déflexions rapides soit égale à la surprise des deux codes combinés ensembles s'ils sont indépendants. Au contraire, l'entropie des deux codes combinés sera inférieure à la somme des entropies individuelles si les deux codes ne sont pas indépendants. Il s'agit d'un critère d'additivité pour

des codes indépendants. Une fonction qui croît avec le niveau de surprise et qui répond au critère d'additivité est le logarithme. L'entropie *H(R)* d'un code *R* s'écrit alors (voir l'annexe A pour une démonstration formelle) :

$$H(R) = -\sum_{i=1}^{n} P(r_i)\log_2(P(r_i))$$

Avant de décrire cet exemple plus en détail, nous devons préciser quelques notions. Dans le cas vu plus haut où $P(r_1) = 0$, nous posons le cas général $p\log(p) = 0$ si $p = 0$. Cela permet de supprimer toute entropie (surprise) relative à un symbole dont l'occurrence est nulle. L'entropie est toujours positive et s'exprime en 'bits' pour un logarithme binaire (noté log_2). Pour rappel, le bit unitaire caractérise le choix d'un état parmi deux états possibles et cela se traduit en informatique par un '0' ou un '1'. Si un code *X* est composé de deux symboles équiprobables x_0 et x_1, alors l'entropie *H(X)* vaut 1 bit. Cela illustre le fait que dans un message décrit par le code *X* où chaque caractère prend soit la forme x_0, soit la forme x_1, il faut précisément 1 bit d'information supplémentaire pour décrire sans ambiguïté chaque nouveau caractère ajouté. Nous dirons donc qu'un message caractérisé par le code *X* porte une entropie de 1 bit/ms si la résolution temporelle des symboles est de 1 ms. Si les symboles n'étaient pas basés sur le temps mais sur un événement arbitraire tel qu'un PA, nous parlerions alors de bit/PA. De même, pour quatre symboles équiprobables, l'entropie serait de 2 bits pour chaque symbole du message car chaque bit d'information permettrait ici de distinguer le choix d'un symbole parmi deux. L'étude de la fonction d'entropie révèle qu'elle est maximale pour une distribution uniforme des symboles au sein d'un code donné. En d'autres termes, si chacun des événements définis par des symboles au sein d'un code est équiprobable, alors la surprise est maximale. Pour un code composé de *n* symboles distribués uniformément, l'entropie est de $log_2(n)$. Le raisonnement inverse est applicable : une entropie arbitraire *E* correspond à 2^E symboles si nous faisons l'hypothèse qu'ils sont distribués uniformément. Si les symboles ne sont pas équiprobables, l'entropie indique combien de bits au minimum sont nécessaires pour prédire le prochain caractère d'un message parmi un jeu de symbole. Cette mesure est donc très utile pour calculer la compressibilité d'un message, c'est-à-dire le nombre de bits minimum pour le représenter intégralement et sans ambiguïté.

Lorsque l'entropie d'un code neuronal est élevée, nous parlerons d'un code diversifié présentant une forte richesse informationnelle. Cela signifie qu'il faudra beaucoup de symboles élémentaires pour rendre compte du système pour lequel le code est défini. Au contraire, dans l'exemple du train de PAs composé de deux symboles, l'entropie maximale en cas d'équiprobabilité des deux symboles est limitée à 1 bit. Il s'agit donc d'un code pauvre et il est possible que les neurones expriment des états bien plus diverses que ceux définis dans le code. Dans ce cas, le code n'est pas adapté à la complexité du système.

Nous revenons à l'exemple des codes *R* et *T* combinés : l'entropie associée au train de PAs est de $H(R) = -0.667\log_2(0.667) - 0.333\log_2(0.333) \approx 0.92$ et celle associée aux déflexions rapides du LFP $H(T) = -0.833\log_2(0.833) - 0.167\log_2(0.167) \approx 0.65$. Vérifions le principe d'additivité en combinant les deux codes précédents. La combinaison des deux jeux de symboles donne lieu à quatre symboles distincts dont l'entropie totale devrait être environ

égale à $0.92+0.65=1.57$ si ces deux codes sont indépendants :

- Le symbole '0' pour désigner un silence en absence d'une déflexion rapide sur le LFP *(r_0 et t_0* simultanément).
- Le symbole '$_0$' pour désigner un silence en présence d'une déflexion rapide sur le LFP *(r_0 et t_1* simultanément).
- Le symbole '1' pour désigner l'occurrence d'un PA en absence d'une déflexion rapide sur le LFP *(r_1 et t_0* simultanément).
- Le symbole '$_1$' pour désigner l'occurrence d'un PA en présence d'une déflexion rapide sur le LFP *(r_1 et t_1* simultanément).

La représentation de l'intersection des codes *R* et *T* donne :

$$0010_1 0010_0 1001_0 010$$

$$P('0') = 10/18 \approx 0.556$$
$$P('_0') = 2/18 \approx 0.111$$
$$P('1') = 5/18 \approx 0.278$$
$$P('_1') = 1/18 \approx 0.055$$

$$H(R,T) = -0.556\log_2(0.556) - 0.111\log_2(0.111) - 0.278\log_2(0.278) - 0.055\log_2(0.055) \approx 1.57$$

Dans notre cas, l'entropie de l'intersection des codes *R* et *T* est égale à la somme *H(R) + H(T)*, ce qui implique que les codes *R* et *T* sont indépendants. Le LFP enregistré n'est donc à priori par relié à l'enregistrement intracellulaire. Dans le cas où *R* et *T* n'auraient pas été indépendants (c'est-à-dire qu'il y aurait une chance inégale d'obtenir une déflexion rapide sur le LFP en présence ou en absence d'un PA), le principe d'additivité n'aurait pas été obtenu. Par exemple, si nous considérons un code qui caractériserait les événements d'hyperpolarisation suivant un PA ('afterhyperpolarisation', AHP) dans un neurone qui exhiberait un tel comportement systématiquement après un PA, l'adjonction de ce nouveau code au train de PAs n'augmenterait pas l'entropie totale car aucune surprise supplémentaire ne serait apportée par la connaissance des hyperpolarisations suivant un PA.

Deux autres propriétés caractérisent l'entropie. L'entropie est une fonction continue relativement à la distribution de probabilité *P(R)*, et elle est symétrique tel que si r_0 et r_1 sont inversés, l'entropie n'est pas modifiée.

Nous avons expliqué comment l'entropie peut exprimer la diversité d'un code neuronal. Cette mesure est donc utile pour caractériser la diversité d'une réponse neuronale ou d'une stimulation, mais n'est pas adaptée à la caractérisation des relations qui existent entre les deux. Une mesure basée sur l'entropie et qui permet de caractériser ces interactions est l'information mutuelle.

III.2.2 – Information mutuelle

L'information mutuelle quantifie l'information spécifiquement transmise via un canal où

chaque extrémité est représentée par un code différent. Cette information spécifique représente l'interdépendance statistique qui existe entre chacune des extrémités du canal. Dans notre contexte, nous pourrons considérer un code *S* pour représenter la stimulation à une extrémité du canal, et un code *R* pour représenter la réponse neuronale à l'autre extrémité du canal. L'information mutuelle ne nécessite pas de connaître le mécanisme physique par lequel le code *S* est transformé en un code *R* (dans notre exemple, il s'agirait d'une transmission sensorielle via des synapses). Il nous faudra mesurer, comme nous l'avons fait pour l'entropie, les probabilités d'occurrence des symboles s_i et r_i associés aux codes *S* et *R* respectivement. Dans l'exemple qui suit, nous garderons le même code neuronal *R* développé avec l'entropie. Pour le code *S*, nous définirons un code similaire composé de deux symboles '_' et '*' correspondant à l'absence et à l'activation de la stimulation respectivement. Pour simplifier l'exemple, nous avons choisi une résolution temporelle identique pour les deux codes *S* et *R* :

$$\begin{array}{ll} R & 000110100001110000 \\ S & __*__*____*_*_____ \end{array}$$

Il est nécessaire de définir le décalage entre les bins de *S* et les bins de *R* car les symboles de *S* ne sont pas forcément instantanément transmis et transformé vers *R*, même si le canal de transmission est très rapide. Nous parlerons ainsi du 'lag' entre *S* et *R*. Le principe général de l'information mutuelle est d'estimer l'entropie globale de la réponse neuronale *H(R)* et d'en soustraire l'entropie restante après connaissance de la stimulation, soit l'entropie conditionnelle *H(R/S)*. Si l'entropie conditionnelle est nulle, cela signifie que toute l'entropie globale de la réponse est due à la stimulation et l'information mutuelle est maximale. À l'autre extrême, si l'entropie conditionnelle est aussi grande que l'entropie globale de la réponse, alors la stimulation n'affecte pas la réponse, et l'information mutuelle est nulle. Dans le contexte de notre exemple, l'information mutuelle caractérise l'entropie – soit la diversité– reçue par le neurone suite à la stimulation. L'entropie conditionnelle *H(R/S)* peut aussi être vue comme l'entropie générée de novo par le neurone après soustraction de l'entropie apportée par la stimulation. L'information mutuelle entre *S* et *R* s'écrit :

$$MI(S;R)=MI(R;S)=H(S)-H(S/R)=H(R)-H(R/S)$$
$$MI(S;R)=-\sum_{i=1}^{n} P(r_i)\log_2(P(r_i))+\sum_{j=1}^{n} P(s_j)\sum_{i=1}^{n} P(r_i/s_j)\log_2(P(r_i/s_j))$$
$$MI(S;R)=-\sum_{i=1}^{n} P(r_i)\log_2(P(r_i))+\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n} P(r_i\cap s_j)\log_2(P(r_i/s_j))$$

L'information mutuelle est positive, ce qui implique $H(R)\geq H(R/S)$: l'entropie globale est toujours supérieure à l'entropie résiduelle. Cette mesure est également symétrique. En appliquant la seconde formule, Il est suffisant de déterminer les probabilités des symboles r_i et s_i individuellement et de déterminer les probabilités conditionnelles des symboles de r_i par rapport aux symboles de s_i.

$$P('0') = 12/18 \approx 0.667$$
$$P('1') = 6/18 \approx 0.333$$
$$P('_') = 14/18 \approx 0.778$$

$$P('*') = 4/18 \approx 0.222$$

Pour les probabilités conditionnelles, nous appliquons un lag de 1 bin : nous comparons la réponse au bin *n* avec la stimulation au bin *n-1*. Pour le moment, ce lag est défini de manière arbitraire. Sur les douze représentations du symbole '0', onze sont précédées du symbole '_' au bin *n-1*. Pour le premier '0', nous n'avons pas la connaissance du symbole précédent dans la stimulation, nous l'écartons donc du comptage. Nous écrivons alors :

$$P('0'_n / '_'_{n-1}) = 11/11 = 1$$
$$P('0'_n / '*'_{n-1}) = 0/11 = 0$$

La même procédure est appliquée pour les symboles '1' :

$$P('1'_n / '_'_{n-1}) = 2/6 \approx 0.333$$
$$P('1'_n / '*'_{n-1}) = 4/6 \approx 0.667$$

Ce qui donne :

$$H(R) = -0.667\log_2(0.667) - 0.333\log_2(0.333) \approx 0.92$$
$$H(R_n/S_{n-1}) = -0.778(1\log_2(1) + 0.333\log_2(0.333)) - 0.222(0\log_2(0) + 0.667\log_2(0.667)) \approx 0.50$$
$$MI(R_n/S_{n-1}) \approx 0.92 - 0.50 = 0.42$$

Si nous n'avions pas introduit de lag, nous aurions obtenu :

$$P('0'_n / '_'_n) = 9/12 = 0.75$$
$$P('0'_n / '*'_n) = 3/12 = 0.25$$
$$P('1'_n / '_'_n) = 5/6 \approx 0.833$$
$$P('1'_n / '*'_n) = 1/6 \approx 0.167$$

$$H(R_n/S_n) \approx 0.62$$
$$MI(R_n/S_n) \approx 0.92 - 0.62 = 0.30$$

Au contraire, avec un lag de 2 bins :

$$P('0'_n / '_'_{n-2}) = 8/10 = 0.80$$
$$P('0'_n / '*'_{n-2}) = 2/10 = 0.20$$
$$P('1'_n / '_'_{n-2}) = 5/6 \approx 0.833$$
$$P('1'_n / '*'_{n-2}) = 1/6 \approx 0.167$$

$$H(R_n/S_{n-2}) \approx 0.57$$
$$MI(R_n/S_{n-2}) \approx 0.92 - 0.57 = 0.35$$

L'information mutuelle $MI(R_n/S_{n-1})$ est plus élevée que $MI(R_n/S_n)$ et $MI(R_n/S_{n-2})$: nous dirons que les dépendances statistiques qui existent entre R_n et S_{n-1} sont plus fortes qu'entre R_n et S_n ou R_n et S_{n-2}. Cela traduit le fait que le lag d'un seul bin choisi arbitrairement au départ entre la stimulation et la réponse neuronale est en réalité

optimal pour l'exemple que nous avons développé.

L'information mutuelle n'est pas une mesure qui permet d'évaluer directement le sens du transfert de l'information. L'exemple que nous venons de voir montre cependant qu'il est possible d'évaluer le lag optimal pour rendre compte d'une transmission spécifique via une exploration paramétrique. Un lag optimal négatif aurait pu être possible. Le signe du lag nous permet donc de déduire la direction la plus probable du transfert. Pour le lag optimal, l'amplitude de l'information mutuelle est liée à l'efficacité du transfert et permet d'inférer sur les éventuelles relations causales qui existent entre plusieurs messages neuronaux.

III.3 – Principes d'organisation

L'information mutuelle est très utile pour estimer la force de la connectivité entre plusieurs neurones lorsque la connectivité structurale n'est pas accessible. Nous distinguerons la connectivité fonctionnelle et la connectivité effective. Nous verrons ensuite que ces notions de connectivité sont directement reliées au principe de maximisation de l'information mutuelle.

III.3.1 – Connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle est une quantification des déviations de l'indépendance statistique entre plusieurs unités (K. J. Friston et al. 1993)(Sporns & Tononi 2001). Plus les déviations de l'indépendance statistique sont fortes, plus la connectivité fonctionnelle est forte. La connectivité fonctionnelle peut être estimée par des mesures en information mutuelle, de corrélation et covariance, de cohérence spectrale ou encore de phase. Cette notion est entièrement découplée de la connectivité structurale et présente l'avantage de ne pas dépendre d'un modèle particulier mais seulement des interdépendances statistiques par rapport au codage utilisé entre plusieurs unités. La connectivité fonctionnelle peut être très sensible au temps (voir la notion de lag introduite dans la sous-section III.2.2 pour le calcul de l'information mutuelle) sans pour autant renseigner directement sur les relations de causalité directes. En d'autres termes, la connectivité fonctionnelle ne fera pas la différence entre deux neurones activés avec un décalage temporel par un stimulus commun et un neurone activant un autre neurone avec le même décalage temporel.

III.3.2 – Connectivité effective

La connectivité effective diffère de la connectivité fonctionnelle par le fait qu'elle représente plus directement les liens entre plusieurs unités (Karl J. Friston 1994). Cette notion pourrait être représentée comme le circuit le plus simple permettant d'expliquer les activations différées de chacune des unités mais ne se rapproche pas toujours de la connectivité structurale car des arrangements différents de plusieurs unités cachées pourraient produire des comportements similaires. Cette mesure est idéale pour quantifier les relations causales entre plusieurs unités mais requiert un modèle de causalité sous-jacent qui pourra dépendre de la connectivité structurale et/ou fonctionnelle. L'interprétation des corrélations neuronales en connectivité effective pourra se faire en distinguant d'une part les connexions directes entre plusieurs unités, et d'une autre part, les entrées partagées par plusieurs unités (A. M. Aertsen et al. 1989).

III.3.3 – Maximisation de l'information et organisation fonctionnelle

La théorie de l'information présentée n'est pas seulement utile pour estimer la quantité d'information échangée entre plusieurs neurones, mais peut aussi être utilisée comme un outil permettant de déduire les propriétés fonctionnelles des réseaux neuronaux. Cette approche de 'reverse engineering' repose sur la maximisation de l'information mutuelle entre un stimulus et la réponse neuronale ou comportementale. Cela permet notamment de déterminer si un code particulier est optimisé pour rendre compte d'une réponse par rapport à un stimulus. Si l'information mutuelle entre un stimulus et une réponse neuronale est plus faible qu'entre le même stimulus et la réponse comportementale, il est alors évident que le codage choisi ne peut pas rendre compte de toute la complexité du traitement de l'information dans le cerveau (Jonathan D Victor & Nirenberg 2008). Dans le cas inverse, le code est plausible et peut renseigner sur les mécanismes computationnels qui s'opèrent dans le système étudié. Cependant, il n'y a aucune garantie qu'un code plausible soit forcément utilisé par le cerveau.

La maximisation de l'information mutuelle est basée sur la réduction des redondances et rend compte de l'optimisation et de la compression de la représentation de la réponse neuronale. Cette approche ignore cependant les vrais principes computationnels sous-jacents et ne caractérise que la représentation symbolique du code neuronal. Par analogie, une aile serait une structure étrange si nous ne savions pas qu'elle servirait à faire voler l'oiseau. Nous pourrions observer qu'une aile peut s'étendre considérablement, est souvent recouverte de plumage, est actionnée par des muscles puissant et est robuste tout en restant légère. Tous ces détails sont important mais aucun d'entre eux ne nous renseigne sur le fait que l'aile sert à faire voler l'oiseau. Sans cette connaissance, une examination encore plus précise de l'aile de l'oiseau serait probablement inutile. Cet exemple développé par (Barlow 1966) illustre à quel point la complexité du codage neuronal peut être découplée de la véritable fonction du cerveau.

La maximisation de l'information mutuelle entre un stimulus et une réponse revient d'une part à maximiser l'entropie de la réponse et d'une deuxième part à diminuer l'entropie conditionnelle de la réponse sachant le stimulus. Comme nous l'avions vu dans la sous-section traitant de l'entropie (III.2.1), l'entropie est maximale pour une distribution uniforme et croît avec le nombre de symboles distincts. En d'autres termes, les symboles utilisés dans un codage doivent être nombreux et avoir une même fréquence d'apparition, ce qui nous ramène à la notion d'un code diversifié. (Laughlin 1981) a démontré que le principe de maximisation de l'entropie s'applique aux cellules monopolaires larges du système visuel de la mouche. L'auteur a mesuré le taux de décharge des cellules en fonction du niveau de contraste et la fonction obtenue coïncidait parfaitement avec la fonction théorique qui maximise l'entropie du taux de décharge. La minimisation de l'entropie conditionnelle correspond quant à elle à une maximisation de la spécificité de la réponse : chaque élément de la stimulation ne doit être lié qu'à un unique élément de la réponse pour obtenir une entropie conditionnelle nulle. Cette condition se vérifie aussi si plusieurs éléments de la stimulation évoquent un même élément commun de réponse.

(Dayan & L. F. Abbott 2001) discutent de l'application de la maximisation de l'entropie à

l'échelle de la population neuronale. Lorsque plusieurs neurones encodent l'information, la suppression de la redondance au sein des différents neurones est vitale : l'entropie totale générée par plusieurs neurones est inférieure ou égale à la somme des entropies individuelles de chacun des neurones. Les deux entropies deviennent égales seulement lorsque les réponses des neurones sont indépendantes des autres neurones, c'est-à-dire décorrélées. Cette discussion s'inscrit parfaitement dans le cadre des résultats de (Shadlen & Newsome 1998) qui insistaient également sur l'indépendance des entrées synaptiques pour assurer un codage efficace.

D'autres aspects peuvent être pris en compte pour comprendre les propriétés fonctionnelles du cerveau. Notamment, une hypothèse de minimisation de l'énergie via la réduction du nombre de PAs a été formulée par (Olshausen & Field 1996). Il faut cependant noter que la diminution du nombre de PAs peut être provoquée par une augmentation de l'activité des neurones inhibiteurs, ce qui pourrait au final augmenter la dépense énergétique. L'optimisation métabolique peut être combinée avec la théorie de l'information en élaborant des codes temporels où les symboles décrivent avec précision les activités neuronales éparses. Une observation réalisée par (Vinje & Gallant 2000) supporte cette combinaison : chez le singe éveillé regardant des images naturelles, les auteurs ont observé un codage épars et une forte décorrélation de l'activité des neurones, correspondant respectivement à une optimisation métabolique couplée à une maximisation de l'entropie.

Même si les résultats obtenus en appliquant le principe de maximisation de l'information pourraient potentiellement être obtenus avec d'autres mesures de performance, la théorie de l'information reste un outil très flexible qui permet de tester l'efficacité et l'importance des différents codes neuronaux. Nous verrons par la suite que la théorie de l'information souffre d'un problème d'échantillonnage important et nous développerons enfin l'idée de 'métrique' pour caractériser des codes particuliers optimisés aux petites quantités de données.

III.4 – Optimisation des mesures

Nous discuterons dans cette section des différentes approches qui ont été developpées pour permettre une utilisation de la théorie de l'information sur l'analyse du code neuronal.

III.4.1 – Information et échantillonnage

La précision des mesures d'information dépend entièrement de la qualité de l'estimation des probabilités d'apparition de chacun des symboles du code utilisé. Une manière simple d'estimer ces probabilités est de compter le nombre de fois que chacun des symboles apparaît, ce que nous avons montré dans nos exemples jusqu'à présent. Cette méthode, aussi appelée estimation directe ou naïve, souffre néanmoins d'un problème d'échantillonnage important. Pour illustrer ce problème, nous développons un exemple concret où la quantité de donnée nécessaire n'est pas raisonnable dans le cadre d'une expérience *in vitro* ou *in vivo*.

Les exemples de codes que nous avions développé jusqu'à maintenant ne comportaient que deux symboles (à l'exception de l'exemple d'additivité qui résultait de l'union de deux codes à deux symboles) ce qui ne présente pas véritablement un problème pour

l'échantillonnage. Dans le contexte des trains de PAs, supposons que nous souhaitons savoir si un PA à un moment t_n affecte l'occurrence du PA au moment t_{n+1}. Une manière d'y répondre serait d'estimer la probabilité d'occurrence de tous les motifs de décharge des PAs d'une taille de deux bins. Cela donne les 4 (2^2) symboles suivant :

00 ; 01 ; 10 ; 11

Naïvement, nous savons que les événements d'afterhyperpolarisation diminueront la chance d'obtenir deux PAs successivement, rendant tous le symbole '11' plus rare que les autres. Nous reprenons le premier exemple développé dans la sous-section traitant de l'entropie (III.2.1) en calculant les probabilités des symboles des deux codes considérés.

001010010010010010
P('0') = 0.667
P('1') = 0.333
P('00') = 0.294
P('01') = 0.353
P('10') = 0.353
P('11') = 0

Reprenant les calculs effectués dans la sous-section traitant de l'entropie (III.2.1), cela donne 0.92 bit/bin pour le code composé des symboles '0' et '1' et 1.58 bits/motif soit 0.79 bit/bin pour le code considérant les motifs de deux bins. Nous soulignons que l'entropie maximale théorique obtenue par l'un ou l'autre des codages est identique, soit un 1 bit/bin et 2 bits/motif (ce qui revient à 1 bit/bin) respectivement. La baisse d'entropie ne provient donc que des corrélations internes au train de PAs. Ces corrélations diminuent l'entropie totale portée par le train de PAs et ne peuvent pas toujours être révélées par un codage simple composé de deux symboles, '0' et '1', comme le montre cet exemple.

Afin de ne pas surestimer l'information transmise par un neurone, il est donc nécessaire d'utiliser des codes plus diverses qui prennent en compte les corrélations de la décharge. Si nous voulions mesurer l'information portée par un train de PAs tout en prenant en compte les corrélations jusqu'à 30 ms, il nous faudrait considérer tous les motifs d'une taille de 30 bins pour un bin d'une milliseconde. Cela revient à un code comprenant 2^{30} symboles. Pour estimer correctement les probabilités de chacun de ces symboles, il est raisonnable de penser qu'il sera nécessaire au minimum de faire autant d'observations qu'il y a symboles possibles. Ainsi, si nous considérons 2^{30} fenêtres de 30 millisecondes chevauchantes (c'est-à-dire qu'un enregistrement de 31 millisecondes comprend deux fenêtres qui seront décalées d'un bin), cela revient au minimum à ~2^{30} ms soit environ 298 heures d'enregistrement dans le meilleur des cas. Si les fenêtres ne sont pas chevauchantes, 8948 heures sont nécessaires au minimum, soit 1 année. Ce problème est connu sous le nom de 'sampling disaster' (S. P. Strong, de Ruyter van Steveninck, et al. 1998)(London & Larkum 2008).

Il est néanmoins possible, dans certains cas, d'estimer des valeurs d'information sans souffrir de ce problème. Une première approche consiste à estimer les erreurs commises sur les calculs d'entropie et d'information mutuelle, puis d'ajouter des termes correctifs qui compensent ces erreurs. Ces corrections se basent sur des développements analytiques et

des analyses d'erreur. Une de ces approches (Roulston 1999) développe les formules de l'information en série de Taylor et approxime les formules de l'information au second ordre :

$$H_{\infty}(R)=H_{obs}(R)+\frac{N_R^0-1}{2\mathrm{N}}$$

$$MI_{\infty}(S\,;R)=MI_{obs}(S\,;R)+\frac{N_R^0+N_S^0-N_{RS}^0-1}{2\mathrm{N}}$$

avec $H_{obs}(R)$ et $MI_{obs}(S;R)$ les informations estimées via les formules décrites précédemment, *N* le nombre total d'observation, N^0_R le nombre de symboles dans la réponse tel que $P(r_i)\neq 0$, N^0_S le nombre de symboles dans la stimulation tel que $P(s_j)\neq 0$ et N^0_{RS} le nombre de combinaisons de symboles tel que $P(r_i\cap s_j)\neq 0$. Ce développement montre que l'entropie est toujours sous-estimée par le problème de l'échantillonnage au second ordre. Des développements d'ordre supérieurs ont également été étudiés (Grassberger 1988). Il sera toujours possible que des symboles apparaissant très peu souvent ne soient jamais observés. Aucune correction ne peut prendre en compte ce problème si nous ne faisons pas des hypothèses préalables sur la nature du code.

Une alternative développée par (S. Strong, Koberle, et al. 1998) consiste à estimer plusieurs fois l'entropie pour des tailles croissantes d'un enregistrement (ce qui revient à estimer l'entropie plusieurs fois sur des parties tronquées de l'enregistrement total). Selon les auteurs, les erreurs commises sur l'estimation de l'entropie sont bien représentées par :

$$H_{\infty}(R)=H_{obs}^{N}(R)-\frac{H_1}{N}-\frac{H_2}{N^2}$$

avec $H_{obs}^{N}(R)$ l'entropie mesurée sur l'enregistrement total d'une taille *N* (la taille peut être exprimée en nombre de bins ou en temps). Les coefficients H_1 et H_2 peuvent être estimés par la méthode des moindres carrés à partir de l'ensemble des mesures d'entropie $H_{obs}^{1}(R)$, $H_{obs}^{2}(R)$, …, $H_{obs}^{N-1}(R)$ et $H_{obs}^{N}(R)$ réalisées sur tout ou partie de l'enregistrement avec des tailles respectives de *1, 2, …, N-1 et N*. Pour un enregistrement suffisamment long (*N* grand), H_2 devient négligeable et les erreurs sont dominées par H_1. Il s'agit d'une estimation de type 'upper bound', car elle surévalue l'entropie en négligeant les corrélations si la fenêtre dans laquelle les bins sont concaténés est trop courte (voir l'exemple au début de cette sous-section). Une estimation de type 'lower bound' (sous-évaluation) de l'entropie est également explicitée par les auteurs mais elle s'applique principalement à des distributions uniformes et s'adapte difficilement aux trains de PAs. Néanmoins, elle peut être utile si nous considérons des codes plus uniformes où les symboles pourraient être basés sur le nombre de PAs dans des fenêtres larges.

Les mêmes auteurs discutent aussi d'une alternative à l'estimation directe de l'information mutuelle pour limiter le problème de l'échantillonnage mais nécessite plusieurs répétition d'un stimulus. Ainsi, l''information mutuelle entre un stimulus répété plusieurs fois et la réponse peut être estimée à partir de l'entropie intra-réponse tel que :

$$MI_{\infty}(S\,;R) > MI_{obs}(S\,;R_{n-1}) = H_{obs}(R_1) + H_{obs}(R_{n-1}) - H_{obs}(R_n)$$
$$MI_{\infty}(S\,;R) = \lim_{n\to\infty} MI_{obs}(S\,;R_{n-1})$$

avec $H_{obs}(R_1)$ l'entropie d'une des réponses, $H_{obs}(R_{n-1})$ l'entropie de *n-1* réponses ensembles et $H_{obs}(R_n)$ l'entropie de toutes les réponses ensembles. L'information mutuelle vraie converge vers l'information mutuelle observée pour un grand nombre de répétition. En pratique, cette méthode donne des estimations correctes même dans des cas où seulement quelques répétitions sont possibles. Cette estimation est de type 'lower-bound'.

D'autres alternatives à l'estimation directe sont radicalement différentes et posent davantage de conditions quant à la nature du code, ce qui permet de limiter le problème de l'échantillonnage (A Borst & F E Theunissen 1999)(London et al. 2002). L'inconvénient de ces méthodes est qu'elles sont souvent trop spécifiques à un système d'étude et sont difficilement utilisables en dehors du contexte pour lequel elles ont été développées.

III.4.2 – Métriques neuronales

Les métriques neuronales permettent d'optimiser la représentation du code neuronal, ce qui permet entre autre de limiter le problème de l'échantillonnage pour les données courtes. Elles sont applicables aux séquences de symboles tout comme la méthode directe mais aussi aux événements discrets dans le temps continu (cela revient à des séquences de symboles non discrétisées dans le temps.

Le principe général repose sur l'application d'une fonction de coût pour différencier deux signaux. Appliquée aux trains de PAs, cela revient à définir des opérations élémentaires caractérisées par un coût permettant de transformer un train de PAs donné en un autre. Dans le cadre d'une métrique basée sur la position absolue des PAs (Jonathan D Victor 2005), nous présentons un jeu d'opérations élémentaires :

- L'insertion d'un PA dans un train de PAs ; *coût = 1*
- De même, la délétion d'un PA ; *coût = 1*
- Et le déplacement d'un PA ; *coût = qn*

Le déplacement d'un PA est quantifié par un scalaire *q* (paramètre de la métrique) et la distance temporelle *n* qui représente la distance en seconde entre le PA d'origine et le PA de destination. La distance qui sépare deux trains de PAs représente le coût minimum pour transformer le premier train de PAs en l'autre train de PAs. Cette distance est symétrique, c'est-à-dire que la transformation inverse aurait le même coût. Ainsi, si l'intervalle qui sépare deux PAs est très élevé, les opérations de délétion et d'insertion seront appliquées pour un coût total de 2. Par contre, si l'intervalle qui les sépare est court, l'algorithme de comparaison devra privilégiera le déplacement du PA. Formellement, si deux PAs sont séparés de moins de *2/q*, alors il est moins coûteux de les déplacer. Avec cet algorithme, la distance qui sépare deux trains de PAs est un indicateur qui décrit graduellement les différences observées. Contrairement à la caractérisation symbolique des trains de PAs où chaque train de PAs représente une combinaison unique, l'indicateur de distance sera identique pour toutes les combinaisons de trains de PAs qui peuvent être transformés avec le même coût. Par

exemple, pour les trains de PAs :

000000010010000010
010000000010000010
000001000010000010
000100000010000010

Le coût pour différencier chacun de ces trains de PAs en un autre vaut 2 si nous ne prenons en compte que les insertions et délétion. Il suffit donc seulement de définir deux symboles : un symbole qui caractérise le train de PAs référence, et un symbole qui caractérise l'ensemble des trains de PAs qui sont situés à un coût de 2 de la référence. Si nous avions utilisé une représentation symbolique pure, nous aurions eu à définir 4 symboles pour caractériser chacun de ces trains de PAs.

L'inconvénient de la métrique est qu'elle pose de sérieuses hypothèses sur le codage. En regroupant ensemble des trains de PAs différents mais pour lesquels le coût de transformation de l'un à l'autre est le même, la méthode accepte implicitement que des trains de PAs similaires correspondent à des aspects fonctionnels et des stimuli similaires. Cela pourrait tout simplement ne pas être le cas : nous pouvons imaginer deux stimuli entièrement distincts évoquer dans un neurone une réponse pratiquement identique, alors que le cerveau serait lui même engagé dans des régimes statistiques entièrement différents pour les deux stimuli. Cela pourrait biaiser les valeurs d'information vers le bas par rapport à un code neuronal basé strictement sur des représentations symboliques, même si certaines évidences expérimentales tendent à valider ce type de métrique (Reich et al. 2001)(Samonds & Bonds 2004). Enfin, il existe d'autres types de métriques nécessitant plus de paramètres, et il est possible d'adapter ces mesures aux données afin de trouver le juste milieu entre la simplification du code neuronal par la métrique et la limite du sous-échantillonnage.

III.4.3 – Autres indicateurs de performance

L'entropie et l'information mutuelle ne sont pas les seules mesures de l'efficacité de transfert. De nombreux autres indicateurs de performance et techniques alternatives sont complémentaires à l'information de Shannon avec des hypothèses et des objectifs différents (pour une revue, voir (Jonathan D Victor 2006)).

Des mesures de probabilité de transfert de PAs et de corrélations de l'activité neuronale sont courantes. L'analyse du transfert des PAs, déjà évoquée dans le second chapitre, quantifie la chance d'obtenir un PA selon l'occurrence préalable d'un PA d'un autre neurone connecté, tandis que l'analyse des corrélations croisées compare l'occurrence des PAs entre deux trains de PAs. Bien que ces deux méthodes aient déjà été appliquées avec succès (Wolfart et al. 2005)(Garofalo et al. 2009), elles dépendent toutes les deux des PAs individuels transmis d'une extrémité à l'autre. Par exemple, si la stimulation consiste en quelques PAs mais que la réponse ne contient aucun PA, la mesure d'efficacité sera nécessairement nulle avec ces deux méthodes. Par opposition, l'information mutuelle révèle des dépendances non-linéaires en quantifiant les liens statistiques des états de l'activité caractérisés par des symboles. Ces symboles sont neutres et n'incluent pas seulement la présence de PAs, mais aussi leur absence ou toute autre combinaison de PAs et de silences

dans une fenêtre donnée.

(Jonathan D Victor & Nirenberg 2008) adoptent la notion d'information transmise généralisée à une famille d'indices. Chaque indice donne lieu à une quantification différente de l'information transmise. Ils sont caractérisés par une fonction de condensation paramétrique qui parcourt un continuum dont les extrêmes sont d'un côté l'information de Shannon que nous avons étudié, et de l'autre un estimateur Bayesien. Dans un contexte mathématique rigide où la finalité est d'éliminer des codes neuronaux non viables, les auteurs montrent que chacun de ces indices a son domaine d'efficacité et qu'ils sont très complémentaires : certains codes neuronaux non viables sont éliminés par l'information de Shannon mais pas l'estimateur Bayesien et vice-versa. Cette approche n'est néanmoins pas compatible avec l'identification de codes neuronaux potentiels car la fonction de condensation paramétrique n'a pas toutes les propriétés mathématiques requises de l'information de Shannon, notamment le principe d'additivité.

Une autre approche est basée sur des arbres contextuels permet d'estimer une mesure analogue à l'information directe, le SIE ('synaptic information efficacy', (London et al. 2002)) Comme l'estimation directe, la méthode se fonde sur la représentation discrète des PAs mais avec l'avantage de prendre en considération la dynamique des trains de PAs où l'historique des PAs récents influence la probabilité des PAs futurs. L'entropie et l'entropie conditionnelle sont directement évaluées à partir de l'arbre contextuel. Ainsi, le modèle prend en compte la dynamique neuronale sans pour autant faire d'hypothèses sur la forme du code neuronal ce qui confère au SIE une efficacité de mesure améliorée par rapport à l'estimation directe.

Récemment, une approche basée sur des causalité de Granger a permis d'estimer les forces synaptiques dans un modèle de réseau de neurones simplifié (Cadotte et al. 2008). La causalité de Granger est un test statistique qui permet de déterminer si des séries temporelles sont utiles pour en prédire d'autres. Cette méthode est basée sur de multiples régressions calculées pour différents lags appliqués entre deux variables, similairement à ce que nous avions développé pour l'information mutuelle (sous-section III.2.2). Plusieurs tests statistiques permettent ensuite de confirmer pour chacun des lags s'il existe une dépendance entre les deux variables. Selon les auteurs, cette méthode pourrait être appliquée à une variété de signaux comme les trains de PAs ou l'EEG.

D'autres mesures (revues dans (Garofalo et al. 2009)) montrent des résultats intéressants qui dépendent notamment des réseaux analysés. Les auteurs ont quantifié les liens entre plusieurs neurones à partir des trains de PAs à l'aide de l'information mutuelle, la corrélation croisée, l'entropie jointe et l'entropie de transfert. Les liens entre ces neurones étaient connus préalablement, ce qui a permis d'évaluer la performance des méthodes avec des courbes ROC (caractéristique de fonctionnement du récepteur, ou 'receiver operating characteristic').

L'entropie jointe est une mesure linéaire comme la corrélation croisée et est définie par l'entropie de la distribution des intervalles inter-PAs croisés entre deux neurones, c'est-à-dire les intervalles entre les PAs d'un neurone et les PAs suivant immédiatement dans l'autre neurone. L'entropie de transfert est une mesure plus complexe qui prend en compte des dépendances non-linéaires en estimant l'activité des neurones qui dépend de l'activité passée des autres neurones. Cette mesure peut s'écrire comme la différence de deux informations

mutuelles caractérisant le gain d'information mutuelle ayant pris connaissance de certains événements de l'activité neuronale.

Pour des réseaux de neurones purement excitateurs ou mixés excitateurs et inhibiteurs, l'entropie de transfert a été la plus efficace des méthodes pour reconstruire les connexions entre chacun des neurones. Pour des réseaux mixés, l'entropie jointe était meilleure que la corrélation croisée et inversement pour des réseaux purement excitateurs.

Cette étude montre que l'information mutuelle n'est pas toujours le choix idéal pour évaluer des liens entre neurones. La métrique utilisée par les auteurs est basée sur l'agrégation de plusieurs bins (absence ou présence de PAs) dans une même fenêtre temporelle. L'information mutuelle présente tout de même l'avantage d'être beaucoup moins sensibles aux paramètres de cette fenêtre temporelle (soit la taille des bins et le nombre de bins par fenêtre), ce qui rend cette méthode un meilleur choix pour l'estimation aveugle.

L'un des problèmes majeurs qui n'est pas résolu est l'identification d'unités cachées entre deux neurones. Si un neurone A influence un autre neurone B, il est possible qu'un neurone X soit interconnecté entre A et B. Pour identifier ces cas, il est nécessaire d'identifier rigoureusement les délais de transfert entre chacune des paires de neurone.

III.5 Limites de la théorie de l'information

Plusieurs critiques principales émergent de l'utilisation de la théorie de l'information :

- Le problème de l'échantillonnage est un facteur qui peut limiter considérablement la complexité du code neuronal utilisé et l'intérêt de l'outil théorique. Dans le meilleur des cas, le sous-échantillonnage rajoute un biais aux mesures qu'il sera possible de compenser. Dans le pire des cas, la mesure sera complètement fausse et aucune information ne pourra en être tirée.

- La nature du code neuronal peut ne pas être en adéquation avec les changements fonctionnels des neurones et manquer des signaux important. Notamment, les hypothèses de codes basés soit sur le taux de décharges, soit sur la précision temporelle, impliquent des représentations symboliques différentes. Si ces deux codes coexistent simultanément, les représentations symboliques peuvent manquer des détails importants de l'activité neuronale ce qui conduit à une sous-évaluation de l'information. Un code neuronal universel souffrirait quant à lui du problème de l'échantillonnage. Néanmoins, il n'est pas non plus exclu qu'un code neuronal radicalement différent soit exprimé dans le cerveau, et celui-ci serait totalement ignoré par les codes neuronaux classiquement utilisés.

- L'interprétation des résultats est un facteur crucial. Nous avions mentionné que des augmentations en information mutuelle peuvent aider à valider un code neuronal, sans pour autant apporter la certitude que ce code soit utilisé par le cerveau. Pour remédier à ce problème, il est nécessaire de considérer le système étudié dans son ensemble, par exemple l'animal éveillé et libre. Seule une corrélation entre des observations

comportementales et des mesures d'information du code neuronal permettraient d'inférer sur la véracité d'un code pour le contexte étudié. Ce type d'étude est malheureusement difficile et encore trop peu répandu.

- Le choix des stimuli est également un facteur délicat. Il a été montré sur des neurones du cortex visuel chez le chat que des stimuli présentant des statistiques visuelles différentes pouvaient induire des réponses dont le régime statistique est également différent (El Boustani et al. 2009). Ainsi, deux stimuli pourraient induire des différences de réponse sans pour autant que ces réponses soient directement liées aux stimuli mais plutôt au contexte statistique global dans lequel le cerveau se positionne.

D'autres critiques ont été émises dans le cadre de l'utilisation de la capacité (Johnson 2002). La capacité représente l'information mutuelle maximale obtenue dans un système en testant différents stimuli. Cette mesure est utile pour caractériser l'information maximale qui peut être transmise via un nerf par exemple. L'exploration par différents stimuli est soumise aux critiques suivantes :

- La réponse neuronale ne dépend pas toujours du stimulus présenté.
- Des augmentations d'information mutuelle peuvent être liées à des stimuli moins riches.
- Tester plusieurs stimuli distincts n'est pas équivalent à tester un continuum de stimuli.
- Même si la capacité pouvait être calculée, ses liens avec le transfert de l'information sensorielle dans le cerveau ne seraient pas évidents.

Cette dernière remarque est primordiale et s'applique à l'ensemble de la théorie de l'information appliquée au code neuronal : le fait qu'un aspect du codage augmente l'information mutuelle ne signifie pas que le cerveau utilise cet aspect.

Malgré ces critiques, la théorie de l'information reste un outil efficace et très flexible pour l'étude et la compréhension des mécanismes du cerveau.

Chapitre IV – Simulation de l'activité neuronale en clamp dynamique

Le clamp dynamique permet de reproduire à l'échelle du neurone, d'une manière contrôlée et au niveau du soma, l'impact de la dynamique de plusieurs milliers d'entrées synaptiques excitatrices et inhibitrices simultanément. Cela permet notamment de recréer l'activité des entrées synaptiques pour des neurones isolés en tranche qui sont découplés de leur environnement, ou plus simplement, cela peut permettre de reproduire l'activité des afférences sensorielles *in vivo* et *in vitro*. La dynamique des entrées synaptiques est recréée à l'aide de modèles de bombardement synaptique qui approximent l'activité simultanée de milliers de synapses. Ces modèles sont flexibles et peuvent être adaptés à différents types d'activités (niveau de corrélation, quantité de synapses, rapport excitation / inhibition, etc...) afin d'imposer à un neurone enregistré un contexte synaptique aux statistiques bien définies.

Ce chapitre consacré à la technique de clamp dynamique permettra de mieux comprendre l'interfaçage entre neurones biologiques et neurones artificiels qui a servi de base aux explorations paramétriques des résultats. Le sens du terme 'interface hybride' prendra ici toute son ampleur puisque nous détaillerons les techniques, algorithmes et outils nécessaires pour reproduire des environnements synaptiques artificiels mais réalistes aux neurones biologiques.

IV.1 – Le clamp dynamique

IV.1.1 – Principe de la technique

Le clamp dynamique permet de simuler des variations de conductance au travers de la membrane d'un neurone biologique via une microélectrode (H. P. Robinson & Kawai 1993)(Sharp et al. 1993) (voir (Prinz et al. 2004) et (Piwkowska et al. 2009) pour des revues). La conductance (siemens) correspond à l'inverse de la résistance (ohm) et est caractérisée par la loi d'Ohm : $I = U \cdot G = U / R$. Des microélectrodes très fines de type 'sharp' ou 'patch' sont capables de rompre la membrane biologique d'une cellule ce qui permet d'injecter des courants directement dans le milieu intracellulaire des neurones. Pour simuler des variations de conductance, un courant constant I est injecté au neurone et celui-ci est régulièrement mis à jour, aussi souvent que le matériel le pourra, en général 10000 à 20000 fois par seconde. À chaque mise à jour, le courant injecté au neurone via la microéléctrode au temps t dépendra du potentiel de membrane du neurone mesuré au temps $t-1$ (mesuré via la même microélectrode), de la valeur de la conductance simulée G au temps $t-1$ ainsi que du potentiel de réversion E_{rev} de la conductance simulée :

$$I_t = G_{t-1}\left(E_{rev} - Vm_{t-1}\right) \quad \textbf{Rel. 1}$$

Cette relation découle directement du circuit équivalent d'un neurone (sous-section IV.2.1). La conductance G peut notamment représenter l'activité synaptique d'un neurone où l'activité d'un ensemble de canaux membranaires. Il est également possible de simuler plusieurs conductances simultanément.

En d'autres termes, le clamp dynamique est la résultante d'une succession de clamp de courant. La forte vitesse de rafraichissement est nécessaire pour assurer des variations de courant suffisamment fréquentes et lisses par rapport à la dynamique des canaux neuronaux.

IV.1.2 – Implémentation du clamp dynamique

De nombreuses implémentations du clamp dynamique existent. Même s'il est possible d'en fournir une liste d'exemple, il n'est jamais garanti que ces implémentations soient toujours utilisées au vue de de la rapidité de l'évolution des matériels informatiques.

Nous commençons par donner et expliquer quelques critères qui caractérisent les installations de clamp dynamique.

- **Le taux d'échantillonnage, ou vitesse de la boucle :** un taux minimum de 10 kHz est indispensable pour simuler des entrées synaptiques. En effet, si la constante membranaire d'un neurone avoisine les 10-20 millisecondes au repos, pendant des états activés de haute conductance, celle-ci peut s'abaisser à quelques millisecondes (ce résultat provient de la baisse de la résistance apparente du neurone lorsque des conductances synaptiques s'activent). Pour une injection suffisamment lisse des conductances, nous comptons un rafraichissement qui soit au moins un ordre de grandeur plus rapide, ce qui revient à environ 10 kHz. Le taux d'échantillonnage devra toujours être adapté au temps des calculs (qui dépend généralement de la complexité des modèles utilisés) ainsi qu'aux interruptions matérielles si elles ne sont pas maîtrisées.

- **Le respect du (pseudo-)temps réel :** le courant injecté dépend du voltage. L'intervalle de temps qui sépare l'injection du courant et la mesure du voltage doit être aussi court que possible. Il correspond naturellement à un pas de temps : le voltage est tout d'abord mesuré, le courant est ensuite calculé comme fonction de ce voltage et le courant est enfin injecté (c'est-à-dire qu'il est mis à jour à une nouvelle valeur plateau qui durera jusqu'au pas de temps suivant) avant qu'une nouvelle mesure de voltage ne soit reprise pour le prochain calcul. Ce retard s'accumule en se transmettant à chaque pas de temps s'il n'est pas rattrapé : c'est un problème majeur associé à la boucle fermée du clamp dynamique qui tend à amplifier les erreurs commises. Il existe deux situations principales qui viennent rompre ce temps réel. Lorsque le calcul effectué est trop long (simulation complexe d'un bombardement synaptique par exemple), la mise à jour du courant est délayée ce qui accentue l'écart entre l'injection et la mesure du voltage. Selon l'architecture matérielle sur laquelle le clamp dynamique est implémenté, les interruptions matérielles peuvent arbitrairement suspendre et pauser le calcul du courant. Cela peut générer des retards de mise à jour du courant, et encore une fois, augmenter l'écart entre l'injection et la mesure du voltage.

- **La vitesse du microprocesseur de calcul :** celle-ci déterminera la complexité maximale des modèles qui pourra être simulée. Plus le processeur est rapide, plus un nombre important d'opérations pourra être effectué entre chaque mise à jour du

courant. Certaines implémentations de clamp dynamique sont ainsi limitées au calcul de quelques conductances simultanément tandis que d'autres peuvent pratiquement simuler la réponse de populations neuronales entières en temps réel.

Les implémentations de clamp dynamique sur des ordinateurs personnels dotés de microprocesseur x86 sont soumises au problème des interruptions matérielles qui peuvent suspendre le flot d'exécution d'un calcul pour quelques dizaines de microsecondes (à 20 kHz, 50 microsecondes seulement sont disponibles par pas de temps). Cet inconvénient peut être limité par l'utilisation de couches logicielles apportant des capacités de temps réel aux systèmes d'exploitation courants (RTAI pour Linux, INtime pour Windows) ou par l'utilisation de systèmes d'exploitation dédiés (Real-Time LabView). L'avantage de conserver un système d'exploitation courant (type Windows) revient à la qualité des interfaces utilisateurs et sur la facilité d'implémenter des modèles plus complexes via des langages de programmation usuels qui pourront tirer profit de l'intégralité des ressources d'un ordinateur personnel (capacité en mémoire et rapidité d'exécution).

Une solution radicale aux interruptions matérielles repose sur l'utilisation de cartes de calcul dédiées de type DSP (traitement des signaux numériques ou 'digital signal processing'). Ces cartes ne souffrent pas de ce problème car elles sont bâties sur l'idée du temps réel (ce qui n'était pas le but initial des ordinateurs personnels). Elles sont cependant limitées en terme de performance tout en présentant une complexité additionnelle car l'exécution du clamp dynamique n'est plus directement contrôlée par l'ordinateur mais par la carte.

Au final, les différentes implémentations de clamp dynamique se distinguent selon plusieurs critères qualitatifs : le choix du système d'exploitation, le langage de programmation, le type d'interface avec l'utilisateur (ligne de commande ou interface graphique) ou encore la possibilité d'afficher et d'enregistrer les courants injectés ainsi que les V_m enregistrés. D'autres critères sont plus spécifiques comme le nombre de cellules contrôlables simultanément (chaque cellule requiert classiquement un canal de sortie analogue) et le nombre d'équations différentielles (élément clé pour simuler des modèles à conductances complexes) que le microprocesseur est capable de résoudre à chaque pas de temps (Prinz et al. 2004).

D'une manière générale, nous trouverons d'un côté des implémentations ultra-rapides (> 30 kHz) mais nécessitant des systèmes d'exploitation dédiés ou des cartes DSP discrètes (Raikov et al. 2004)(Kullmann et al. 2004) et d'un autre côté des implémentations flexibles (affichage graphique, enregistrement, langages de programmation usuels) mais légèrement moins performantes (10 à 20 kHz) (Pinto et al. 2001)(Dorval et al. 2001)(Destexhe & Bal 2009).

Les cartes ADC/DAC (conversion analogue-digitale / conversion digitale-analogue) ont souvent un nombre très limité de sorties analogues, mais un grand nombre de sorties digitales. Cela limite le nombre de neurone contrôlable simultanément par une carte unique. Une approche originale (Pinto et al. 2001) repose sur un circuit de démultiplexage, permettant de générer effectivement plusieurs sorties analogiques à partir d'une unique sortie analogue multiplexée. Le circuit de démultiplexage prend en entrée le canal analogique de la carte ainsi

que ses commandes digitales (autant qu'il y aura de cellules à simuler) et produit autant de sorties analogiques qu'il n'y a de commandes digitales. La fréquence des sorties analogiques démultiplexées est divisée par le nombre de signaux multiplexés au total. Ce principe est donc intéressant mais nécessite de forts taux d'acquisition en sortie de la carte (au minimum, 40 kHz pour un canal multiplexant 4 courants d'une fréquence finale de 10 kHz chacun).

Notre implémentation du clamp dynamique à l'UNIC est architecturée autour du simulateur INtime-NEURON développé par Gérard Sadoc, une extension temps réel du simulateur NEURON développé par Hines & Carnevale (Hines & Carnevale 1997) et initialement adapté au temps réel par Gwendal Le Masson. Cette extension temps réel fonctionne de manière transparente sous Windows et combine une interface graphique avancée (visualisation et enregistrement) à des performances élevées (> 30 kHz) grâce au contrôle bas-niveau des interruptions système. L'implémentation peut en outre simuler en temps réel plusieurs dizaines de neurones basés sur des modèles à conductance tout en assurant des taux de rafraichissement élevés via l'utilisation de microprocesseurs récents.

IV.1.3 – Remarques sur le comportement des microélectrodes

La mesure du potentiel membranaire et l'injection d'un courant simultanément via une même microélectrode perturbe les mesures de voltage. La microélectrode ne peut pas être considérée comme un simple fil électrique liant d'un côté une cellule et de l'autre un amplificateur. Il est nécessaire de caractériser son interface ainsi que son circuit équivalent pour corriger les mesures de voltage (R. Purves 1981).

Les microélectrodes sont classiquement constituées d'un fil d'argent recouvert d'une couche d'AgCl baignant dans une solution contenant des ions Cl^-. Le transfert de courant entre l'électrolyte et le fil d'argent se produit via la réaction $AgCl + e^- \rightleftharpoons Ag + Cl^-$. Les interfaces entre le fil et l'électrolyte et entre l'électrolyte et le milieu intracellulaire sont responsables de la formation d'un biais dans dans le potentiel mesuré. Pour des enregistrements courts où il est possible d'assumer des conditions constantes (température, concentration de l'électrolyte, usure du fil d'argent), ce biais se corrige amplement par l'addition d'un offset aux mesures. Les microélectrodes sont résistives : la taille de l'ouverture de l'extrémité de l'électrode affecte le passage des ions. Cette résistance varie de quelques MOhm pour des microélectrodes de type patch à plus de 100 MOhm pour des microélectrodes de type sharp. À cela s'ajoute un effet capacitif : la partie immergée de la microélectrode sépare deux solutions dont les potentiels sont différents, il en résulte une accumulation de charges sur les parois intérieures et extérieures. La capacité des microélectrodes est généralement de quelques pF.

Lorsqu'un courant circule au travers de la microélectrode, il affecte la mesure de potentiel membranaire de deux manières. Le courant produit une chute de potentielle caractérisée par la loi d'Ohm et charge ou décharge (selon le sens du courant) la capacité équivalente de l'électrode ce qui agit comme un filtre passe-bas sur les mesures de potentiel membranaire.

Le clamp dynamique provoque des variations rapides de courant et il devient nécessaire, dans certains cas, de corriger les effets que nous venons de décrire : chaque erreur commise sur la mesure de potentiel risque d'être amplifiée car le courant injecté dépend directement

de la valeur du potentiel membranaire mesuré. Une première stratégie consiste à utiliser des microélectrodes à basse résistance (type patch) pour lesquelles le filtre passe-bas sera fixé à une fréquence suffisamment élevée par rapport à la dynamique des courants injectés (la fréquence de coupure est inversement proportionnelle à la résistance). Dans ce cas de figure, il est possible de corriger la résistance et la capacité de la microélectrode par des techniques classiques de bridge et de neutralisation de capacité. Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser une microélectrode de type patch, une deuxième stratégie revient à utiliser un clamp de courant discontinu : le courant sera injecté en alternance avec les mesures de potentiel à une fréquence faible (< 3-4 kHz). Le défaut de cette méthode est qu'elle ne permet pas d'injecter des courants aux fluctuations rapides. Le temps nécessaire aux mesures de potentiel (temps pendant lequel le courant ne circule plus) est alors compensé par une hausse du courant injecté (l'intégration temporelle du courant injecté est alors équivalente au flux de courant qui aurait été injecté en mode continu) : cette méthode est rendue possible par la capacité élevée des membranes biologiques qui tendent à filtrer les discontinuités rapides au niveau du soma. Enfin, une troisième stratégie repose sur une méthode récente visant à compenser numériquement l'intégralité du circuit équivalent de l'électrode. Cette méthode, l'AEC (compensation active de l'électrode, ou 'active electrode compensation), corrige via un filtre linéaire appliqué sur les mesures de potentiel les effets résistifs et capacitifs des microélectrodes (Brette et al. 2008). La microélectrode est considérée comme un arrangement complexe de résistances et capacités qui peut être caractérisé par un filtre linéaire invariant dans le temps (Brette et al. 2007). La difficulté de cette méthode repose sur l'estimation de ce filtre, une étape nécessitant que la membrane biologique ait une constante de temps différente de celle de la microélectrode. Sans ce critère, la séparation des effets résistifs et capacitifs de la membrane biologique et de la microélectrode n'est plus possible.

IV.2 – Modélisation d'une cellule

La modélisation d'une cellule est une étape importante pour permettre de comprendre l'impact des courants injectés aux neurones via le clamp dynamique.

IV.2.1 – Circuit équivalent d'une cellule

Les cellules sont classiquement modélisées à l'aide de capacités, résistances et générateurs de tension : il s'agit de la théorie des câbles. La bicouche lipidique qui compose la plus grande partie de la membrane d'une cellule isole électriquement le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire. Parce que cette couche est très fine (6-8 nm, (Kandel et al. 2000)), les charges électriques d'un côté de la membrane exercent des forces qui sont ressenties par les charges de l'autre côté de la membrane. La bicouche lipidique est donc assimilée à une capacité C qui accumule une charge totale de même amplitude mais de signe opposé entre chaque côté, créant une différence de potentiel membranaire V_m positive du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire pour un courant sortant (convention récepteur pour la capacité) **(Fig. 1A)**. Les variations du V_m sont alors reliées à la charge ou la décharge de la bicouche lipidique via la relation :

$$I_{bicouche} = C\frac{dV_m}{dt} \quad \textbf{Rel. 2}$$

Plus la membrane d'une cellule sera grande (en terme de surface), plus la capacité *C* sera haute (10 à 20 nF pour des cellules pyramidales). Elle est reliée au taux de variation du V_m : une faible capacité entraînera des variations de V_m plus fortes et inversement. Parce que la résistance du cytoplasme est faible (A Destexhe & D Paré 1999), la redistribution des charges au sein de la membrane peut être considérée comme instantanée ce qui rend la membrane entière isopotentielle. Des déviations à cette hypothèse conduirait à un clamp spatial (c'est-à-dire partiel) où le V_m ne serait pas uniforme sur la membrane.

Des canaux sont également insérés dans la bicouche lipidique. Ils permettent le passage sélectif d'espèces ioniques chargées au travers la bicouche lipidique lorsqu'ils sont activés, ce qui produit un flux de courant (l'activation des canaux, c'est-à-dire leur ouverture, est le plus souvent reliée au potentiel membranaire où à la liaison d'un ligand sur son récepteur). Les ions traversent la membrane dans le sens du gradient électrochimique donné par l'équation de Nernst lorsqu'une seule espèce est transportée ou selon l'équation de Goldman si l'ensemble des canaux est sélectif à plusieurs espèces. Une espèce chargée ne s'équilibrera pas forcément à un V_m de 0 mV : le gradient électrochimique dépend à la fois de la concentration de l'ion transporté, mais aussi des charges totales accumulées de part et d'autre de la membrane produisant le V_m. Des transporteurs permettent également le passage d'ions au travers la membrane. Les transporteurs sont actifs et peuvent déplacer des espèces ioniques à contre-gradient en consommant de l'énergie. Classiquement, l'équation de Nernst est utilisée pour calculer le potentiel d'équilibre E_{rev} de chaque espèce ionique seule, potentiel où le flux sortant est identique au flux entrant, résultant d'un équilibre électrochimique. Tant que ce potentiel d'équilibre ne sera pas atteint, le flux net d'ions pour l'espèce considérée ne sera pas nul. Cela mène à l'idée qu'un canal peut être assimilé à une source tension. De plus, un canal s'oppose au passage du courant en dissipant de l'énergie lorsque des éléments chargés circulent. Un canal peut donc être assimilé à un générateur de tension E_{rev} couplé à une résistance *r* **(Fig. 1B)**. D'après la loi d'Ohm (convention récepteur pour la résistance et convention générateur pour la source tension) :

$$V_m = E_{rev} - rI_{canal}$$
$$I_{canal} = -\frac{1}{r}(V_m - E_{rev})$$
$$I_{canal} = \frac{1}{r}(E_{rev} - V_m)$$
$$I_{canal} = g(E_{rev} - V_m) \quad \textbf{Rel. 3}$$

Le courant I_{canal} exprime le courant entrant dans la cellule. La conductance *g* équivaut à l'inverse de la résistance *r* et représente la facilité avec laquelle les charges se déplacent dans le canal. La différence de potentiel $V_m - E_{rev}$ est encore appelée la 'driving-force' car c'est cette différence qui imposera un flux de courant via le canal pour restaurer l'équilibre electrochimique.

De retour au clamp dynamique, la relation $I_t = G_{t-1}(E_{rev} - Vm_{t-1})$ **(Rel. 1)** approxime le courant entrant dans de la membrane via un canal si l'intervalle de temps de mise à jour est suffisamment petit. À noter que dans le cas du clamp dynamique, la conductance *G* peut

approximer plusieurs canaux simultanément comme nous le verrons plus bas.

L'association de la bicouche lipidique et d'un canal membranaire peut être représentée par le circuit de la **figure 1C**. Par convention, le potentiel extracellulaire est fixé à 0 mV. Pour un V_m ainsi qu'un E_{rev} pris du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire (cas illustré sur la **figure 1**), l'application de la loi des noeuds donne :

$$I_{bicouche} = I_{canal}$$
$$C\frac{dV_m}{dt} = g\left(E_{rev} - V_m\right)$$

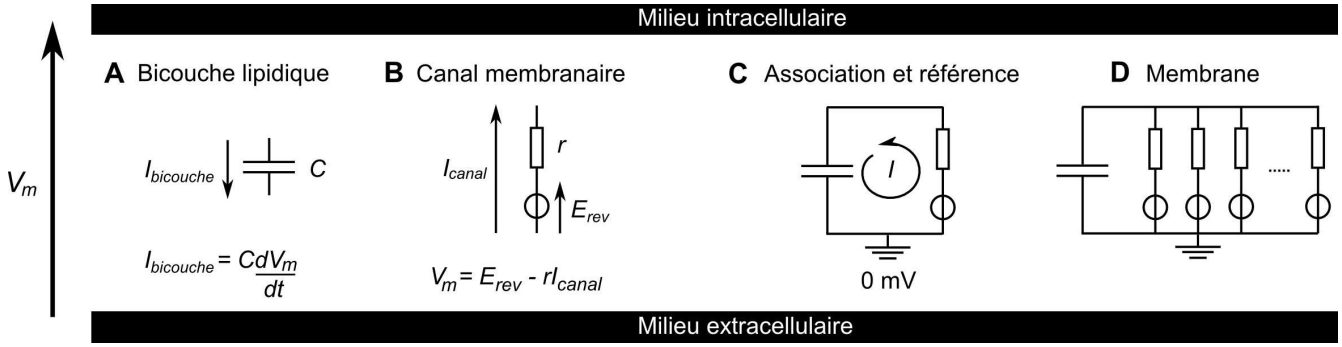
L'adjonction de plusieurs canaux en parallèle avec la bicouche lipidique est représentée sur la **figure 1D**. Dans ce cas-ci, nous avons la relation :

$$C\frac{dV_m}{dt} = g_1\left(E_1 - V_m\right) + g_2\left(E_2 - V_m\right) + \ldots + g_n\left(E_n - V_m\right) \quad \textbf{Rel. 4}$$

Les conductances g_1, g_2, …, g_n sont alors associées à des canaux unitaires où à des ensembles de canaux. Pour regrouper plusieurs canaux unitaires en un seul terme, les canaux unitaires devront être homogènes (ils devront disposer de propriétés identiques comme la dynamique de leur cinétique ou encore leur potentiel de réversion) et le nouveau terme de conductance globale G vaudra la somme des conductances unitaires (g_1, g_2, …, g_n). Par exemple, il sera commun d'utiliser la notation G_{exc} pour représenter l'ensemble des canaux excitateurs caractérisés par un potentiel de réversion E_{exc} d'environ 0 mV (ils miment les récepteurs AMPA). Similairement, la notation G_{inh} représentera l'ensemble des canaux inhibiteurs dont le potentiel de réversion E_{inh} avoisine -75 mV (ils miment les récepteurs $GABA_A$). De même, la résistance passive des cellules sera souvent notée G_{leak} avec un E_{leak} d'environ -80 mV (D Paré et al. 1998) (voir la sous-section II.1.1 pour une description des conductances d'un neurone). Les canaux excitateurs et inhibiteurs ne sont ouverts que lorsque les récepteurs sont activés par leur ligand, ce qui diffère de la résistance passive dont les canaux sont toujours ouverts.

La constante membranaire d'une cellule est définie par $\tau = RC$, avec $R = 1 / G_{leak}$. Il s'agit du temps de relaxation de la membrane, c'est-à-dire le temps pour que le V_m ait progressé d'environ 63% depuis sa valeur initiale jusqu'à sa valeur d'équilibre suite à l'injection d'un courant constant. Cette notion découle de l'étude des circuits électriques composés d'une résistance et d'une capacité en série.

Figure IV-1



Circuit équivalent d'une cellule. A. Une bicouche lipidique est classiquement assimilée à une capacité. **B.** Un canal ionique correspond à l'association en série d'une résistance et d'un générateur de tension. En effet, la différence de concentration de l'espèce ionique considérée entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire génère un potentiel électrochimique déterminé par l'équation de Nernst. **C.** Une approximation du circuit équivalent à une cellule biologique revient à associer en parallèle les éléments en A et B. **D :** Même circuit qu'en C généralisé à plusieurs canaux membranaires. Chaque résistances et générateurs en série peuvent représenter un canal unitaire ou une moyenne d'un ensemble de canaux identiques ou aux propriétés équivalentes.

Il est également possible de représenter l'ensemble des canaux hétérogènes (propriétés différentes) comme une unique source de tension couplée à une résistance :

$$C\frac{dV_m}{dt}=\sum_{i=1}^{n} g_i(E_i-V_m)$$

$$C\frac{dV_m}{dt}=\sum_{i=1}^{n}(g_i E_i)-V_m\sum_{i=1}^{n} g_i$$

$$C\frac{dV_m}{dt}=\sum_{i=1}^{n} g_i\left[\frac{\sum_{i=1}^{n}(g_i E_i)}{\sum_{i=1}^{n} g_i}-V_m\right]$$

Nous posons $G_{total}=\sum_{i=1}^{n} g_i$ et $E_{composite}=\frac{\sum_{i=1}^{n}(g_i E_i)}{\sum_{i=1}^{n} g_i}$, ce qui donne :

$$C\frac{dV_m}{dt}=G_{total}(E_{composite}-V_m) \quad \textbf{Rel. 5}$$

Le potentiel de réversion global est appelé potentiel de réversion composite : il est issu de

la contribution de plusieurs E_{rev} différents. Idéalement, le terme $E_{composite}$ tend vers le potentiel de repos d'un neurone lorsque toutes les conductances sont prises en compte dans le modèle. Des différences entre le potentiel de repos du neurone V_{rest} et $E_{composite}$ subsisteront toujours car le circuit équivalent développé reste une approximation (Bédard & Alain Destexhe 2008). Nous apportons une précision supplémentaire : le terme $E_{composite}$ varie dans le temps car celui-ci dépend du niveau instantané des conductances. En pratique, nous pourrons considérer ce terme constant lorsque les conductances fluctuent rapidement (plus rapidement que la constante membranaire τ) et il faudra le calculer à partir des moyennes temporelles des conductances. Il sera raisonnable de considérer G_{leak} constant car d'après le modèle standard, la conductance de fuite dépend principalement de la surface de la membrane (nombres de canaux) et ne varie donc pas dans le temps.

Dans le cadre d'une modélisation plus complexe d'un neurone (soma, dendrites et axones par exemple), une approximation consiste à créer des circuits équivalents (tel que nous l'avons développé) pour chacun des compartiments et de les relier par des résistances. Cette méthode est notamment utilisée par le simulateur NEURON (Hines & Carnevale 1997) et repose aussi sur la théorie des câbles. Chaque compartiment (soma inclus) est modélisé par un câble de forme cylindrique comprenant une résistance axial, une résistance longitudinale et une capacité. L'interconnexion de ces câbles permet de décrire avec précision l'évolution des courants au sein des compartiments. Dans ce formalisme, les résistances axiales et longitudinales ainsi que les capacités sont exprimées en unité de longueur ou de surface tandis que notre développement plus haut considérait ces paramètres comme absolus pour l'ensemble de la cellule modélisée.

IV.2.2 – Modélisation des entrées synaptiques

À la suite d'un PA pré-synaptique, des neurotransmetteurs sont relargués dans la fente synaptique et se lient à des récepteurs sur la membrane post-synaptique. L'activation des récepteurs conduit à l'ouverture ou à la fermeture de canaux ioniques ce qui crée un déséquilibre dans la dynamique des flux ioniques au travers la membrane. Les concentrations intracellulaires des espèces ioniques sont alors modifiées et cela affecte le V_m du compartiment cellulaire.

Une méthode rigoureuse pour prendre en compte tous ces phénomènes serait de considérer une fente synaptique réaliste, avec des nombres déterminés de neurotransmetteurs et de récepteurs post-synaptiques. Chacun des récepteurs serait alors associé à une probabilité d'être lié avec son ligand et une cinétique d'activation. Cette cinétique renseignerait sur les changements de concentrations ioniques et permettrait de calculer le courant net circulant au travers de la membrane. Ce niveau de détail permet notamment d'inclure des phénomènes précis comme la saturation (A. Destexhe et al. 1994).

Une méthode plus simple consiste à approximer par une fonction mathématique l'évolution de la conductance au cours du temps suite à un PA. Plus simple en terme d'implémentation, mais moins rigoureux en terme de détails biophysiques, un jeu de paramètre suffirait alors à contrôler les aspects principaux de l'évolution temporelle de la conductance comme l'amplitude maximale et la constante de temps. Une fonction qui permet de mimer l'activation post-synaptique des récepteurs excitateurs de type AMPA ou inhibiteurs

de type $GABA_A$ est donnée par (Casti et al. 2008) :

$$G_{syn}(t)=\omega_{syn}\frac{t-t_0}{\tau_{syn}}\exp\left(-\frac{t-t_0-\tau_{syn}}{\tau_{syn}}\right) \quad \textbf{Rel. 6}$$

où ω_{syn} représente l'amplitude maximale de la conductance synaptique, τ_{syn} le temps nécessaire pour atteindre l'amplitude maximale, t_0 le temps du PA et t la variable temporelle. Cette fonction n'est définie que pour $t \geq t_0$. Pour $t < t_0$, G_{syn} vaut 0. La conductance est alors traduite en un courant injecté dans le compartiment post-synaptique (EPSC ou IPSC selon le signe) via la relation :

$$I_{syn}(t)=G_{syn}(t)[E_{syn}-V_m(t)]$$

où E_{syn} représente le potentiel de réversion associé à la synapse. Le courant $I_{syn}(t)$ est positif pour des cations entrants dans le compartiment post-synaptique. Pour les récepteurs de type AMPA et $GABA_A$, les constantes de temps avoisinent respectivement 3 et 10 millisecondes. L'amplitude maximale dépend de la synapse considérée, nous trouverons par exemple approximativement 2-3 nS pour la synapse thalamo-corticale (Bannister et al. 2002), environ 10-15 nS pour la synapse rétino-thalamique (Turner et al. 1994) (type AMPA) ou encore 5 nS pour la synapse reliant les interneurones locaux du LGN aux neurones thalamo-corticaux (Blitz & Regehr 2005) (type $GABA_A$).

Une simplification à l'extrême des entrées synaptiques est basée sur la fonction exponentielle seule :

$$G_{syn}(t)=\omega_{syn}\exp\left(-\frac{t-t_0}{\tau_{syn}}\right) \quad \textbf{Rel. 7}$$

Comme précédemment, cette fonction n'est définie que pour $t \geq t_0$, et pour $t < t_0$, $G_{syn}(t)$ vaut 0. L'inconvénient de cette fonction est la montée instantanée du la conductance à t_0. Cela provoque d'ailleurs de lourds problèmes lors de la dérivation du signal car chaque entrée synaptique rompt la continuité de la conductance, du courant et aussi du V_m.

IV.2.3 – Modification des paramètres des cellules

Certains protocoles expérimentaux nécessitent de multiples enregistrements répétés sur plusieurs neurones. L'analyse de ces enregistrements requiert souvent des populations de neurones homogènes dont les propriétés intrinsèques sont similaires. Malheureusement, cela peut être difficile en raison de la forte diversité des neurones aussi bien en tranche qu'*in vivo*. Nous exposons une méthode qui permet de normaliser certaines propriétés des neurones via le clamp dynamique tout en permettant de stimuler le neurone via des conductances externes qui pourraient mimer un bombardement synaptique ou encore des entrées sensorielles artificielles. Cette méthode s'applique si le neurone est découplé de ses afférences synaptiques. Les paramètres que nous modifions sont la résistance d'entrée (G_{leak}) et son potentiel de réversion associé (E_{leak}) ainsi que la capacité (C) des neurones.

Nous considérons que l'expérimentateur est en mesure de mesurer ces trois paramètres. Dans le cas d'un neurone découplé de ses afférences synaptiques, une approximation de l'évolution de son V_m est donnée par :

$$C\frac{dV_m}{dt}=G_{leak}(E_{leak}-V_m) \quad \textbf{Rel. 8}$$

Supposons que nous souhaitons normaliser les propriétés intrinsèques du neurone, à savoir G_{leak}, E_{leak} et C. Nous choisissons les paramètres apparents G'_{leak}, E'_{leak} *et* C'. Le neurone est stimulé par la conductance totale G_{syn} qui est associée à un potentiel de réversion E_{syn}. G_{syn} peut par exemple être composée de composantes excitatrice et inhibitrice où représenter une synapse simple. Il s'agit de l'ensemble des conductances extrinsèques au neurone apportée via le clamp dynamique. Pour un tel neurone, la nouvelle approximation de l'évolution du V_m serait alors :

$$C'\frac{dV_m}{dt}=G'_{leak}(E'_{leak}-V_m)+G_{syn}(E_{syn}-V_m) \quad \textbf{Rel. 9}$$

Nous souhaitons que les variations du V_m du neurone réel soient identiques à celles qui seraient produites par la relation ci-dessus. Nous allons déterminer le courant I_{inj} qu'il faudra injecter au neurone réel (courant entrant) pour lui conférer des variations de V_m qui reflèteront les propriétés intrinsèques que nous avons fixées :

$$C\frac{dV_m}{dt}=G_{leak}(E_{leak}-V_m)+I_{inj}$$

Pour déterminer le courant I_{inj}, nous devons combiner les relations suivantes :

$$\frac{dV_m}{dt}=\frac{G_{leak}}{C}(E_{leak}-V_m)+\frac{I_{inj}}{C}$$

et

$$\frac{dV_m}{dt}=\frac{G'_{leak}}{C'}(E'_{leak}-V_m)+\frac{G_{syn}}{C'}(E_{syn}-V_m)$$

Ce qui donne :

$$\frac{G_{leak}}{C}(E_{leak}-V_m)+\frac{I_{inj}}{C}=\frac{G'_{leak}}{C'}(E'_{leak}-V_m)+\frac{G_{syn}}{C'}(E_{syn}-V_m)$$
$$\frac{I_{inj}}{C}=\frac{G'_{leak}}{C'}(E'_{leak}-V_m)+\frac{G_{syn}}{C'}(E_{syn}-V_m)+\frac{G_{leak}}{C}(V_m-E_{leak})$$
$$I_{inj}=\frac{C}{C'}G'_{leak}(E'_{leak}-V_m)+\frac{C}{C'}G_{syn}(E_{syn}-V_m)+G_{leak}(V_m-E_{leak})$$

En approximant E_{leak} par le potentiel membranaire de repos (V_{rest}), et en exprimant la résistance initiale du neurone par R, cela donne :

$$I_{inj}=\frac{C}{C'}G'_{leak}(E'_{leak}-V_m)+\frac{C}{C'}G_{syn}(E_{syn}-V_m)+\frac{V_m-V_{rest}}{R} \quad \textbf{Rel. 10}$$

La modification de la capacité totale du neurone revient donc à modifier par le facteur *C / C'* l'ensemble des conductances simulées tandis que la modification du G_{leak} et du E_{leak} est un peu plus complexe. Il faut effectivement simuler la conductance artificielle G'_{leak} tout en ajoutant au courant total injecté via le clamp dynamique le facteur $(V_m - V_{rest}) / R$.

IV.3 – Simulation du bombardement synaptique

Lorsque le nombre d'entrées synaptiques à modéliser devient trop important, il est nécessaire d'approximer l'activité globale par des modèles plus généraux. C'est notamment important en clamp dynamique ou le temps de calcul alloué entre chaque rafraîchissement de la boucle est court où dans des simulations à large échelle incluant des centaines de neurones.

IV.3.1 – Modèle Ornstein-Uhlenbeck

L'activité de fond des neurones néocorticaux dépend de la dynamique de plusieurs milliers d'entrées synaptiques. Cette activité peut être approximée par un modèle de type 'point-conductance' qui capture l'essence des statistiques d'activation des récepteurs synaptiques individuels (A Destexhe et al. 2001). Deux conductances principales sont dérivées de ce modèle, G_{exc} et G_{inh}, qui représentent respectivement les conductances synaptiques excitatrices et inhibitrices totales vues par le soma d'un neurone. L'approximation de ces signaux repose sur une estimation statistique de leur moyenne et de leur niveau de fluctuation. La moyenne est reliée à la quantité de récepteurs synaptiques et le niveau de fluctuation est relié à la corrélation des activations des récepteurs synaptiques. Plus l'activation des récepteurs est proche dans le temps, plus le niveau de fluctuation est important. Au contraire, si l'activation des récepteurs est régulièrement espacée, le niveau de fluctuation est au minimum car le nombre de récepteurs qui s'ouvrent s'équilibre en moyenne avec le nombre de récepteurs qui se ferment à tout moment dans le temps. Les conductances totales G_{exc} et G_{inh} sont alors décrites par :

$$\frac{dG_{exc}}{dt}=-\frac{1}{\tau_{exc}}(G_{exc}-\overline{G_{exc}})+\sqrt{\frac{2\sigma_{exc}^2}{\tau_{exc}}}\zeta_A(t) \quad \textbf{Rel. 11}$$

et

$$\frac{dG_{inh}}{dt}=-\frac{1}{\tau_{inh}}(G_{inh}-\overline{G_{inh}})+\sqrt{\frac{2\sigma_{inh}^2}{\tau_{inh}}}\zeta_B(t) \quad \textbf{Rel. 12}$$

où $\overline{G}_x$ représente la moyenne de la conductance G_x (G_x remplace G_{exc} ou G_{inh}), τ_x est la constante de temps, σ_x^2 est la variance de la conductance G_x et $\xi_A(t)$ et $\xi_B(t)$ sont des bruits gaussiens normés (zéro en moyenne et variance unitaire) indépendants ce qui dissocie complètement l'évolution de la composante excitatrice de la composante inhibitrice. Ce modèle permet donc, à partir d'un minimum d'hypothèse, de recréer une activité synaptique

contextuelle réaliste. Les paramètres (moyenne, variance, et constante de temps) dépendent du type de récepteur modélisé et peuvent être estimés *in vivo*.

Il est possible de forcer des corrélations entre les composantes G_{exc} et G_{inh}. Pour cela, il faut rajouter une troisième source de bruit gaussien normé $\xi_c(t)$ et construire à partir de $\xi_A(t)$, $\xi_B(t)$ et $\xi_c(t)$ deux sources dont la corrélation est contrôlée par le coefficient c :

$$\zeta_{A\,corrélé}(t)=\sqrt{1-c}\,\zeta_A(t)+\sqrt{c}\,\zeta_C(t) \quad \textbf{Rel. 13}$$

et

$$\zeta_{B\,corrélé}(t)=\sqrt{1-c}\,\zeta_B(t)+\sqrt{c}\,\zeta_C(t) \quad \textbf{Rel. 14}$$

Les bruits gaussiens $\xi_{A\,corrélé}(t)$ et $\xi_{B\,corrélé}(t)$ peuvent ensuite être utilisées dans les relations 11 et 12 respectivement. Lorsque le coefficient c vaut 1, alors $\xi_{A\,corrélé}(t)$ et $\xi_{B\,corrélé}(t)$ valent tous les deux ξ_c. Lorsque le coefficient c vaut 0, alors $\xi_{A\,corrélé}(t)$ vaut $\xi_A(t)$ et $\xi_{B\,corrélé}(t)$ vaut $\xi_B(t)$. La moyenne des bruits gaussiens étant zéro, toute combinaison linéaire de plusieurs bruits gaussiens sera nécessairement zéro. La racine carré permet de conserver la variance unitaire :

$$\begin{gathered}
var[\zeta_Z(t)]=var[\sqrt{1-c}\,\zeta_X(t)+\sqrt{c}\,\zeta_Y(t)]\\
var[\zeta_Z(t)]=\sqrt{1-c}^2\,var[\zeta_X(t)]+\sqrt{c}^2\,var[\zeta_Y(t)]\\
var[\zeta_Z(t)]=(1-c)\,var[\zeta_X(t)]+c\,var[\zeta_Y(t)]\\
var[\zeta_Z(t)]=1-c+c=1 \quad \textbf{Rel. 15}
\end{gathered}$$

Ces corrélations ne sont néanmoins pas suffisantes pour reproduire les observations de (Okun & Lampl 2008), qui indiquent en plus un déphasage entre l'excitation et l'inhibition. Pour inclure un déphasage δ donnant une avance à la composante excitatrice, il faut utiliser :

$$\zeta_{A\,corrélé}(t)=\sqrt{1-c}\,\zeta_A(t)+\sqrt{c}\,\zeta_C(t)$$

et

$$\zeta_{B\,corrélé}(t)=\sqrt{1-c}\,\zeta_B(t)+\sqrt{c}\,\zeta_C(t-\delta) \quad \textbf{Rel. 16}$$

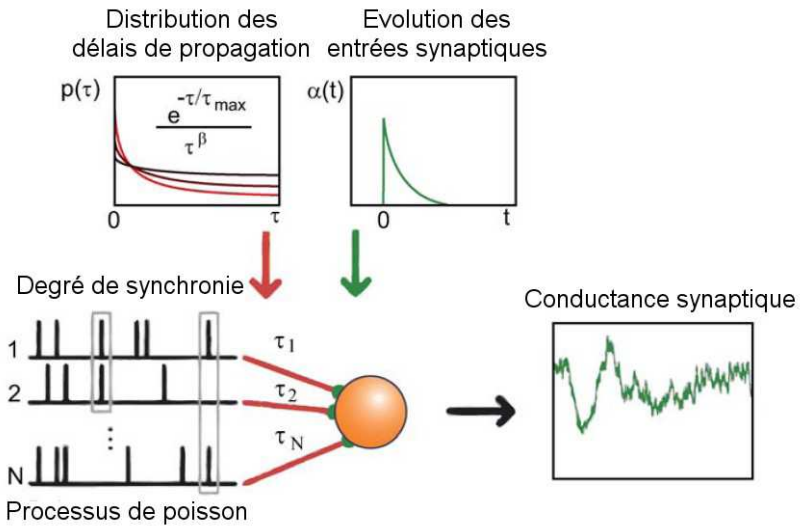
En pratique, l'implémentation de cette méthode permet de générer tous les niveaux de corrélation intermédiaire entre G_{exc} et G_{inh} en tirant seulement trois nombres aléatoires indépendants à chaque rafraichissement de la boucle de clamp dynamique. Pour inclure des déphasages, il est nécessaire de conserver dans la mémoire du programme l'historique des nombres aléatoires tirés aux pas de temps précédents pour le bruit gaussien $\xi_C(t)$. Pour un pas de temps Δ, la taille de l'historique (en nombre de valeurs conservées dans la mémoire) devra être de δ / Δ au minimum.

IV.3.2 – Générateur de synchronie

Un modèle plus lourd mais plus réaliste repose sur l'implémentation d'un générateur de synchronie neuronale **(Figure 2)**. Le modèle permet de simuler N entrées synaptiques (excitatrices ou inhibitrices) dont l'activation dépend d'un processus de poisson de fréquence fixée et paramétrable. Une fois activée, les entrées synaptiques sont soumises à un délai de

propagation représentant un délai structural (propagation le long d'un axone par exemple) ou fonctionnel (délai d'intégration du signal par le réseau avant qu'il ne parvienne au compartiment post-synaptique). Lorsque le délai est écoulé pour une entrée synaptique, la conductance est vue par le soma et est approximée par la fonction exponentielle seule développée précédemment **(Rel. 7)**. Un second processus de poisson permet d'activer aléatoirement (fréquence moyenne paramétrable) des synchronies qui sont définies par l'activation synchrone d'une fraction des *N* entrées synaptiques. Les synchronies se traduisent par des élévations brusques de la conductance totale vue par le soma.

Figure IV-2



Générateur de synchronie. Encadré en haut à gauche : différents exemples de distribution des délais axonaux selon le coefficient *β*. Chaque synapse dispose d'un délai unique qui peut être fixé ou retiré à chaque activation. **Encadré en haut à droite :** décours temporel de chacune des entrées synaptiques une fois le délai de propagation écoulé. **Encadré en bas à droite :** conductance totale résultante (somme de des conductances synaptiques unitaires). Ce schéma n'illustre qu'une seule conductance totale et il est possible de séparer les populations excitatrices et inhibitrices en deux traces distinctes G_{exc} et G_{inh}. Voir te texte pour plus de détails. Adapté de (El Boustani et al. 2009).

Lorsque les synchronies ne sont pas activées, ce modèle revient au bombardement Ornstein-Uhlenbeck. Lorsque les synchronies sont activées, le modèle prend en compte des corrélations temporelles qui ne pourraient être reproduites par le bombardement Ornstein-Uhlenbeck. Les synchronies, couplées aux délais de propagation dont la distribution est donnée par une loi de puissance, peuvent notamment reproduire la dynamique des fluctuations des neurones du cortex visuel primaire selon différentes stimulations visuelles (El Boustani et al. 2009).

À l'instar de la constante de temps du bombardement Ornstein-Uhlenbeck, la distribution

des délais de propagation affecte les caractéristiques spectrales de la conductance synaptique globale. Une fois cette conductance traduite en courant puis injectée dans un neurone via le clamp dynamique, la distribution des délais de propagation affecte également les caractéristiques spectrales du V_m. Le générateur de synchronie permet donc de forcer différentes structures temporelles sur le V_m, notamment le coefficient de la pente de son spectre de densité.

Il est également possible d'introduire des corrélations entre les composantes G_{exc} et G_{inh} de ce modèle, comme nous l'avons montré pour le bombardement Ornstein-Uhlenbeck.

IV.3.3 – Niveau des conductances

Lors de l'injection d'un bombardement synaptique visant à recréer un contexte synaptique au neurone, nous aurons souvent deux composantes indépendantes G_{exc} et G_{inh} pour une conductance totale injectée $G_{syn} = G_{inh} + G_{inh}$. Il est indispensable de contrôler le niveau de la conductance totale G_{syn} injectée via le clamp dynamique. Ce niveau total détermine la facilité avec laquelle les conductances influencent le neurone. Le niveau total de conductance est souvent normalisé par rapport au G_{leak} de la cellule : le ratio G_{syn} / G_{leak} présente l'avantage d'être directement relié à l'amplitude effective des variations du V_m.

Nous posons $\alpha = \overline{G_{syn}} / \overline{G_{leak}}$ et $\beta = \overline{G_{exc}} / \overline{G_{inh}}$ (balance excitation / inhibition). Pour les neurones corticaux, les coefficients α et β ont tous les deux des valeurs rapportées entre 1 et 3 (valeurs approximatives, voir la sous-section II.2.2 pour une littérature approfondie). Ainsi, pour mimer un contexte synaptique, les conductances injectées doivent non seulement posséder des caractéristiques statistiques particulières, mais aussi obéir à des contraintes posées sur les moyennes $\overline{G_{exc}}$ et $\overline{G_{inh}}$. À partir des coefficients α et β connus qui détermineront le type de contexte synaptique, il est facile de déterminer les paramètres du bombardement Ornstein-Uhlenbeck ou encore du générateur de synchronie qui permettront d'obtenir des conductances globales excitatrices et inhibitrices d'une moyenne fixée. Pour cela, il est suffisant de résoudre le système d'équations

$$\alpha = \overline{G_{syn}} / \overline{G_{leak}} \quad \textbf{Rel. 17}$$
$$\beta = \overline{G_{exc}} / \overline{G_{inh}} \quad \textbf{Rel. 18}$$

et d'introduire les moyennes obtenues dans les relations 11 et 12 pour le modèle Ornstein-Uhlenbeck ou d'ajuster le poids et/ou le nombre d'entrées synaptiques excitatrices et inhibitrices dans le générateur de synchronie (c'est-à-dire le total N).

Si cette approche est suffisante pour recréer un contexte synaptique rigoureusement contrôlé, elle n'est cependant pas toujours adaptée dans certains types d'expériences où le V_m du neurone doit être maintenu dans une gamme de valeur prédéterminée : l'approche que nous venons de voir ne contrôle par le V_m et celui-ci tend vers une valeur qui dépend des coefficients α et β.

Pour pouvoir contrôler le V_m moyen d'un neurone lors de l'injection d'un bombardement synaptique, deux méthodes sont possibles. La première consiste à injecter un courant

constant supplémentaire via le clamp dynamique visant à hyperpolariser ou dépolariser le neurone (ce courant constant s'ajoutera au courant produit par les conductances artificielles). La deuxième approche consiste à fixer α et de laisser β libre ou inversement, de fixer β et de laisser α libre et d'utiliser l'expression du potentiel composite d'un neurone. Dans le cas d'un neurone découplé de ses afférences synaptiques et soumis à un bombardement synaptique G_{exc} et G_{inh}, le potentiel composite du neurone (potentiel vers lequel le V_m va tendre suite à l'effet des conductances) est estimé par :

$$E_{composite} = \frac{\overline{G_{leak}} E_{leak} + \overline{G_{exc}} E_{exc} + \overline{G_{inh}} E_{inh}}{\overline{G_{leak}} + \overline{G_{exc}} + \overline{G_{inh}}} \quad \textbf{Rel. 19}$$

Nous insistons sur le fait que le terme $E_{composite}$ est exprimé à partir des moyennes $\overline{G}_{exc}$ et $\overline{G}_{inh}$. En combinant cette relation avec la relation 17 ou la relation 18, il devient possible de définir un bombardement synaptique qui clampera le V_m d'un neurone vers une valeur moyenne déterminée tout en contrôlant soit le niveau de conductance total (α), soit la proportion de l'excitation par rapport à l'inhibition (β). Ces développements sont explicités dans l'annexe B.

IV.3.4 – Extraction des conductances

L'extraction des conductances synaptiques auxquelles un neurone est soumis dans son contexte original (*in vivo* notamment) représente le problème inverse à l'injection des conductances synaptiques. Bien que le clamp dynamique ne soit pas indispensable pour extraire des conductances (clamp en voltage ou courant suffisants), nous traitons tout de même ce sujet dans ce chapitre car il permettra notamment à un expérimentateur d'extraire les statistiques des bombardements synaptiques. Ces statistiques sont utiles pour l'étude de la dynamique neuronale et peuvent conduire au développement de nouveaux modèles de bombardement synaptique qui mimeront des contextes synaptiques plus précis et mieux adaptés à chaque type d'étude.

Une méthode pour extraire les conductances synaptiques repose sur des enregistrements successifs en clamp de voltage à différents potentiels (Borg-Graham et al. 1998)(Cyril Monier et al. 2003).

En clamp de voltage, le V_m ne varie pas et nous enregistrons le courant qu'il a fallu injecter au neurone pour maintenir le potentiel constant. Nous avons donc :

$$C\frac{dV_m}{dt} = G_{total}\left(E_{composite} - V_m\right) + I_{inj} = 0 \quad \textbf{Rel. 20}$$

Pour n présentations de la même stimulation à différents V_m, nous pouvons construire le système suivant :

$$\begin{gathered} G_{total}\left(E_{composite} - V_m^1\right) + I_{inj}^1 = 0 \\ G_{total}\left(E_{composite} - V_m^2\right) + I_{inj}^2 = 0 \\ \ldots \end{gathered}$$

$$G_{total}\left(E_{composite}-V_m^n\right)+I_{inj}^n=0$$

Une première approche de l'extraction des conductances repose sur la résolution d'un système d'équations similaire. Si nous souhaitons décomposer la conductance totale G_{total} en trois composantes G_{exc}, G_{inh} et G_{leak}, il faudra au minimum trois enregistrements à trois potentiels différents au minimum pour évaluer chacune de ces composantes, en assumant des valeurs prédéfinies pour E_{exc}, E_{inh} et E_{leak}.

Une seconde approche empirique revient à tracer des courbes *I/V* (courant-voltage) en absence (repos) et présence de stimulation. L'estimation de la pente par régression linéaire de la courbe *I/V* au repos permet d'extraire une conductance globale correspondant à l'état de repos. Cette conductance globale est arbitrairement décomposée en une conductance G_{leak} ainsi qu'une conductance G_{rest} qui correspond à la composante de fond du bombardement synaptique. Pour cette décomposition, la méthode assume que G_{leak} ne varie pas (E_{leak} est fixé) et que les fluctuations à l'état de repos sont dues à la composante G_{rest}. *In vitro*, la composante G_{rest} est assumée nulle (très faibles fluctuations). Pendant la stimulation, une régression linéaire sur chaque courbe *I/V* (il n'existe qu'une courbe *I/V* pour l'état de repos mais plusieurs courbes *I/V* pour la stimulation ce qui permet de suivre la dynamique de la réponse) permettra de déterminer la conductance globale sous stimulation. Cette dernière conductance se décompose elle-même en une composante G_{rest}, une composante G_{leak} et une composante G_{stim}. Les deux premières composantes sont connues (via la conductance globale de repos) et soustraites ce qui permet d'isoler la composante G_{stim} et son potentiel de réversion E_{stim}.

L'extraction des composantes individuelles du bombardement synaptique (G_{exc} et G_{inh}) est encore une fois arbitraire et nécessite de fixer les potentiels de réversion E_{exc} et E_{inh} :

- Si $E_{stim} > E_{exc}$, alors $G_{stim} = G_{exc}$.
- Si $E_{inh} < E_{stim} < E_{exc}$, alors $G_{stim} = G_{exc} + G_{inh}$.
- Si $E_{inh} < E_{stim}$, alors $G_{stim} = G_{inh}$.

Les différences entre les approches d'extraction des conductances basées sur des enregistrements multiples sont modérées et il est convenable d'utiliser la méthode la plus simple (seconde approche) (C Monier et al. 2008). Néanmoins, il reste nécessaire d'effectuer plusieurs passes (plusieurs enregistrements pour un même stimulus) et une méthode permettant l'extraction en une passe sera développée dans le sixième chapitre.

Une autre méthode développée récemment permet d'estimer les conductances des fluctuations du V_m en une seule passe (Pospischil et al. 2009). Cette méthode se base sur une estimation du maximum de vraisemblance des valeurs de conductance. Le défaut de cette méthode est qu'elle ne permet pas d'estimer les conductances à tout instant mais seulement les statistiques des conductances excitatrices et inhibitrices (moyennes et variances). Un autre défaut est qu'il est nécessaire d'avoir des enregistrements stationnaires de longue durée pour accumuler suffisamment de données statistiques.

Chapitre V – Modulation de la loi de puissance reflétant l'état du réseau dans des neurones corticaux visuels

Ce chapitre porte sur l'article '**Network-state modulation of power-law frequency-scaling in visual cortical neurons**' publié dans PLoS Computational Biology en 2009. Une introduction, un bref rappel des résultats principaux ainsi qu'une conclusion présenteront cet article.

Auteurs : Sami El Boustani, Olivier Marre, Sébastien Béhuret, Pierre Baudot, Pierre Yger, Thierry Bal, Alain Destexhe, Yves Fregnac

Note : les figures référencées dans ce chapitre sont celles de l'article original.

Contribution : ce travail s'articule en trois parties distinctes. Une première partie expérimentale (*in vivo*) a reposé sur la description des variations du coefficient fractal des densités spectrales de puissance des voltages membranaires des neurones du cortex visuel primaire du chat anesthésié et paralysé (Olivier Marre, Pierre Baudot et Yves Frégnac). Une seconde partie théorique (*in computo*) s'est basée sur l'étude des variations de ce coefficient fractal. Un modèle de bombardement synaptique explicitant les variations du coefficient fractal par la structure des corrélations présynaptiques a été développé. Ce modèle a servi de base pour une phase exploratoire menée sur des neurones artificiels (Olivier Marre, Sami El Boustani, Sébastien Béhuret et Alain Destexhe). Enfin une troisième et dernière partie expérimentale (*in vitro*) a permis de tester le modèle développé en seconde partie sur des neurones biologiques via l'injection de conductances en clamp dynamique. Cette partie a notamment permis de confirmer les hypothèses de travail en éliminant la contribution des propriétés intrinsèques aux variations du coefficient fractal (Sébastien Béhuret et Thierry Bal). Je regrette que la contribution indiquée sur l'article publié soit erronée : elle ne mentionne pas ma contribution aux développements théoriques. Pourtant, j'ai longuement participé aux développements initiaux du modèle de bombardement de l'activité présynaptique. Au cours de cette étude, j'ai notamment :

- implémenté une population inhibitrice au modèle de bombardement synaptique initial, avec un contrôle de la synchronie indépendant entre les populations inhibitrices et excitatrices,
- implémenté le mécanisme d'inter-corrélation entre les populations excitatrice et inhibitrice, ce qui comporte un paramètre de corrélation entre les synchronies excitatrices et inhibitrices mais aussi entre les entrées excitatrices et inhibitrices hors synchronies (c'est-à-dire deux paramètres de corrélation distincts) ainsi que deux

paramètres de phase décrivant pour ces deux types de corrélation le pic temporel de ces corrélations (la figure 6 de l'article dépend entièrement de ces algorithmes pour des explorations *in computo*),

- ajouté de nombreux mécanismes de normalisation à ce modèle d'activité présynaptique, permettant de décrire des événements de synchronie via de nombreux paramètres (ces normalisations ont facilité la phase exploratoire *in computo* et rendu possible l'interconnexion des résultats obtenus lors de cette phase avec les tests menés *in vitro*),
- ajouté tous les mécanismes de normalisation relatifs aux niveaux des conductances ce qui était primordial pour fixer une base paramétrique pour les phases exploratoires *in computo* et *in vitro* afin d'injecter des conductances qui soient réalistes par rapport aux propriétés intrinsèques des cellules artificielles et biologiques (de plus, cette base paramétrique a permis d'isoler les variations du coefficient fractal en écartant certains facteurs comme le niveau global des conductances injectées) ; mes mécanismes de normalisation se basaient sur une description analytique des conductances totales générées par le modèle de bombardement synaptique (intégrale temporelle des conductances générées),
- participé à l'ensemble des discussions sur les avancées théoriques et expérimentales,
- conçu l'ensemble des protocoles expérimentaux *in vitro*,
- mené l'ensemble des expériences *in vitro*,
- en dernier lieu, un effort important de cette étude s'est basé sur la détermination des régions de fréquences exploitables par notre setup expérimental ; il s'agit d'un aspect technique fondamental qui ne figure nullement sur l'article mais sans lequel nous n'aurions pas pu mettre au point les expériences *in vitro*.

V.1 – Introduction

Ce travail repose sur l'exploration des coefficients des lois de puissance mesurés à partir des densités spectrales de puissance (PSD, ou 'power spectral density') des voltages membranaires des neurones du cortex visuel primaire. Les lois de puissance sont représentées par des droites en représentation log-log (fonctions de la forme $1 / f^{\alpha}$) et caractérisent une invariance d'échelle (voir notamment les travaux pionniers de (Bak et al. 1987) sur l'émergence des lois de puissance par un automate cellulaire simple). La mesure des coefficients des lois de puissance (coefficient α, encore appelé coefficient fractal) est très répandue dans le domaine des neurosciences bien que l'origine même de ces lois soit controversée. Elles pourraient être reliées aux avalanches (voir la sous-section II.3.3), à la structure du bombardement synaptique (Alain Destexhe et al. 2003)(Michael Rudolph et al. 2005), aux caractéristiques biophysiques du milieu extracellulaire et des membranes biologiques (Bédard & Alain Destexhe 2008) ou encore des canaux qui les constituent (Diba et al. 2004)(Jacobson et al. 2005)(Yaron-Jakoubovitch et al. 2008). Nous montrons que l''activité sous-liminaire (c'est-à-dire les fluctuations du V_m sans PAs) des neurones corticaux de V1 enregistrés chez le chat anesthésié et paralysé exhibent un comportement en loi de puissance dans le domaine fréquentiel, caractérisé aux hautes fréquences par un exposent fractal fractionnaire. Cet exposant n'est pas constant et dépend des statistiques des stimulations visuelles présentées à l'animal.

Pour comprendre les variations de cet exposant, nous avons exploré la structure du bombardement synaptique comme origine de ces lois de puissance dans l'activité des neurones corticaux. Pour cela, nous avons développé un modèle théorique recréant un bombardement synaptique aux statistiques rigoureusement contrôlées. Nous avons découvert que les variations du coefficient fractal des fluctuations de V_m sont liées à certaines statistiques du bombardement synaptique reçu par les neurones. Notamment, le niveau de corrélation des entrées présynaptiques qui forment le bombardement synaptique contrôle ce coefficient.

Afin de vérifier cela, de nombreux contrôles théoriques (*in computo*) et biologiques (*in vitro*) ont été menés ce qui nous a permis d'exclure l'influence des propriétés intrinsèques des membranes biologiques sur les variations du coefficient fractal. Au final, le coefficient fractal mesuré à l'échelle des neurones individuels renseignerait sur la nature de la dynamique fonctionnelle des réseaux corticaux.

V.2 – Principaux résultats

Plusieurs stimulations aux statistiques de plus en plus riches ont été présentées à des chats anesthésiés et paralysés. Il s'agit de réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement avec et sans simulation du mouvement des yeux, de bruits denses artificiels et d'images naturelles avec simulation du mouvement des yeux **(Fig. 1)**. Au sein d'un même neurone, le coefficient fractal obtenu avec des images naturelles et des bruits denses artificiels est significativement et systématiquement (vérifié à l'échelle de la population) inférieur à celui obtenu pour les réseaux sinusoïdaux de luminance. Au contraire, le coefficient fractal obtenu avec des images naturelles est similaire à celui mesuré en absence de stimulation pour de l'activité spontanée **(Fig. 2)**.

Nous avons exploré l'origine des changements des coefficients fractals observés *in vivo* via un premier modèle de connectivité thalamo-corticale simplifiée. Ce modèle est constitué de deux couches : une couche thalamique projetant vers une couche corticale. Les projections suivent la rétinotopie du système visuel et il existe des connexions horizontales dans la couche corticale. Nous montrons que la modulation de l'exposant fractal du V_m et des conductances des neurones corticaux (ces conductances résultent des entrées thalamiques et des connexions corticales horizontales) est reliée au niveau de synchronisation des entrées thalamiques, ce qui correspond à la structure temporelle des corrélations des entrées thalamiques. Une augmentation de la synchronisation thalamique augmente l'exposant fractal. La synchronisation thalamique modifie simultanément la force de la corrélation de l'activité corticale ainsi que son étendue spatiale. Pour séparer ces effets sur les modulations du coefficient fractal, nous avons varié la divergence thalamo-corticale (ce qui affecte les corrélations spatiales dans la couche corticale) et cela n'a pas modifié le coefficient fractal dans la couche corticale **(Fig. 3)**.

Bien que ce modèle nous donne une explication plausible de l'origine des variations du coefficient fractal (via des changements de corrélation dans la couche corticale), il n'est pas exclu que ces variations soient causées par des non-linéarités qui proviendraient des caractéristiques physiques des neurones comme le comportement des canaux ou l'intégration synaptique. Pour distinguer l'influence de ces paramètres, nous avons développé

un modèle de bombardement synaptique contrôlant finement la structure des corrélations imposées sur les entrées présynaptiques d'un neurone **(Fig. 4)** : il s'agit du générateur de synchronie présenté dans la sous-section IV.3.2. Nous avons utilisé ce modèle de bombardement synaptique dans des neurones artificiels et dans des neurones biologiques *in vitro* afin d'explorer plus finement les variations du coefficient fractal. Le générateur de synchronie permet notamment de contrôler la distribution des délais axonaux. Pour reproduire des lois de puissance dans l'activé neuronale, nous avons choisi une distribution des délais axonaux elle-même en loi de puissance. Nous avons vérifié dans des neurones I&F que le coefficient fractal des délais axonaux est linéairement relié au coefficient fractal des V_m et des conductances des neurones. Cette relation linéaire est vérifiée dans le domaine fréquentiel pour des hautes fréquences lorsque la synchronisation des entrées synaptiques dépasse un seuil suffisant **(Fig. 5)**. Cette relation est toujours valide lorsqu'une population inhibitrice s'ajoute aux entrées excitatrices précédemment simulées **(Fig. 6)**.

Les travaux précédents sur les lois de puissance étaient surtout reliés à l'activité des PAs des neurones via des enregistrements extracellulaires afin de déterminer la corrélation entre les PAs à l'échelle d'une même cellule (Teich et al. 1997) ou encore reliés à la dynamique des avalanches (Plenz & Thiagarajan 2007). Dans cette étude, les enregistrements intracellulaires apportent une plus grande précision et cela nous a permis de comparer les coefficients fractals des lois de puissance de l'activité des PAs et des fluctuations sous-liminaire du V_m. Aucune relation n'a pu être tirée entre ces deux types de coefficients fractals. Le coefficient fractal de l'activité des PAs est modulé par un grand nombre de facteurs ce qui fait de lui un mauvais indicateur de l'invariance d'échelle **(Fig. 7)**.

D'autres contrôles dans des neurones artificiels de type I&F basés sur des conductances détaillées ou dans des neurones artificiels *in vitro* montrent que l'exposant fractal du V_m ne dépend pas du taux de décharge, de la fréquence des entrées synaptiques ou encore du niveau moyen du V_m. Ce dernier aspect est particulièrement important puisqu'il permet d'exclure l'influence potentielle des canaux dépendant du voltage par l'exploration de plusieurs niveaux de polarisation membranaire **(Fig. 8)**.

V.3 – Discussion

Les résultats obtenus nous ont permis de mettre en lumière l'origine des variations du coefficient fractal du V_m des neurones *in vivo* : ils reflètent des changements de corrélation dans l'activité présynaptique, eux-même dépendant des stimulations visuelles et du niveau de corrélation qu'elles imposent dans les réseaux corticaux. Nous n'évoquons cependant pas l'origine de la valeur absolue de ces exposants fractals. Elle dépend de nombreux processus et notamment des propriétés intrinsèques des neurones. Pour cette raison, les coefficients fractals reflètent les différences entre les dynamiques évoquées par plusieurs stimuli et non une signature unique de l'activité corticale. Néanmoins, ce modèle permet de révéler des informations sur l'état fonctionnel des réseaux corticaux qui n'étaient auparavant pas accessibles via des analyses conventionnelles.

L'invariance du coefficient fractal obtenue sur des cellules corticales enregistrées *in vitro* pour des taux de décharge présynaptique variables ainsi que des niveaux moyeux de V_m différents a permis d'écarter l'influence des propriétés intrinsèques sur ce coefficient fractal.

Ces résultats ne sont pas directement applicables à la dynamique des avalanches. Nous avons calculé des coefficients fractals dans le domaine fréquentiel, ce qui diffère des coefficients fractals des distributions de la taille des événements des avalanches. De plus, nous avons montré que le coefficient fractal de l'activité des PAs souvent mesuré dans les études d'avalanche n'est pas un bon indicateur de la corrélation neuronale.

Les coefficients fractals obtenus pour des images naturelles et le bruit dense sont inférieurs aux autres type de stimulation dont les statistiques sont moins riches (réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement). D'après notre modèle (générateur de synchronie), une baisse de ce coefficient correspond à une décorrélation de l'activité neuronale. Ce résultat est cohérent avec la théorie de la décorrélation (Atick 2011) qui prédit des réponses décorrélées pour un traitement optimal de l'information sensorielle, un résultat confirmé expérimentalement dans une autre étude (Vinje & Gallant 2000) (voir aussi la sous-section III.3.3).

En revanche, la similarité des coefficients fractals pour des images naturelles et des bruits denses peut s'expliquer par le fait que ces deux types de stimuli sont déjà très fortement décorrélés ce qui les rendraient faiblement différentiables par la mesure de l'exposant fractal. Nous avions montré que l'exposant fractal est invariant de la structure spatiale des corrélations et il est possible que ces deux stimuli engendrent des corrélations spatiales différentes mais des corrélations temporelles similaires, une hypothèse supportée par une étude (Fiser et al. 2004) montrant que la structure temporelle des corrélations de l'activité MUA est similaire pour des stimulations d'images naturelles, des bruits denses et pour l'activité spontanée.

Enfin, l'activité spontanée présente des coefficients fractals similaires à ceux des images naturelles, indiquant que l'activité spontanée et les réponses aux images naturelles dans V1 partageraient une certaine forme d'activité qui serait principalement décorrélée.

En résumé, nous avons montré que les coefficients fractals mesurés sur l'activité sous-liminaire des neurones varient en fonction des contextes visuels pour une même cellule. Nos modèles attribuent ces changements au niveau de corrélation de l'activité neuronale qui résulte de la connectivité fonctionnelle des réseaux corticaux.

Chapitre VI – Méthode de sur-échantillonnage pour extraire les conductances excitatrices et inhibitrices d'enregistrements de potentiel membranaire unitaires

Ce chapitre porte sur l'article '**Oversampling method to extract excitatory and inhibitory conductances from single-trial membrane potential recordings**' accepté pour publication dans Journal of Neuroscience Methods en 2011 (article sous presse). Une introduction, un aperçu de la méthode, un bref rappel des résultats principaux ainsi qu'une conclusion présenteront cet article.

Auteurs : Claude Bédard, Sébastien Béhuret, Charlotte Deleuze, Thierry Bal, Alain Destexhe

Note : sauf mention contraire, les figures, relations et annexes référencées dans ce chapitre sont celles de l'article original.

Contribution : le formalisme mathématique de cette étude repose en grande partie sur des développements menés par Claude Bédard et Alain Destexhe. La phase exploratoire sur des cellules artificielles et sur des cellules biologiques *in vitro* a été menée par Sébastien Béhuret, Charlotte Deleuze et Thierry Bal. Au cours de cette étude, j'ai notamment :

- développé les protocoles expérimentaux,
- conçu un modèle d'activité simple qui a été utilisé pour tester la méthode d'extraction sur des cellules artificielles (capacité et résistance reliées à un amplificateur) et biologiques (*in vitro*),
- participé aux expériences *in vitro* ainsi qu'à de nombreuses discussions avec Claude Bédard concernant les avancées du formalisme mathématique.

VI.1 – Introduction

Cet article traite d'une méthode mathématique qui permet d'extraire la dynamique des conductances synaptiques d'un neurone à partir d'enregistrements intracellulaires unitaires, c'est-à-dire en un seul essai. Les méthodes précédentes d'extraction des conductances (voir la sous-section IV.3.4) permettaient au mieux d'extraire les statistiques globales des conductances (Pospischil et al. 2009) ou des conductances moyennées sur plusieurs répétitions d'un même stimulus (C Monier et al. 2008), perdant ainsi l'aspect dynamique des conductances propre à chacune des répétitions.

Le formalisme mathématique de cette méthode (développé par Claude Bédard, premier auteur), objet principal de cet article, remédie à ces inconvénients via une technique de sur-échantillonnage et propose une solution unique à la dynamique des conductances $G_{exc}(t)$ et

$G_{inh}(t)$ ainsi que la possibilité d'extraire ces deux signaux à partir d'enregistrements de V_m unitaires sous-liminaires (c'est-à-dire sans PAs).

Nous présenterons la méthode succinctement puis montrerons des exemples d'application *in computo* et *in vitro* via le clamp dynamique.

VI.2 – Aperçu de la méthode

Le formalisme mathématique se base sur le circuit équivalent d'une cellule que nous avons développé dans la sous-section IV.2.1 **(Fig 1)** caractérisé par la relation 1, strictement équivalente à la relation 5 du chapitre IV. Elle décrit les fluctuations sous-liminaires du potentiel membranaire :

$$C\dot{V} = g_{eq}(t)\left(E_{eq}(t) - V\right)$$

Cette relation peut aussi s'écrire sous une forme plus générale (relation 2) qui permet notamment d'adapter le problème à un nombre arbitraire de conductances :

$$\dot{V} = g_{\alpha}(t)V + g_{\beta}(t)$$

Avec $g_{\alpha}(t)$ et $g_{\beta}(t)$ les termes de 'préconductance'. Une nouveauté cruciale sur laquelle repose la méthode est l'introduction du concept de préconductance. Les préconductances permettent de caractériser les fluctuations du V_m d'une cellule en seulement deux termes quelque soit le nombre de conductances. Les termes $g_{\alpha}(t)$ et $g_{\beta}(t)$ sont similaires aux termes G_{total} et $E_{composite}$ développés dans la relation 5 du chapitre IV. Sous sa forme discrète, la relation 2 s'écrit (relation 5) :

$$\frac{1}{\Delta t}\left[V_{j+1} - V_j\right] = g_{\alpha,j}V_j + g_{\beta,j}$$

Dans le cas où nous souhaiterions extraire les conductances $G_{exc}(t)$ et $G_{inh}(t)$, il existe un changement de variable biunivoque permettant de les obtenir à partir des préconductances $g_{\alpha}(t)$ et $g_{\beta}(t)$ (relation 4).

Lorsque nous enregistrons un neurone, nous avons la connaissance de son potentiel membranaire à différents intervalles de temps constants Δt : $V_0, V_1, \ldots, V_{N-1}$. Chacun des V_j est alors associé aux inconnues $g_{\alpha,j}$ et $g_{\beta,j}$ ce qui constitue un problème de N équations à $2N$ inconnues pour lequel il n'existe pas de solutions générales. Le premier point pivot de cette méthode est l'idée du sur-échantillonnage. Si nous enregistrons le potentiel membranaire à une fréquence F mais que les conductances ne varient qu'à la fréquence $F/2$, nous pouvons considérer les préconductances $g_{\alpha,j}$ et $g_{\beta,j}$ constantes sur V_j et V_{j+1}. Nous pourrions alors écrire (relations 7 puis 6 dans l'ordre) :

$$\frac{1}{\Delta t}\left[V_{2k+1} - V_{2k}\right] = g_{\alpha,2k}V_{2k} + g_{\beta,2k}$$

et

$$\frac{1}{\Delta t}[V_{2k+2}-V_{2k+1}]=g_{\alpha,2k}V_{2k+1}+g_{\beta,2k}$$

sachant $g_{\alpha,2k}=g_{\alpha,2k+1}$ et $g_{\beta,2k}=g_{\beta,2k+1}$.

Cela revient à un problème de *N* équations à *N* inconnues qui peut être résolu. Le second point important repose sur l'unicité de la solution. Il n'existe qu'un seul couple $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$ qui puisse être solution aux équations pour un modèle basé sur un compartiment, même si le problème peut donner la fausse impression qu'il puisse y avoir plusieurs combinaisons possibles de conductances donnant lieu aux mêmes fluctuations de voltage membranaire. Pour prouver cela, Claude Bédard approxime le potentiel membranaire sous forme polynomiale selon le théorème de Weierstrass (Rudin 1976) ce qui lui permet d'appliquer l'opérateur de dérivée temporelle (*d / dt*) une infinité de fois. Cela conduit à une matrice dont les colonnes sont linéairement indépendantes impliquant qu'il n'y a qu'une seule solution possible pour $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$. Enfin, la correspondance biunivoque entre les conductances $G_{exc}(t)$ et $G_{inh}(t)$ et les préconductances $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$ assure qu'il n'y a qu'un seul couple $G_{exc}(t)$ et $G_{inh}(t)$ qui puisse satisfaire à un V_m particulier.

Le formalisme mathématique pose cependant quelques contraintes. Pour certains pas de temps, il n'est plus possible d'extraire les conductances g_α et g_β. Cela arrive notamment lorsque l'une des relations suivante est vérifiée (relations 13) :

$$V(t+\Delta T)-V(t)=0$$

ou

$$\frac{V(t+2\Delta T)-V(t+\Delta T)}{V(t+\Delta T)-V(t)}<0$$

Ces cas de figure sont ponctuels et sont la conséquence de l'approximation au premier ordre des fluctuations du V_m. D'autres formes de discontinuités dans les signaux $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$ surviennent fréquemment pour des conditions particulières : elles sont causées par la discrétisation des conductance ainsi que par leurs variations abruptes (voir l'annexe B pour plus de détails). En pratique, ces discontinuités (ou singularités) se traduisent par des pics dans les signaux $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$ **(Fig. 2)**. Afin de remédier à ces problèmes, un algorithme de détection et d'effacement des singularités fut nécessaire en plus d'une augmentation du facteur de sur-échantillonnage. Concrètement, la détection des singularités est basée sur un dépassement de seuil et l'effacement est basé sur le remplacement des valeurs inconnues par une moyenne des valeurs calculées immédiatement avant chaque singularité **(Fig. 3)**. L'augmentation du facteur de sur-échantillonnage de 2 à un minimum de 4 assure qu'il y ait suffisamment de points successifs sans discontinuités pour permettre l'application de la procédure d'effacement des singularités.

Enfin, le dernier point crucial de cette méthode repose sur l'estimation des paramètres passifs des cellules enregistrées. Pour extraire des conductances $G_{exc}(t)$ et $G_{inh}(t)$, il est nécessaire de fixer les potentiels de réversion pour ces deux conductances. Ces paramètres ne sont pas extraits par la méthode. De même, il est indispensable d'estimer la capacité (*C*), la résistance ($R = 1 / g_L$) ainsi que le potentiel de réversion passif de la cellule (E_L). Pour estimer ces trois derniers paramètres, Claude Bédard utilise une transformée de Fourier sur

l'impédance V_ω / I^*_ω, avec $I^*_\omega = I_\omega + k$:

$$|Z_\omega| = \frac{V_\omega}{I^*_\omega} = \frac{1}{g_L + i\,\omega\,C}$$

Pour des basses fréquences, la pente de l'impédance Z_ω en fonction de la fréquence est zéro ce qui permet de retrouver le facteur k via une exploration numérique. Une fois ce facteur connu, les paramètres C et g_L sont extraits d'un fit de la courbe Z_ω et le paramètre E_L est donné par k / g_L. Cet algorithme est rendu possible car le clamp dynamique donne accès au potentiel membranaire ainsi qu'au courant injecté simultanément.

Dans la suite de cet article, la méthode est testée pour différentes formes de conductances dont la complexité est croissante.

VI.3 – Résultats généraux

Les premiers tests ont été conduits sur des modèles numériques afin de vérifier l'exactitude du formalisme développé. Des conductances ont été injectées dans un neurone artificiel à conductance basé sur un compartiment.

Un premier test explore le cas simple où les conductances sont constantes **(Fig. 4)**. Aucun point singulier n'intervient pour des conductances constantes, à condition que les relations 13 ne soient pas vérifiées (ce qui est le cas puisque le voltage membranaire n'est pas encore à l'état stationnaire dans cet exemple).

Dans un second test, des conductances sinusoïdales sont injectées dans le neurone artificiel **(Fig. 5)**. Comme attendu, des points singuliers apparaissent à chaque variation des conductances : ces dernières sont des signaux discrets dont les variations d'un pas de temps à l'autre représentent des discontinuités par rapport à des sinusoïdales pures. L'extraction des conductances est en accord parfait avec la théorie lorsque l'algorithme de détection et d'effacement des singularités est utilisé.

Une troisième test implique des conductances aux variations apériodiques **(Fig. 6)**. Les variations sont modélisées selon le modèle de Rössler (Rössler 1976) qui consiste en trois équations différentielles du premier ordre avec un comportement chaotique déterministe. Encore une fois, l'algorithme d'extraction des conductances donne un résultat excellent lorsque les singularités sont effacées.

Un quatrième test plus complexe consiste en des conductances stochastiques **(Fig. 7)**. Les conductances sont construites à partir d'un processus de Poisson générant des événements de conductance unitaires à croissance instantanée et décroissance exponentielle, comme décrit par la relation 7 du chapitre IV. Une fois de plus, l'accord entre la théorie et les conductances extraites est excellent.

Pour le cinquième et dernier test, nous avons injecté des conductances construites avec le même modèle stochastique dans des neurones biologiques enregistrés *in vitro* via le clamp

dynamique **(Fig. 8)**. De bons résultats ont été obtenus avec l'algorithme d'extraction mais celui-ci a nécessité un certain nombre d'ajustements par rapport aux tests conduits *in computo*. Tout d'abord, le facteur de sur-échantillonnage a été augmenté de 4 à 6. Nous avons testé des facteurs de 2 et 4 mais trop de singularités étaient produites. Ensuite, pour palier au bruit instrumental, l'algorithme d'effacement des singularités a nécessité de remplacer les valeurs inconnues (singularités) par la moyenne des 20 points précédents immédiatement chaque singularité. Sans cette procédure ou avec des moyennes de 5, 10 et 15 points, des instabilités étaient créées dans l'extraction des préconductances à cause du bruit dans l'enregistrement du V_m. Cette moyenne de 20 points est prise sur la base de l'échantillonnage du V_m et non des conductances. Au final, la résolution des conductances est 20 fois moindre que celle du V_m par endroit et non 20 x 6 = 120 fois moindre. Cette moyenne présente l'inconvénient de ne pas capturer les fluctuations transitoires rapides mais malgré ce défaut et la diminution de la résolution temporelle, la qualité des conductances extraites reste plus que raisonnable.

VI.4 – Discussion

Notre méthode aura montré qu'il est possible d'extraire les conductances à partir d'enregistrements de V_m unitaires, à la fois théoriquement et expérimentalement. L'unicité de la solution des préconductances $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$ ainsi que la correspondance biunivoque entre les signaux $G_{exc}(t)$ et $G_{inh}(t)$ et $g_\alpha(t)$ et $g_\beta(t)$ sont primordiales. Il est d'autre part possible d'extraire un nombre arbitraire de conductances mais la correspondance biunivoque est alors perdue (elle n'est valable que dans le cas où nous extrayons deux conductances ou moins), seule l'unicité de la solution pour les préconductances restant valide pour un nombre supérieur de conductances.

Plusieurs pré-requis sont nécessaires pour pouvoir utiliser cette méthode. Tout d'abord, ce formalisme s'applique pour un V_m sous-liminaire : en présence de PAs, la relation 1 qui décrit l'évolution du V_m n'est plus linéaire. En cas de PAs, il est indispensable de recourir à un algorithme de suppression des PAs (non développé dans cet article).

Ensuite, nous avons vu qu'il est indispensable de sur-échantillonner le V_m par rapport aux conductances. Pour les tests que nous avons conduits, cela a été rendu facile car nous contrôlions la fréquence des conductances injectées. Dans le cas plus général où un expérimentateur souhaiterait extraire une conductance inconnue, il devient nécessaire d'enregistrer les fluctuations de V_m à des fréquences extrêmement élevées (> 50 kHz) pour assurer la constance des conductances sur un minimum de 6 points, comme cela fut nécessaire pour l'extraction *in vitro* présentée en figure 8.

La suppression des points singuliers reste une étape vitale. Sans cette procédure, les conductances extraites seraient trop éloignées des véritables conductances. Une moyenne de 20 points fut nécessaire pour obtenir des résultats satisfaisants pour l'extraction *in vitro*, ce qui contribue davantage à réduire la résolution temporelle des conductances extraites.

L'exactitude des paramètres passifs des cellules est très importante. Une méthode simple impliquant une transformée de Fourier permet d'extraire efficacement les paramètres passifs des cellules. Cela peut cependant devenir problématique *in vivo* si les fluctuations

spontanées sont importantes. De même, les outils de compensation du circuit de l'électrode (résistance et capacité) devront être parfaitement ajustés afin de rendre le circuit idéal.

Une critique importante applicable à l'ensemble des méthodes d'extraction des conductances concerne le phénomène de clamp spatial. Les conductances extraites sont celles visibles dans le soma au point d'enregistrement de l'électrode, ce qui ne reflète pas forcément le voltage des cellules en raison de non idéalités. Dans la même lignée, il ne faut pas oublier que ce formalisme mathématique se base sur un unique compartiment cellulaire qui représente une cellule idéale mais il est probable que des effets plus complexes ne soient pas capturés par ce modèle.

Pour finir, ce formalisme permet de résoudre les problèmes des méthodes d'extraction précédentes (C Monier et al. 2008)(Pospischil et al. 2009) en permettant l'extraction de la dynamique des conductances à partir d'un unique enregistrement de V_m. La difficulté du développement de ce formalisme repose sur le fait qu'il aura fallu résoudre trois problèmes majeurs : la diminution du nombre d'inconnues via le sur-échantillonnage, l'unicité des solutions pour les préconductances et dans le cas simple pour des conductances excitatrices et inhibitrices et enfin l'estimation précise des paramètres passifs des cellules. Un test intéressant pour étendre ce travail serait d'extraire les conductances des enregistrements présentés dans (C Monier et al. 2008) et de les comparer aux conductances moyennées sur plusieurs répétitions.

Chapitre VII – Cortically-controlled population stochastic resonance as a plausible substrate for guiding the selective transfer of sensory information across the thalamic gateway

Ce chapitre porte sur un article en préparation pour le journal PLoS Computational Biology.

Auteurs : Sébastien Béhuret, Charlotte Deleuze, Leonel Gomez, Yves Frégnac, Thierry Bal

Note : les figures sont insérées à la fin du chapitre.

Liste des abréviations anglaises :

- TC: thalamocortical
- RTC: retinothalamocortical
- CT: corticothalamic
- LGN: lateral geniculate nucleus
- dLGN: dorsolateral geniculate nucleus
- NRT: thalamic nucleus reticularis
- STA: spike trigged average
- TE: transfer efficiency
- HC: high conductance
- LC: low conductance
- LFP: local field potential
- EEG: electroencephalogram
- s.d.: standard deviation
- s.e.m.: standard error of measurement

VII.1 – Abstract

The thalamus is the primary gateway that relays sensory information to the cerebral cortex. It transmits information from the periphery while receiving a dense corticothalamic feedback. During normal sensory processing, many principal relay cells from the thalamus converge onto a single recipient cortical cell, and the functional influence of the corticothalamic feedback at the thalamic population level remains largely unknown. We investigated this cortical influence in computer models and in thalamic slices *in vitro* by simulating an hybrid retinothalamocortical pathway mixing biological cells and simulated circuits using dynamic-clamp techniques. The synaptic bombardment of cortical origin was mimicked through the injection of a stochastic mixture of excitatory and inhibitory conductances, resulting in a gradable correlation level of activity across thalamic cells. The impact of the simulated feedback on the global retinocortical signal transfer efficiency combining the contribution of all thalamic input lines revealed a number of filtering features in the thalamic circuit. We show here that this filtering depends on the number of thalamocortical cells involved in the many-to-one convergence, on the statistics of the corticothalamic feedback synaptic bombardment and on the level of correlation imposed between converging thalamic relay cells. This last feature would not have been detected through studies limited at the single thalamic cell level. In particular, our results demonstrate that the retinocortical signal transfer efficiency increases when the level of correlation across thalamic cells *decreases*. This suggests that the transfer efficiency of relay cells could be selectively amplified if they are simultaneously desynchronized by the cortical feedback. This could provide a plausible way of directing an attentional focus to specific thalamic subassemblies and select the appropriate input lines to the cortex according to the descending influence of cortically-defined 'priors'.

VII.2 – Introduction

Forming the output of the retina, ganglion cells axon diverge to connect a small number of thalamocortical (TC) neurons in the lateral geniculate nucleus (LGN), likewise several ganglion cells send convergent connections to individual TC neurons (Alonso et al. 1996). In turn, a sizable number of TC neurons (ranging from 15 to 125 in the cat (Alonso et al. 2001)) converge onto individual recipient cortical neurons (Peters 2003). The functional interactions between this feedforward thalamocortical stream of convergence with the corticothalamic (CT) feedback are not known and are likely to play a key role in the control of the global gain and filtering features of the sensory thalamic relays.

Despite the fact that the function and mechanisms of the CT feedback have attracted much interest they are still a matter of discussion (Adam M Sillito & Helen E Jones 2002)(Briggs & W Martin Usrey 2008). A first accepted view is that the cortical feedback influences the transfer of sensory information by TC cells *(S M Sherman 2001b)*(S.M. Sherman & C. Koch 1986)(Ahissar 1997) and may participate to visual attention and awareness (Saalmann & Kastner 2009). A second and well publicized hypothesis endows the CT feedback and the thalamic nucleus reticularis (NRT) with a function of searchlight (Crick 1984) or focal attention (Montero 1999), enhancing selectively the receptivity of recipient TC neuron populations to attended sensory features. Others still envision the thalamus as an 'active blackboard' onto which the cortex could write down the results of its computation (Mumford 1991).

Nevertheless the mechanisms of the CT feedback are poorly understood despite a few experimental studies pointing to the spatial sharpening of thalamic receptive field and its ON-OFF antagonism (Temereanca & Simons 2004) by the topographically precise cortical feedback, the facilitation of LGN activity in the awake cat (Waleszczyk et al. 2005) or attentive monkey (McAlonan et al. 2008), its synchronizing action on thalamic neurons involved in the detection of co-aligned elements in the visual field (Penelope C Murphy et al. 1999)(Wei Wang et al. 2006) or to the signaling of dynamic interplay during motion processing (Adam M Sillito et al. 2006).

A more mechanistic view which will be the central working hypothesis of this paper, is that the cortex has the ability to gate the sensory inputs via 'on-line modulation' of the transfer function of TC neurons through the contextual synaptic bombardment originating from the CT feedback (Wolfart et al. 2005).

At the single-cell level, the efficiency of the transfer via the thalamus was established by measuring the transfer function of individual TC relay cells, which has been shown to be highly modulated by the CT input (Wolfart et al. 2005). When considering the whole population level, the question we wanted to address is whether cortically-induced modulation of the thalamic transfer function can be deduced solely from the interactions observed at the single-cell level or if it emerges from higher order interactions within the network. In other words, is the combined effect of individual input line modulations on the global transfer between retina and cortex equivalent to the modulation of the thalamic population as a whole? Our working hypothesis is that the CT feedback is able to modulate the transfer function of specific TC neurons, not only at the single-cell level by impacting on the input-output transfer efficiency, but also at the population-level by controlling the contextual correlation in membrane potential fluctuations within subgroups of TC relay cells. We present here a new approach in the study of the sensory transfer via the thalamus by exploring both in

computer models and in the slice the functional impact of higher order interactions arising between multiple TC neurons.

VII.3 – Results

We reconstructed populations of dLGN (dorsolateral geniculate nucleus) thalamocortical neurons converging to a single cortical neuron and we explored a number of features of the retinothalamocortical (RTC) circuitry that are thought to play a role in the sensory transfer **(Fig. 1A)**. We varied the following critical parameters of the RTC circuit: (i) the TC convergence degree and synaptic weight, (ii) the divergence/convergence configuration of the retinogeniculate axons and their synchronization, (iii) the functional impact of the cortical feedback and (iv) the influence of contextual correlation in membrane potential fluctuations of TC relay cells. Circuits were either built from collections of Hodgkin Huxley type model TC neurons or reproduced in an *in vitro* slice preparation of the rat thalamus using an iterative procedure (Reyes 2003) implemented in dynamic-clamp (H. P. Robinson & Kawai 1993)(Sharp et al. 1993)(Destexhe & Bal 2009). We based our circuit reconstructions on direct estimates of the structure and size of the elementary thalamic microcircuitry found in the literature.

Both convergent and divergent processes have been reported between retinal ganglion cells (RGC) and relay TC cells in the LGN (Alonso et al. 1996) and it is well established that thalamic neurons contact cortical neurons with a high degree of convergence (Peters 2003).

In order to reproduce the main components of the thalamic input, each artificial or biological TC neuron was fed with an artificial retinal input pattern and received cortical feedback. The cortical feedback was simulated by stochastically fluctuating conductances composed of mixed excitatory and inhibitory inputs. This contextual synaptic noise was designed such as to mimic the direct AMPA synapses and the disynaptic GABAergic input originating from local interneurons and neurons from the NRT. A distinctive feature of this paradigm is that each one of the TC neurons can be either modulated by a neuron-specific pattern of synaptic fluctuations or share common synaptic inputs with neighboring cells. In order to control the functional impact of the CT feedback input, we analyzed critical factors of the statistics of this synaptic noise such as the ratio of inhibition versus excitation, the power of the conductance fluctuations and the level of coherence of the noise within the TC neuron population.

Biological iteratively constructed networks (BICN) *in vitro* and computer modeling **(Fig. 1B)** allow to reproduce and explore systematically the voltage dynamics of neural circuit existing in the intact brain with a resolution not attainable with current recording technologies used *in vivo*. The activity patterns of biologically recorded relay TC cells were used to simulate the synaptic convergence of the thalamic layer onto a modeled layer 4 pyramidal cell in the primary visual cortex. The BICN thalamic layer thus consisted of a population of a parametrized set of neurons, whose output trains replayed simultaneously the individual response pattern recorded sequentially in the same biological TC neuron.

To estimate the efficiency of the global information transfer between the retinal input and the cortical response (later referred as 'transfer efficiency' (TE)), we carried out mutual information analysis (Alexander Borst & Frédéric E Theunissen 1999). This theoretical tool quantifies the non-linear statistical dependencies of specific features between two spike trains such as spike events, absence of spikes or any combinations of these two events in a given time window (see Materials & Methods).

Figures 1C and 1D show for both a BICN and a model circuit example voltage traces of TC neurons chosen among a larger population. The fluctuating voltage recordings illustrated

for the TC cells are the result of different synaptic feedback bombardment sequences for each trace. The synaptic bombardment has been optimized in order to maximize the TE according to paradigms explored in later sections.

In a first part of the results, we will explore *in computo* the behavior of the retinothalamocortical network according to various geometrical circuit configurations **(Fig. 1A, i and ii)**. In a second part, we will test the impact of specific CT feedback statistical configurations in model circuits **(Fig. 1A, iii)**. In a third and final part, we will implement various sources of contextual correlations between the relay cells including hypothetical correlation schemes via the CT feedback in both BICN and model circuits **(Fig. 1A, iv)**.

VII.3.1 – Part 1: Parametric exploration of the feedforward circuit

We first investigated the critical parameters controlling the geometry of the RTC circuit which play a role in the sensory information transfer.

VII.3.1.1 – Thalamic population size and thalamocortical synaptic weight

Simulations of model circuits were performed to evaluate the combined impact of the population size and the thalamocortical synaptic weight on the circuit transfer efficiency. Circuits were built as described above. The cortical feedback was statistically identical across the whole thalamic population but remained independent for each TC cells. A common retinal stimulation mimicking the discharge pattern of an ON-center Y cell was fed to the entire thalamic population (30 Hz gamma 3 distribution, (Troy & Robson 2009)(Theodore G Weyand 2007)). Hence, the TC cells input differed only in the synaptic noise pattern.

We adjusted the synaptic weight to a biologically realistic value (~2.3 nS, (Bannister et al. 2002)) and varied the population size (**Fig. 2A**, black curve). The TE was maximum in the 80-100 cells range. In addition, we observed in this configuration that roughly a third of the TC cells are required to fire simultaneously to elicit a spike in the cortical neuron. These ballpark estimates are justified by protocols using single AMPA events in which a strength of ~80 nS is required to evoke reliably a cortical spike, corresponding to 30-35 TC neurons firing simultaneously (**Fig. S1A**).

We then froze the thalamic population size to 90 cells and varied the TC synaptic weight (**Fig. 2B**, black curve). The TE peak was obtained for the biologically realistic TC synaptic weight thus confirming the value chosen in **figure 2A**.

The above 90 cells version of the model circuit is too large to achieve successful biological thalamic layer reconstruction and is computationally intensive for multi-dimensional parametric explorations. We therefore reduced the number of TC relay neurons in the model circuit and ran simulations to find the optimal synaptic weight reflecting this change. First, we designed a 30 cells model circuit that was used in later computational explorations (**Fig. 2A and 2B**, dark-gray curves). Second, we tested a 10 cells model circuit as a control to match the BICN thalamic layer size (**Fig. 2A and 2B**, light-gray curves). When reducing the population size from 90 to 30 TC cells, a corresponding increase of the synaptic weight by a factor of 3 was necessary and sufficient to maintain optimality in signal transfer. The same compensatory rule held when lowering the population size from 30 to 10 TC cells. Hence, geometrically optimized networks consisted of 90 TC cells with the biologically realistic synaptic weight, 30 TC cells with a 3 fold increase of the weight or 10 TC cells with a 9 fold increase of the weight.

We tested other geometrically optimized configurations according to the following empirical rule which reflects the above findings: 'number of TC cells' x 'TC synaptic weight' = 225 nS (**Fig. 2A**, dashed curves). An asymptotic saturation behavior was however observed, showing a ceiling value in the TE for convergence ratios around a critical value of 90. This finding implies that the canonical structure of the convergent networks, albeit flexible, needs to be constrained in order to provide an efficient and optimal information transfer.

In the subsequent investigations and unless mentioned otherwise, we performed numerical

investigations with models of parallel feedforward lines composed of 30 TC relay cells converging to one model cortical cell through TC synapses using a weight optimized as described above (**Fig. 2B**, dark-gray curve).

VII.3.1.2 – Synchronization of retinal and thalamic afferents

We added multiple retinal inputs to the above model circuits. The thalamic population size and the TC synaptic weight were kept frozen. The cortical feedback was set as above. The 30 TC relay cells were contacted by 15 retinal cells in a realistic mixture of divergent and convergent processes as illustrated in **figure 1A**. Each retinal cell contacted 4 TC neurons and each TC neuron was contacted by 2 retinal cells (Alonso et al. 1996).

We affected the level of synchronization of the retinal afferents in two ways. First, we modulated the proportion of shared retinal inputs seen by the TC relay cells. We did this by designing 15 independent retinal input patterns. To increase the proportion of shared retinal inputs, we reduced the number of independent retinal inputs so that some of the retinal inputs remained independent while the others became common. Second, we introduced an ad-hoc jitter for each retinal spikes. High spike-time jitters led to desynchronized retinal inputs among TC relay cells. The spike-time jitters were randomly drawn for each retinal spikes from an exponential amplitude distribution.

In this model circuit including more than one retinal cell, the transfer efficiency was measured between only one of the retinal cells and the cortical response. The retinal cell chosen was always the one whose activity was common across some or all of the retinal cells in the synchronized retinal input conditions.

The transfer efficiency of the model circuits increased with the proportion of shared retinal inputs (**Fig 2C**, x-axis). Similarly, the TE dropped for high spike-timing jitters but remained robust with low jitters (**Fig 2C**, y-axis) with a decrease of less than 20% for jitters up to 3 ms. We applied a similar paradigm to the thalamic spikes and found a very similar result. The TE scaled nearly linearly with the thalamic spike-time jitters and remained robust with low jitters (**Fig 2D**).

Because biological-like retinothalamic lines with highly synchronized retinal inputs behave like divergent networks made of a single RGC contacting the entire thalamic population, we used this later paradigm for the rest of the exploration.

VII.3.2 – Part 2: Functional impact of the simulated cortical feedback

In a second step we investigated the impact of various CT feedback input statistics on the efficiency of the retinocortical transfer.

VII.3.2.1 – Mean and standard deviation of the synaptic bombardment fluctuations

We simulated geometrically optimized networks consisting of 30 TC cells fed by a single retinal cell. Parameters controlling the geometry of the model circuits such as the thalamic population size and the TC synaptic weight were kept constant. We explored various statistical configurations of the cortical feedback input so that each TC cell received a unique realization of a synaptic bombardment while the global statistics seen by each cell remained identical, thus corresponding to an uncorrelated bombardment among the LGN population similar to what was done in previous sections.

We varied the mean and standard deviation (s.d.) of both excitatory and inhibitory components of the synaptic bombardment such as to maximize the efficiency of the information transfer along the model network. First, we ran coarse four-dimensional explorations of the mean and standard deviation for both the excitatory and inhibitory components of the synaptic bombardment. Finer explorations were then narrowed around the optimal estimates by keeping constant either the standard deviation **(Fig. 3A)** or the mean conductances **(Fig. 3B)**. Mean synaptic conductances were normalized relative to the leak conductance of the TC neurons (G_{mean} / G_{leak} or 'conductance amplitude') and the s.d. of the conductances were normalized relative to their respective mean (G_{sd} / G_{mean} or 'conductance variation ratio') (see Materials & Methods).

In **figure 3A** the conductance variation ratio was fixed at 0.2 for both the excitatory and inhibitory components (an optimal value chosen in **Fig. 3B**). An exhaustive exploration of the conductances parameter space revealed the emergence of a narrow band where the TE is highest for an ensemble of pairs of excitatory and inhibitory conductance amplitudes indicating that an adjustment in the balance between excitation and inhibition is required to optimize the information transfer.

On the left side of the narrow band (arrow '1' corresponding to the 'quiet' regime domain shown in **Fig. 3C**), information transfer is inefficient due to the concomitant action of strong inhibition and weak excitation, resulting in an effective silencing of the TC cells. On the right side of the narrow band (arrow '3', corresponding to the 'saturation' regime domain shown in **Fig. 3C**), the inefficiency of the transfer is provoked conversely by a saturating level of excitation. The resulting spiking regime in the relay cells was sufficient to excite the cortical cell in a tonic mode and decorrelate it from the timing of the retinal input, as shown by the cortical spike trigged average (STA) in **figure 3C**.

In the band delineating optimal information transfer, the TE is highest for a range of normalized conductance levels (defined by G_{syn} / G_{leak} where $G_{syn} = G_{exc} + G_{inh}$). We contrast two optimal background conductance states. The first one is a 'low conductance' (LC) state (denoted by the arrow '2_{low}' in **Fig. 3A** where G_{syn} / G_{leak} = 2.5), where the mean values of excitatory and inhibitory conductances are approximately comparable to the leak conductance. The other one is a 'high conductance' (HC) state (denoted by the arrow '2_{high}' in **Fig. 3A** where G_{syn} / G_{leak} = 4), characterized by a leak conductance that is approximately 50%

smaller than the mean values of excitatory and inhibitory conductances. In the corresponding regimes (LC and HC optimal regimes shown in **Fig. 3C**), the cortical STA clearly indicate an increase of the thalamic synchrony a few milliseconds before the cortical spikes. No major differences were observed apart from slightly stronger voltage fluctuations in the relay cells for the HC state (TC cell's membrane potentials s.d. after removal of spikes is 1.0 mV for LC and 1.4 mV for HC) and a slightly sharper peak for STA in the LC state. No significant STA was presented for the quiet regime since no cortical spikes were evoked.

Interestingly, the mean firing rate of the TC cells occurring under optimal synaptic bombardment (35 Hz) was slightly higher than both the retinal and cortical firing rates (30 Hz) (**Fig. 4C**, C_{noise}=0). The additional spikes responsible for the increased thalamic firing were caused by the CT feedback input as expected from the high probability (0.7) to evoke a spike even for small retinothalamic AMPA events under optimal synaptic bombardment (**Fig. S1B**, gray curve). In contrast, in absence of synaptic bombardment, thalamic spikes were solely evoked by the retinal inputs with a much lower probability (**Fig. S1B**, black curve) and TC cells produced much less spikes than present in their retinal inputs.

Next, we kept constant the excitatory and inhibitory conductance amplitudes (G_{exc} / G_{leak} = 1.5 and G_{inh} / G_{leak} = 1.0 as found to be optimal in **Fig. 3A** and corresponding to the LC state in **Fig. 3C**) and varied the conductance variation ratio (**Fig. 3B**). A ring shaped area of optimal transfer was found (arrow in **Fig. 3B**), flanked by areas where both either very low or very high fluctuations led to inefficient transfer. Note that the amount of inhibitory fluctuations had limited importance compared to the amount of excitatory fluctuations as shown by the enlargement of the ring over the y-axis. One explanation resides in the fact that the inhibitory reversal potential is close to the actual resting potential of the model TC cells, effectively shunting the effect of the inhibitory synaptic bombardment fluctuations.

VII.3.2.2 – Transfer recovery induced by synaptic bombardment adaptation

We investigated if the drop in transfer efficiency observed when changing the size of the thalamic population without readjusting the TC synaptic weight (**Fig. 2B**, solid curves) could be counter-balanced by a different tuning of the cortical feedback input. This question aims at determining if pathological impairments of retinal afferent circuits associated with degenerative diseases such as age related macular degeneration, or paroxysmic inputs associated with phantom sensations and strokes (see Discussion), could be compensated by corticofugal activity adaptation. We compared numerical explorations of the mean conductance amplitudes of the synaptic bombardment as was done in **figure 3A** for a geometrically optimized network of biological size (**Fig. 3D**, normal thalamic layer including 90 TC cells) and an impaired network where half of the TC cells did not receive any retinal inputs (**Fig. 3D**, impaired thalamic layer including 45 healthy TC cells and 45 non-healthy TC cells). The TC synaptic weight of both normal and impaired thalamic layers are identical and set to the biological value which is optimized for a total of 90 TC cells, hence the impaired network configuration only differ by the fact that non-healthy TC cells are decoupled from the retinal lines and only receive as an input the cortically-induced feedback synaptic bombardment.

As shown by the TE difference calculated by subtracting the impaired TE from the normal TE (**Fig. 3D,** TE difference), the control optimal narrow band for the normal thalamic layer (delimited by dashed lines) turned into a degraded transfer in the impaired thalamic layer, with

a drop of efficiency by 80%. However, recovery was partially obtained in the impaired thalamic layer via a shift of the optimal band area on the excitation axis with a peak efficiency (~100 bits/s) which accounts for more than 80% of the original peak transfer efficiency of the normal thalamic layer (~120 bits/s). The recovered optimal band is slightly shifted towards an increase in excitatory conductance amplitude and this indicates that it is possible to compensate for a decrease in the feedfoward retinothalamic synaptic transmission by boosting the responsiveness of the TC cells through cortical feedback synaptic bombardment.

This compensation is nevertheless limited and would not work on a thalamic layer massively impaired by a drastically reduced number of retinal inputs. This is justified by the fact that the output of the thalamic population would remain independent from the retinal afferent drive and it is explained, as shown in **figure 3C**, by the saturated regime of the firing of the TC cells once a critical G_{exc} / G_{leak} value of the synaptic bombardment is trespassed.

VII.3.2.3 – Temporal coherence of the cortical feedback synaptic bombardment conductances

Temporal correlations of corticothalamic inputs can be examined at two different scales in the thalamic layer, at the level of single cells or at the level of the cell population, with two very different outcomes for information transfer.

At the single cell level, and because of the precisely structured anatomical organization of the corticothalamic circuit (M Steriade 2001b), it can be hypothetized that some degree of temporal correlation occurs in the target TC cells, between monosynaptic cortical feedback EPSP and disynaptic IPSP mediated via NRT neurons and local interneurons in the LGN (M Steriade 2001b). We tested for a large range of correlations including positive and negative time lags between the excitatory and the inhibitory components of the cortical feedback synaptic bombardment (**Fig. S2**, earlier EPSP have positive lag). We observed only a very small decrease in the retinocortical transfer efficiency for high correlation level with no clear dependencies on the time lag.

So far, we have found that a number of characteristics of the synaptic feedback bombardment such as the amplitudes and the variation ratios of the conductances strongly modulate the retinocortical signal transfer efficiency in our model circuits. The underlying process can be explained by a classical gain control where the response of each individual TC cell receiving a stochastic synaptic noise (Wolfart et al. 2005)(Silver 2010) is shaped by the characteristics of this noise at the single cell level. In contrast, we found next that another factor, namely the temporal coherence applied to the synaptic bombardment –across TC cells– in the population, was perhaps the most critical factor capable of controlling information transfer.

VII.3.3 – Part 3: Contextual correlations in membrane potential fluctuations of TC relay cells

In this part we tested various hypothetical correlation schemes of the membrane potential fluctuations of TC cells for geometrically optimized BICN and model networks.

VII.3.3.1 – Temporal correlations in the background synaptic bombardment at the population level

In order to measure the impact of the CT feedback correlation among the TC cells, we investigated two possible correlation schemes, allowing a parametric exploration from complete desynchronization (case examined so far in the previous parts) to full synchronization of the CT input across the whole thalamic cell population (**Fig. 4A**).

First, in a 'homogenous' correlation scheme, the synaptic bombardment of the entire thalamic layer was homogeneously correlated in variable proportions. This would correspond to a case where cortical feedback projections are divided into two sets of additive noise sources, correlated and uncorrelated, whose relative influence can be titrated parametrically: i) a pool of 'shared' CT axons is distributed jointly to all cells of the population and provides a common synaptic input, leading to cross-cell correlations, whereas ii) a pool of CT axons targeting different cells is distributed within the population, thus provides desynchronized synaptic drive. The differential recruitment of these two types of projections by the cortex would provide a simple way to impose different amount of correlation across the thalamic cells.

We also explored a 'heterogeneous' correlation scheme where only one type of input can be integrated at once by the thalamic cells which receive either 'shared' or 'independant' CT inputs from the cortex. In this latter case, gradual correlation levels are just implemented by spatial heterogeneity in the recruitment by CT 'shared' axons, where a variable number of TC cells would receive 'shared' CT inputs while the remaining cells would receive 'independent' CT inputs. This correlation scheme is illustrated by pools of neighboring thalamic cells being densely contacted by common CT axons which would be either actived or inactived by the cortex.

Both the homogeneous ('diffuse and shared') and heterogeneous ('spatially selective') correlation schemes are characterized by a correlation strength coefficient (C_{noise}) ranging from 0 (no imposed correlation) to 1 (identical synaptic bombardment for every TC cells).

We measured the firing correlation in model circuits for every pairs of TC cells in the population while varying gradually the correlation strength of the CT input. Correlations in the CT feedback provoked pair-wise spike correlations in the thalamic layer (**Fig. 4B**, left). The two correlation schemes did not affect the population in a similar way. For a strong feedback correlation strength (C_{noise}=0.8, indicated by the dashed line), the homogeneous correlation scheme induced an homogeneous distribution of pair-wise spike correlation across the population (**Fig. 4B**, top right) while the heterogeneous correlation scheme induced a bimodal distribution characterized by a strong spike correlation only in a subset of TC cells and no correlation other than the chance level for the remaining cells (**Fig. 4B**, bottom right).

We compared the firing rate and the spiking variability of the cortical responses with the

average thalamic response during fully synchronized (C_{noise}=1) or independant (C_{noise}=0) synaptic bombardment. Although the correlation introduced in the cortical feedback synaptic bombardment across cells did not affect the mean and standard deviation of the CT inputs seen by individual TC cells nor their average responses, it modulated both the firing rate (**Fig. 4C**) and the coefficient of variation of the cortical response (**Fig. 4D**). In the uncorrelated paradigm, the cortical firing rate remains lower than its thalamic input. In contrast, full correlation of the synaptic bombardment increases the firing rate of the cortical cell and equals it to the firing rate of the TC cells. Similarly, the spiking variability depends upon the level of correlation of the synaptic bombardment. Note that variability in the cortical discharge is the largest during the uncorrelated paradigm.

We then explored the impact of synaptic bombardment correlation in the thalamic layer on the efficiency of the retinocortical information transfer for the two correlation schemes (**Fig. 4E**). As expected, we found that –synaptic bombardment correlations injected at the thalamic level strongly decreased the TE of sensory signal transfer–. Both correlation schemes starting and ending points were identical, only the rate of variation due to correlation increase were different in the two paradigms, it was found more linear for the homogeneous correlation scheme than for the heterogeneous correlation scheme.

To understand the process underlying the observed TE changes when affecting the CT input correlation level, we estimated by means of mutual information analysis the efficiency of partial information transfers between the retinal input and a thalamic response (retinothalamic $TE_{partial}$) and between a thalamic response and the cortical response (thalamocortical $TE_{partial}$). We measured the partial TE for one cell-pair where only one of the TC cell among the whole thalamic population was paired with either the retinal input or the cortical response. We performed the calculations for the homogeneous correlation scheme to ensure identical partial TE measurements for any TC cell combination.

The thalamocortical partial TE was improved by the correlation level present in the CT synaptic bombardment (**Fig. 4F**, squares), an effect which is opposed to the one observed on **figure 4E** for the retinocortical global TE. While the retinocortical global TE measured the strength of the coupling between the retinal input and the cortical response, the thalamocortical partial TE only focused on the coupling between a TC cell response and the cortical response. Increases in correlation levels of the CT feedback degraded the retinocortical coupling while it improved the thalamocortical coupling. These two results, which appear opposed in nature, are fundamentally showing that correlations present in the CT feedback decouple the cortical response from the retinal input and couple it to its thalamic inputs instead.

For high correlation levels, we would then expect individual thalamic inputs to get decoupled from the retinal input allowing the thalamic inputs alone to drive the cortical cell independently of the retina as evidenced by the retinocortical global TE decrease. But this is not the case and we found instead that the retinothalamic partial TE was unaffected by correlation changes in the CT feedback inputs (**Fig. 4F**, circles). This is indeed a logical result which accounts for the invariance of the first order statistics seen by individual TC cells (remember that correlation changes across the TC cells do not affect the mean nor the standard deviation of the synaptic bombardment conductances).

The increase of the thalamocortical partial TE when correlations among TC cells are increased could be caused by a stochastic resonance effect between the synaptic

bombardment noise and the response of every TC cells at the whole population level. Synchronized fluctuations across the TC cells could sometime provoke spikes in every TC cells which are decoupled from the retinal input if the fluctuations are depolarizing, and conversely miss some retinal spikes when the fluctuations are hyperpolarizing. These errors amplified at the whole thalamic population level under synchronized synaptic bombardment could effectively increase the drive of the TC cells to the cortex and decouple the cortical response from the retinal input without affecting the retinothalamic partial TE measured at the single cell level.

In summary, we can reconcile these results by proposing that CT synaptic bombardment decorrelation induces a facilitation process between the retinal input and the target cortical cell which only emerges at the whole thalamic population level (including every TC cells). This facilitation process increases the retinocortical signal transfer efficiency when TC cells' membrane potential fluctuations are decorrelated.

VII.3.3.2 – Temporal correlations of synaptic noise at the population level in biological iteratively constructed networks

We examined more in-depth the impact of correlations in the synaptic bombardment by conducting information transfer analysis on BICN. We constructed 15 BICN from the recordings of 8 thalamocortical neurons. The neurons were recorded in dLGN slices of rats and mice, using patch and sharp intracellular electrodes and the dynamic-clamp technique (see Materials & Methods).

We varied the correlation level of the CT synaptic bombardment in BICN made of 10 TC cells with TC synaptic weight optimized for a population of 10 cells (this optimal value was found for model circuits and is shown in **Fig. 2A** and **2B** by the light-gray curves). Each BICN consisted of one TC cell recorded 10 times with the same synaptic bombardment (this is the correlated condition, C_{noise}=0) and 10 times with an independent synaptic bombardment (this is the uncorrelated condition, C_{noise}=1), accounting for a total of 20 recorded sequences per biological TC neuron (**Fig. 1B**). We then constructed off-line 11 virtual thalamic layers mixing correlated and uncorrelated sequences in the proportions 0-10, 1-9, …, 9-1 and 10-0, respectively. Each one of these virtual thalamic layers was thus differing from the other ones by its correlation strength coefficient as defined for the heterogeneous correlation scheme and ranged from C_{noise}=0 to C_{noise}=1 (incremental step is 0.1). In order to obtain the same conditions we had for the model circuits, the same retinal stimulation was fed during each of the 20 recorded sequences, and the mean and standard deviation of the synaptic noise conductances were kept constant across the recordings. The individual fluctuation patterns of the synaptic noise differed from one recording to another for the 10 independent synaptic bombardment sequences. In some cases, we could build multiple BICN by repeating this procedure 2 or 3 times in a single biological TC cells

Illustration of recording sequences from a convergent construct for one biological cell is shown for both the uncorrelated (C_{noise}=0) and correlated (C_{noise}=1) conditions (**Fig. 5A**). Close examination of the voltage fluctuations in the uncorrelated condition revealed notable differences, reflecting variations in the injected synaptic noise conductances (**Fig. 5A**, insets). Variations in the voltage fluctuations were also present in the correlated condition, albeit much smaller, reflecting solely the trial-to-trial variability intrinsic to the biological TC cell. We found

that, when compared to the uncorrelated condition, the correlated synaptic bombardment failed to elicit a number of cortical spikes in response to the retinal input (**Fig. 5A**, bar graph). The retinocortical global transfer efficiency decreased with increasing levels of correlation in the thalamic layers (**Fig. 5B**), confirming the results obtained *in computo* in previous sections. We evaluated the average TE drop in the convergent constructs made from 15 BICN (**Fig. 5C**) and the TE drop became highly significant passed a correlation strength of 0.5 (**Fig. 5C**; p=0.00085 for C_{noise}=0.5; p=0.000019 for C_{noise}=1; paired-sample t-test). These *in vitro* results confirmed that an increase in the synaptic bombardment correlation led to a significant decrease of the retinocortical transfer efficiency.

Next, we constructed BICN with a number of TC cells ranging from 0 to 130. The TC synaptic weight was set to its biological value, optimized for a biologically realistic population of 90 TC cells. We compared the TE for correlated and uncorrelated synaptic bombardments. To build a BICN of size N, we combined N sequences chosen randomly among the previously recorded sequences in patch-clamp (cell 2 to 8 in **Fig. 5B**). For the correlated condition, sequences recorded under the same synaptic bombardment were taken, whereas in the uncorrelated condition, sequences recorded under independent synaptic bombardment were taken. Compared to the previous BICN made of 10 TC cells (**Fig. 5A to 5C**), the BICN in **figure 5D** were built from a collection of distinct biological cells which added cellular diversity and variability in the membrane potential fluctuations due to the differences in biological cell properties. We found that the TE was lower in the correlated condition passed a network size of roughly 60 TC cells, thus confirming the paradigm by which correlation in CT feedback synaptic inputs decreases the efficiency of the sensory information transfer in the more realistic case of BICN made of distinct biological TC cells.

In the light of these results obtained *in vitro* and *in computo*, we propose that active decorrelation of background synaptic activity in the thalamic layer provides a powerful optimization mechanism – emerging from a population effect– controlling the efficiency of the retinocortical signal transfer. In this framework, each TC cell is seen as a detector of the retinal stimulation and the brain could modulate the overall transfer efficiency via the CT feedback correlation by controlling the level of independency between the individual detectors, ranging from fully synchronized (lowest information rate) to desynchronized (highest information rate).

VII.3.3.3 – Cellular heterogeneity as a 'decorrelation' source

In addition to the influence of synaptic inputs and the ongoing afferent activity, the putative diversity of intrinsic membrane properties encountered within a same cell class or across different cell classes –due to the variety of their detailed morphology and the distribution of their ionic channels– may also contribute to the decorrelation of the cell's activities. We therefore investigated in model circuits to which extent intrinsic cellular heterogeneity could affect the retinocortical global information transfer.

To build up a cellular heterogeneity in our convergent networks, we randomized some of the built-in parameters characterizing our original TC model cell, including calcium, sodium and potassium conductances scaling factor, the membrane leak conductance and the membrane capacitance. These parameters roughly reflect the number of channels, the morphology and the integration time constant of the neurons, respectively. We defined a

'cellular heterogeneity index' as the amount of variation of the parameters in the model TC cells where '0' means no variation and '1' means up to 100% of variation in any directions drawn from an uniform distribution in a multiparametric space. The synaptic feedback bombardment parameters were kept optimal and identical to those used previously in model circuits made of non-randomized model TC cells. Note that as a consequence, the bombardment is not optimal anymore after randomization of the TC cells intrinsic properties and, a priori, it would require a per-cell adjustment to optimally adapt the bombardment to the new properties of each TC cell as was done in **figure 3D**. To summarize, two sources of decorrelation now coexist in the cells: 1– the synaptic bombardment as a synaptic source and 2– the level of cellular homogeneity as an intrinsic source.

Starting with pools of identical TC cells (where the cellular heterogeneity index is 0 in **Fig. 6A**) in geometrically optimized model circuits made of 30 cells fed by a single retinal cell, in both the correlated and uncorrelated CT synaptic input condition, we found that moderate to high cellular heterogeneity was associated with an improved TE, up to a maximum of 60% of variation for all parameters mentioned above, after which further cell variability led to degradation of transfer efficiency. **Figure 6B** illustrates the activities of cells for moderate (20%) and very high (60%) cellular heterogeneities. Comparing the two curves, it is important to note that cellular heterogeneity is very effective in rescuing the low information rate resulting from the correlated synaptic activity and has much less effects in presence of uncorrelated synaptic activity, especially for a moderate, presumably realistic, cell heterogeneity of around 20% (see Discussion).

Put together, these results bring new insights about the combined action of the synaptic bombardment and the heterogeneity in the intrinsic determinants of cellular excitability. Both may contribute to the decorrelation of input signals in order to reduce the redundancy of the signals and maximize information transfer, in a passive manner via intrinsic properties variability and in an active manner via background synaptic activity, presumably controlled by the cortex.

As seen throughout our analysis, not only can top-down synaptic inputs actively impose a state of decorrelation in the thalamic activity, characterized by high level of information transfer, it can also adjust the level of information transfer by imposing various degrees of correlations in the circuit.

VII.3.3.4 – Coherent oscillations in the thalamic layer

We finally considered an extreme mode of correlation, present in the brain in the form of widespread synchronized oscillations of various but specific frequencies, that are known to impair signal transfer during sleep (Le Masson et al. 2002)(Dang-Vu et al. 2010) absence epilepsy (J. R. Hughes 2009) and perhaps focal attention (Bollimunta et al. 2011) and consciousness (Ching et al. 2010). We investigated to which extent such oscillation-induced correlations imposed in the convergent structure of the thalamic network would affect signal transmission.

We induced oscillations in the thalamic layer of model circuits made of 30 cells by injecting sine-wave currents of varying amplitude and frequency to every TC cells in addition to a cell-independent synaptic bombardment (no imposed correlation, C_{noise}=0). We investigated two cases. In a first case, the phase of the oscillations is identical for every TC cells and it is

referred as the 'coherent' condition (**Fig. 7A**). In a second case, a phase jitter was applied to each TC cell so that the distribution of the oscillation phases among the thalamic population was uniform. This case is referred as the 'desynchronized' condition (**Fig. 7B**). Coherent oscillations would therefore synchronize the thalamic population rhythmically and in a very specific frequency, unlike the correlated synaptic bombardment used previously in which a whole spectrum of frequencies had imposed levels of correlation across neurons and presented no oscillatory component. We found that imposing coherent oscillations resulted in a large decrease of the TE for the full range of tested frequencies, as soon as the oscillation amplitude became large enough (**Fig. 7C**). In contrast, the desynchronized oscillations were not as effective to decrease the TE. For particular oscillation frequencies, as much as three times larger amplitude were required to achieve a similar drop compared to the coherent oscillations (**Fig. 7D**). Moreover, the coherent oscillations achieved the same TE decrease for every tested frequencies while the desynchronized oscillations were more effective in dropping the transfer efficiency for the 30-60 Hz (gamma) frequency range. Changing the retinal input discharge frequency did not affect the shapes of the graphs (data not shown).

Consistent with recent reports showing task-dependent changes of the oscillatory synchrony in the alert animals (see Discussion), we propose that the cortex is capable to modulate the spatial coherence of the thalamocortical oscillatory activities to regulate the retinocortical sensory transfer. Combined with a dynamic modulation of the CT feedback first-order statistics (classical single cell gain control), these mechanisms could be used by the brain to actively filter the information conveyed by the RGC to the cortical areas, reflecting both attentional processes and active stimulus filtering under the supervision of higher areas in the brain.

VII.4 – Discussion

The main finding reported here is that the canonical circuit simulating the thalamocortical convergence of ~90 thalamic neurons onto a common target cortical cell, constitutes a distributed array of input sources which are ideal targets for a top down control. By quantifying the impact of the cortifugal synaptic bombardment on information transfer at the scale of the whole thalamic presynaptic population in our canonical circuit, we demonstrate an active signal filtering property that would not be detected at the single cell level. We show that this property is critically controlled by the number of TC cells involved simultaneously in the convergence, the statistics of the cortically-driven synaptic bombardment, and the level of correlation imposed across the TC cells.

VII.4.1 – Geometrical configuration of the convergent circuit

An exhaustive exploration of the parameter space revealed that geometrically optimized convergent circuits follow a precise relationship where the product of the number of TC relay cells involved simultaneously in the convergence and the TC AMPA synaptic weight is approximately equal to ~225 nS. According to this empirical rule, the efficiency of the transfer reached a peak when the population size attained ~90 relay cells, with rather weak synapses (~1 mV), that individually would never trigger a cortical spike. Passed this population size limit, little or no gain was observed, indicating a saturation of the convergent circuit.

These results are coherent with findings obtained *in vivo* and related to the synaptic physiology and structure of the thalamocortical pathway. Thalamocortical synapses on stellate neurons in layer 4 are classically thought to be among the most powerful input in the neocortex. However, recent *in vivo* data show that they are weak (~0,5-2 mV) but that a subnetwork of at least ~30 inputs needs to be synchronously active to drive a single cortical cell (Abeles 1982)(Bannister et al. 2002)(Bruno et al. 2006)(H.-ping Wang et al. 2010). We propose here that the most optimal convergent network is composed of approximately 90 TC cells and that statistically at least one third of these cells are required to fire simultaneously in order to elicit a spike in the target cortical neuron. We propose that the ongoing cortifugal synaptic bombardment reconfigures the effective selection of the active afferents of this ever changing variable-size subnetwork, across a much larger pool of potential afferents anatomically connected in a convergent circuit.

VII.4.2 – Synchrony detection and spike-timing in convergence

We found that the thalamocortical convergent circuit was adapted to detect synchrony in the afferent retinal ganglion cells activity. When considering the biologically realistic situation at the retinothalamic stage, where multiple RGC project through both convergent and divergent processes to the TC cells, a relative synchronization of the retinal afferents was critical to convey an efficient transfer to the cortical neuron.

The activity of local groups of cells with neighboring receptive fields can be significantly correlated if the visual input itself has strong spatial and temporal correlations, as is the case with natural scenes (Field 1987a)(D. W. Dong & Atick 1995)(Simoncelli & Olshausen 2001a). Whether correlations among the retinal ganglion cells are strong enough to drive

synchronously their thalamic targets remain a matter of debate. A possibility is to consider multiple arrays of small intermingled thalamocortical convergent networks, such as studied here, each capable of detecting and relay specific sets of synchronous RGC. In this framework, each set of synchronously active RGC could represent a distinct feature of the visual scene and convergent networks involved in the RGC synchrony detection could propagate meaningful representations of the visual space to cortical layer 4. This intuitive proposition should be tested in larger scale computer simulations.

In contrast with the importance of the correlation level of RGC activity, we found that –in the presence of background synaptic noise–, information transfer remained robust in the face of jitters applied to the timing of retinal and thalamic inputs. *In vivo*, LGN cells with overlapping receptive fields of the same type (ON-center or OFF-center) often fire spikes that are synchronized within 1 ms (Alonso et al. 1996) and the thalamocortical transmission variability is low (0.4 ms) (Briggs et al. 2007). In a demanding test in which increasingly large delay jitters were randomly applied to the feedforward circuit, transfer efficiency decreased by less than 20% for delay jitters up to 3 ms in either the retinal or the thalamic inputs, suggesting that the deleterious effect of retinocortical propagation variability on signal transfer can be easily overcome by the gating effect of the corticothalamic feedback on the TC cell population.

While delay jitters applied to the retinal inputs only shifted by a few milliseconds the arrival of spikes on the target thalamic neurons, desynchronization of the RGC lowered the spike-timing coherence of the retinal spikes, thus affecting the synchrony detection of thalamic inputs by the cortical neuron.

Activity desynchronization among multiple cells and delay jitters applied to a cell's inputs may be closely linked to the fundamental notions of trial-to-trial reliability and precision of spike timing (Tiesinga et al. 2008). While the reliability of a spike is linked to its occurrence in a broad time window, its precision can be defined by its lag within the time window. We emphasize the fact that synchrony detection in convergent networks requires the retinal spikes to fall within a ~10 ms time window (this estimate corresponds to twice the STA peak half-width obtained for the optimal regimes in **Fig. 3C** and is coherent with the time window for thalamic spikes synchronization found in (Q. Wang, Webber, et al. 2010)) but the precise timing of individual spikes within this time window is not a critical factor for an efficient information transfer to the cortical cell.

VII.4.3 – Single cell trial-to-trial coding versus population level averaging

Looking at the effect of the cortically-induced synaptic noise on TC cells responsiveness, we found important distinctions when considering the isolated cell or the higher organization level of the layer of thalamic cells.

In individual TC cells, an input-output transfer function can be measured by evaluating the spiking response probability of the neuron to individual excitatory retinal-like synaptic inputs. Such a probabilistic input-output curve defines the neuronal responsiveness over a wide range of inputs and time and is characterized by its slope, or gain, that was shown to be efficiently modulated by the dynamical interactions between the inputs and the synaptic bombardment-induced membrane voltage fluctuations (Y Shu, A Hasenstaub, et al. 2003)(Wolfart et al. 2005), a phenomenon linked to stochastic resonance (M Rudolph & A

Destexhe 2001)(McDonnell & D. Abbott 2009). In plain terms, stochastic resonance means here that increases in membrane potential variance resulted in an enhancement of the probability of spike generation to small EPSP. A likely reason for this resonance is that, when considering small inputs, the facilitatory effects of the depolarizing components of the noise (averaged from many trials) are 'statistically' greater than the decremental effects of the hyperpolarizing components (because of a floor effect).

In this previous approach, synaptic noise controlled the cell responsiveness in a probabilistic manner, and the repetition of trials of similar inputs was necessary to average the response over time and build up the full description of the input-output transfer function.

In the brain such averaging is unnecessary and there must be mechanisms responsible for the rapid extraction of the probability function underlying neuronal responsiveness. We show here that such a function can be embedded at a higher level of integration, where a target cortical cell can decodes probabilistic signal integration distributed in the thalamic layer of the convergent circuit. The statistical effect of stochastic resonance is parallelized and distributed across presynaptic thalamic cells and results from a subtle and swift impact of the cortically-driven membrane voltage fluctuations produced simultaneously in the population.

VII.4.4 – The amplitude and fluctuations of background synaptic noise determine information transfer

Systematic exploration of the parametric space defined by excitatory and inhibitory conductances (at the level of the thalamic population) led to the definition of an 'optimal noise', characterized by its rather small amplitude of fluctuations compared with the previous works cited above, and a balance of excitation and inhibition in well defined limits, slightly favoring the excitatory component of the synaptic bombardment. The amplitude of the optimal voltage fluctuations in biological and model neurons (both excitatory and inhibitory fluctuation ratios are 0.2, corresponding to s.d. = 1-1.4 mV for low and high conductance states, respectively) fell in the lower end of the distribution of amplitudes for which responsiveness was enhanced in isolated relay cells recorded *in vitro* (see **Fig. 1C** in (Wolfart et al. 2005)). This latter study used a different balance of excitatory and inhibitory synaptic conductances in the favor of inhibition.

We defined low and high conductance states that differ by their total CT feedback synaptic conductances but shared high information transfer capabilities, provided that the ratio of the excitatory to the inhibitory components of the synaptic bombardment was optimally adjusted. The distinction between low and high conductance states is nevertheless important. Less than 10% of the relay cell inputs come from retinal afferents and ~60% from the CT feedback. It remains more than ~30% of relay cell inputs that originate from other thalamic areas, from indirect CT feedbacks whose cortical cells are not located in the striate cortex and not contacted by LGN cells (Saalmann & Kastner 2009) and from diffuse neuromodulatory afferents (D A McCormick 1992). These additional inputs may occlude the modulatory effect of the dedicated CT feedback on the TC cells via a change in the conductance of the cell membrane. For instance, an increase in the total conductance level of a cell leads to a decrease in its apparent membrane's resistance, thus decreasing via a shunting effect the voltage deflection provoked by other synaptic events. In this situation, the high conductance state CT feedback would strongly modulate the TC cells while the low conductance state CT

feedback could fail to efficiently modulate the TC cells. In contrast, a globally low conductance level (CT feedback and external inputs are weak) may amplify small amplitude retinothalamic AMPA events because of the effective high input resistance of the cell's membranes allowing small inputs to provoke large voltage deflections while the same inputs in a globally high conductance state would be filtered.

These observations point out that the functional role of the CT feedback could be ensured in a variety of physiological or pathological synaptic contexts, by simply adjusting the bombardment amplitude and fluctuations, including the balance of excitation and inhibition, over a wide-range of conductance states. An intriguing question is whether such a property could be involved in adaptation of the thalamic circuitry to disruptive effects resulting from several affections such as age related macular degeneration, stroke or phantom sensations. While phantom sensation might result from a local deafferentation of thalamic circuit from sensory inputs in the somatosensory system (comparable to the situation in **Fig. 4F** where the thalamocortical transfer is highest but decoupled from the sensory afferents), age related macular degeneration is characterized by a progressive loss of central vision resulting from retinal impairments of localized area in the fovea (de Jong 2006). Thalamic cells in register to the macula are decoupled from normal retinal information. However, in early stage of the disease, when the macula is very small, the visual symptoms are inconspicuous (Hogg & Chakravarthy 2006) and it can be asked if compensatory mechanisms such as an adaptation of the corticofugal activity, can be at work in the corresponding thalamocortical circuitry.

Perhaps counter-intuitively but consistent with data *in vivo* (Rathbun et al. 2010), synaptic bombardment statistics, even when optimal, provoked non-specific spikes in the TC cells (spikes not induced by sensory inputs) resulting in a firing in TC cells in average higher (by about 17%) than those recorded in the retinal input or the cortical output (**Fig. 4C**). This is because membrane voltage fluctuations in TC cells were often sufficiently large to bring the potential across the spike threshold. These non-specific spikes elicited in individual TC cells were not detected by the cortical neuron since it would have required many of such spikes to happen coincidently in different TC cells to ensure transmission through summation. We can question however whether non-specific spikes could nonetheless carry information *in vivo*. When considering the CT feedback as the result of a cortical computation in response to various stimuli, it has been proposed that part of the cortical function is devoted to predict future sensory inputs and constantly readjusts its output to optimally reflect the afferents-driven cortical representations (Crick 1984)(Mumford 1991)(Montero 1999)(Adam M Sillito et al. 2006). Hence, we could expect the dense and continuous activity of the CT feedback to strongly modulate the thalamus by causing retina-unrelated synaptic events and spikes in the TC cells in time register when retinal spikes are expected by cortical higher areas.

This is perhaps what happens in the thalamus during attention. Attention typically amplifies neuronal responses evoked by task-relevant stimuli while attenuating responses to task-irrelevant distracters (John H Reynolds & Chelazzi 2004)(Knudsen 2007). Thalamic relay neurons in the awake monkey performing an attentive task had their firing increased by 12-21% (McAlonan et al. 2006)(McAlonan et al. 2008). In these experiments, individual relay neurons were recorded extracellularly, giving no information on the intracellular mechanism responsible for the attention-dependent increase firing. We can only speculate in accordance with the authors that this increase is likely resulting from a change in the balance and strength of cortically-driven synaptic inputs.

VII.4.5 – Are correlations in the converging thalamic layer a candidate mechanism for selective attention?

The mechanisms implementing selective attention at the circuit level in the thalamus might be more subtle than a mere increased cellular discharge, as suggested by studies in the monkey area V4 in the neocortex. Individual V4 neurons responded to attended stimuli that were too faint to elicit a response when unattended (a reduction in contrast-response threshold). This increase in sensitivity is reflected in a leftward shift in the contrast-response function without a substantial increase in the firing response to high-contrast stimuli (J H Reynolds et al. 2000). Multicellular studies revealed that spatially selective attention acts to reduce task-irrelevant correlated noise (Cohen & J. H. R. Maunsell 2009)(Mitchell et al. 2009). The source of noise originates from slow to intermediate timescale fluctuations in firing rate that are correlated across relatively large populations of neurons and it was suggested that the attention-dependent reductions in correlated firing would produce much greater improvements in signal-to-noise ratio than the increases in firing rate associated with attention (Mitchell et al. 2009).

We implemented correlations in the synaptic bombardment across the TC cells in both BICN and model circuits. We found that an uncorrelated top-down input was highly efficient to promote the relay of retinal signals to the cortical neuron, while correlation had the opposite effect of blocking the relay. The explanation is that when the synaptic bombardment was strongly correlated across the thalamic population, the TC cells membrane voltage fluctuations were nearly identical (on the basis of similar intrinsic membrane properties), hence stochastic resonance acted similarly on the whole thalamic population by either amplifying or attenuating every TC cell simultaneously. For instance, when a strong depolarization due to the top-down synaptic bombardment would elicit spikes in the entire population of TC cells, the convergent structure of the circuit would then amplifies the signal, and transmit a retina-unrelated spike to the cortical neuron. Therefore, correlated background inputs made the TC cells act as similar detectors and implied an all-or-nothing behavior in the convergent circuits. Conversely, weakly correlated or uncorrelated inputs made the stochastic resonance independent for every TC cells. The retinal signal could therefore be detected independently by each TC cell, where each one of them would become an independent detector discerning features in the retinal signal that may not be seen by the neighboring cells and transmitting its own informative contribution to the cortical neuron.

At low correlation level in the CT input, a slight increase of correlation led to a large decrease in the efficiency of the retinocortical transfer (**Fig. 4E**) despite an almost undetectable increase in the pair-wise correlation of the relay cells (**Fig. 4B**, thick curve). These results show that differences in thalamic pair-wise spike correlations, so small that it could barely be detected using dual recordings, may nonetheless strongly impact thalamocortical processing. This is consistent with a recent study in the cortex, showing that neurons with similar orientation tunning virtually share no correlation (Ecker et al. 2010), and another study stressing the high impact of the low correlations in neural populations (Schneidman et al. 2006).

In summary, corticothalamic input-induced correlations in the thalamus embodies yet another population emergence effect in which the overall retinocortical transfer efficiency is not modulated by a variation in the activity of single TC cells but rather by the differential

integration of many TC cell responses. We propose that a stochastic facilitation process (McDonnell & Ward 2011) at the whole thalamic population level enhances the global sensory information transfer in presence of decorrelated corticogeniculate feedback bombardment. We propose further that such a process may be the basis for attentional modulation of sensory signals at the thalamic level.

VII.4.6 – The corticothalamic feedback is not the sole source of decorrelation

Neurons in the brain present a wide variety of intrinsic properties and morphological characteristics. There is different thalamocortical cell-types and each type may vary from cell to cell in its characteristics, we therefore studied the impact of such heterogeneity, as a source of decorrelation on signal transfer in convergent networks.

It was recently shown *in computo* that an heterogeneous population of neurons generated more output entropy than a population made of identical neurons (Padmanabhan & Nathaniel N Urban 2010)(R. I. Wilson 2010). Output entropy only quantifies the amount of diversity in the response while the mutual information measurements we performed characterize the dependencies between a stimulation and a response by quantifying the amount of diversity in the response that can be explained by the stimulation. Their result is easily explained by the fact that the neuronal heterogeneity contributes to decorrelate the population activity as discussed above, leading to an increase in the diversity of the neuron's responses at the population level (hence contributing to the output entropy increase). We investigated various level of heterogeneity by designing thalamic layers composed of heterogeneous model TC cells that were obtained after randomization of the conductances parameters of the original model TC cell.

First, we found that information transfer kept increasing up to a drastic amount of cellular heterogeneity which is likely to be biologically unrealistic (some TC cells display a highly saturated discharge activity, others are silent; **Fig. 6B**, traces for 60% variation). This result is surprising since a number of TC cells taken individually fail to respond properly to the retinal inputs. It should be noted that this 'rescuing' effect of heterogeneity was particularly prominent in presence of correlated synaptic noise, a situation that actively imposes a low information transfer. In contrast, the cellular heterogeneity rescuing effect was largely occluded by the voltage variability imposed by the synaptic bombardment in the uncorrelated situation. This aspect is interesting for several reasons. First, input synaptic variability is a dynamical process capable of adapting rapidly, perhaps instantaneously, to the needs of sensory transfer, contrary to cellular variability that is a presumably static, at best slow (S. B. Nelson & Turrigiano 2008), means of decorrelation. Second, despite the cell-to-cell differences, synaptic bombardment statistics (mean and standard deviation of the excitatory and inhibitory synaptic noise conductances) did not need to be tuned in a per-cell manner in order to provide an efficient transfer, instead, tuning the statistics as a whole for the 'average cell' in the heterogeneous population resulted in a higher transfer efficiency compared to the same tuning in an homogeneous population. We obtained the optimal values of synaptic noise conductances parameters by maximization of the mutual information at the population level, which implies that some individual relay cells did not respond optimally to every inputs (**Fig. 6B**). This apparent discrepancy between results obtained in the isolated cell and in the circuit is yet another indication that 'the whole is different from the sum of the parts' and that discrete and distributed changes imposed in the statistics of the synaptic noise in individual cells may

have a fundamental and unpredictable impact at the level of the whole thalamic population.

Put together, these properties of static cellular variability and dynamical synaptic decorrelation provide a powerful combination for the optimization of information transfer.

VII.4.7 – The coherence of thalamic oscillations controls information transfer

The top-down correlations we implemented among the TC relay cells relied on the correlation of the whole frequency spectrum of the synaptic noise conductances. Another way by which the brain imposes correlated firing in the LGN arises from oscillatory activities which are often centered on a specific frequency, enabling them to drive correlated spiking during periods of depolarization synchronized among the TC cells. Oscillations are widely present in the thalamocortical system during wakefulness and sleep and there is a growing body of evidence that they could be associated to sensory flow filtering and attentional modulation.

From wakefulness to sleep, a variety of rhythms have been reported in the thalamus. In relaxed wakefulness, the electroencephalogram (EEG) exhibits robust rhythms in the α band (8-13 Hz), which decelerate to θ (2-7 Hz) frequencies during early sleep (S. W. Hughes et al. 2004)(S. W. Hughes & Crunelli 2007), followed by the 10-14 Hz spindles waves and the slow (< 1Hz) rhythms during non-REM sleep ((Steriade et al. 1993); for a recent review see (Crunelli & S. W. Hughes 2010)). Spindles are perhaps among the best-understood synchronized oscillations generated endogenously in the thalamocortical system during slow wave sleep ((von Krosigk et al. 1993); for a review see (D A McCormick & T Bal 1997)). Spindles are known to be spatially correlated in the thalamocortical system, they lost their coherence after decortication in the cat, demonstrating the involvement of the CT feedback in the correlating process (Contreras et al. 1996).

We had proposed earlier that spindle oscillations, studied at the single-cell level, had the property of imposing a temporal decorrelation of retinal cell input and thalamic relay output, resulting in the functional disconnection of the cortex from the sensory drive (Le Masson et al. 2002). This idea was confirmed recently in human in a study showing that the amount of spindles correlated with sleep robustness: people having more spindles were more likely to stay asleep in noisy situations (Dang-Vu et al. 2010).

Signal decoupling by means of synchronized oscillations is most likely to reach its maximum impact in situations of anesthesia or epilepsy. A theoretical study based on human EEG recordings proposed recently that Propofol, a short-acting hypnotic agent, can induce alpha oscillations in the thalamus thereby hindering the relay of sensory input to the cortex. The authors suggested that the thalamocortical coherence is a mechanism for loss of consciousness (Ching et al. 2010).

Patients with absence epilepsy constitute 10% of all patients with pediatric epilepsy. Absence epilepsy is characterized by 3 Hz bilateral SW complexes on the EEG and a loss of awareness in human (J. R. Hughes 2009) and faster frequencies in animal models (Crunelli & Leresche 2002). It may be caused by a focal disruption of information processing in specific corticothalamic networks, while other networks are spared (Hal Blumenfeld 2005). Strong cortical input to an isolated thalamus can switch intrathalamic oscillations from the fast (10 Hz) spindle-like to a slow (3 Hz) rhythm (Thierry Bal et al. 2000)(H Blumenfeld & D a McCormick 2000). These data provide evidence for the sensory signal decoupling ability of

low frequency coherent oscillations, in the 3 to 10-14 Hz range, occurring during states of low vigilance under the mediation of top-down inputs.

Conversely, during wakefulness, the dissolution of correlations and/or coherent oscillations seem to be associated with attention. Wakefulness-associated oscillations were generally studied in the thalamocortical system using local field potentials and electroencephalography in which average signals reflect the activity of large populations of neurons, with an increase in power of particular rhythm reflecting a broad coherence of the neuronal activity in the specified frequency range. For instance, it was shown in the monkey primary visual cortex that the alpha frequency band power decreased (fewer correlation in the neuronal activity) when monkeys attended a task-relevant stimuli (Bollimunta et al. 2011). An analogous phenomena was reported in the primary somatosensory cortex of humans for the mu rhythm (S. R. Jones et al. 2010). The authors found that cued attention impacted mu-alpha rhythms in the somatopically localized hand representation, showing decreased power after attention was cued to the hand and increased power after attention was cued to the foot.

Altogether, these studies suggest that focused attention is associated with a decrease in the correlation of neural activity and that sensory blockade during sleep or loss of consciousness is associated with increased correlations.

Our present work further suggest that the decoupling effect of synchronized oscillations culminates when implemented at the population level, in the ~90 cells of the canonical convergent thalamocortical circuit. We found *in computo* that coherent thalamic oscillations in a broad range of tested frequencies effectively reduce the retinocortical signal transfer efficiency compared to desynchronized oscillations.

However, an opposite effect was reported in a study where coherent thalamocortical oscillations in the beta range (15-30 Hz) and increases in both the LGN and the primary visual cortex gamma power were observed in cat local field potential (LFP) recordings during focused attention (Bekisz & Wróbel 2003). The authors proposed that enhanced beta activity within the primary visual cortex and LGN might be an electrophysiological correlate of the attentional mechanism that increases the gain of afferent visual information flow to the cortex.

This discrepancy may only be apparent. While a growing body of evidence (Cohen & J. H. R. Maunsell 2009)(Mitchell et al. 2009)(Ching et al. 2010)(Dang-Vu et al. 2010)(S. R. Jones et al. 2010) (Bollimunta et al. 2011), including the present results, points towards the importance of decorrelation for an improved sensory flow, we may consider the idea that a putative active filtering mechanism for attentional modulation should not only favor the relay of relevant information but simultaneously and actively reduce the non-relevant information for the current task and context. In this model, active decorrelation, that was shown theoretically to emerge from recurrent network dynamics (Renart et al. 2010), would favor at any point of space and time a given sensory information stream while simultaneously shutting down other non-relevant streams by imposing correlations and/or coherent oscillations.

In summary, when considering the thalamus as an array of massively intermingled thalamocortical convergent networks, we envision a mechanism of selective sensory attention by which top-down cortical inputs could create an ever changing landscape of islands of highly efficient sensory spike transfer in a network otherwise decoupled from its inputs.

VII.5 – Materials & Methods

VII.5.1 – Animal experimentation

All *in vitro* research procedures concerning the experimental animals and their care adhered to the American Physiological Society's Guiding Principles in the Care and Use of Animals, to European Council Directive 86/609/EEC and to European Treaties Series 123 and were also approved by the regional ethics committee "Ile-de-France Sud" (Certificate 05-003). Animals used in these experiments have been bred in the Central CNRS Animal Care at Gif-sur-Yvette (French Agriculture Ministry Authorization: B91-272-105) under the required veterinary and National Ethical Committee supervision.

VII.5.2 – *In vitro* preparations

In vitro experiments were performed on 350 mm-thick slices from the lateral geniculate nucleus of rat thalamus. Wistar Rats, 4–6 weeks old (CNRS, Gif-sur-Yvette), were anesthetized with sodium pentobarbital (30 mg/kg) before craniectomy and cortex removal. The slices were maintained in an interface style recording chamber at 34–35°C. Slices were prepared on a DSK microslicer (Ted Pella, Redding, CA) in a slice solution in which the NaCl was replaced with sucrose while maintaining an osmolarity of 314 mosM. During recording, the slices were incubated in slice solution containing (in mM) 126 NaCl, 2.5 KCl, 1.2 $MgSO_4$, 1.25 $NaHPO_4$, 2 $CaCl_2$, 26 $NaHCO_3$, and 25 dextrose and aerated with 95% O_2-5% CO_2 to a final pH of 7.4. 30 minutes to 2 hours of recovery were allowed before intracellular recordings. Micropipettes were filled with 1.2–2 M potassium acetate and 4 mM KCl and had resistances of 80–110 Mohm after bevelling.

The dynamic-clamp technique (H. P. Robinson & Kawai 1993)(Sharp et al. 1993)(Destexhe & Bal 2009) coupled with an Active Electrode Compensation (AEC) method that we developed and validated recently *in vivo* and *in vitro* (Brette 2009) was used to inject computer-generated conductances in real neurons. The AEC method allows the removal in real time of electrode noise from intracellular voltage recordings. Dynamic-clamp experiments were run using the Real Time-NEURON environment (Destexhe & Bal 2009), which is a modified version of NEURON 6.0 (Hines & Carnevale 1997). The dynamic-clamp protocol was used to insert the fluctuating conductances underlying synaptic noise in cortical neurons using the previous model, the post-synaptic neuron being now the recorded neuron, similar to a previous study (A Destexhe 2001). The injected current is determined from the fluctuating excitatory and inhibitory conductances as well as from the difference of the membrane voltage from the respective reversal potentials.

We analyzed 8 neurons from 5 animals. These neurons had a resting potential ± s.e.m. (standard error of measurement) of -66 mV and an input resistance of 88 MΩ when recorded with sharp electrode in an interface chamber (1 neuron) and of -71 ± 2 mV and an input resistance of 338 ± 48 MΩ when using patch pipettes in a submerged chamber (7 neurons). All cells showed classical rebound burst discharges accompanied by low-threshold calcium spikes (LTS) upon repolarization after hyperpolarization.

VII.5.2 – Circuit modeling

The circuits were modeled under the NEURON simulator and are described in the results section. Cortical and TC model neurons are based on single-compartment models from previous modeling studies (A Destexhe et al. 1998)(Alain Destexhe et al. 1998). Synapses are conductance-based so that inputs elicited in the post-somatic compartment unitary conductance patterns of the form

$$G_{syn}(t)=\omega_{syn}\frac{t-t_0}{\tau_{syn}}\exp(-\frac{t-t_0-\tau_{syn}}{\tau_{syn}}) \quad \textbf{(Rel. 1)}$$

where ω_{syn} is the peak amplitude of the synapse conductance, τ_{syn} is the time to the peak amplitude, t_0 the time of the spike and t the time variable (Fig. 1A, inset). This conductance is then translated into a current which is injected in the post-synaptic compartment as follow:

$$I_{syn}(t)=G_{syn}(t)(E_{syn}-V(t)) \quad \textbf{(Rel. 2)}$$

where E_{syn} is the reversal potential of the synapse and $V(t)$ the membrane potential of the post-synaptic compartment. Synapses are excitatory-type and mimic AMPAR (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) mediated current flows in the post-synaptic compartments. The reversal potential is 0 mV, the time to the peak amplitude is 1 ms and the peak amplitude ω_{syn} is 12.5 nS for the TC cells (Turner et al. 1994)(Casti et al. 2008). For the cortical cell, ω_{syn} is set to 2.33 (biological estimate), 7 or 21 nS for the 90 (biologically realistic size), 30 and 10 TC cells version of the hybrid circuit, respectively (Bannister et al. 2002).

Conduction delays were neglected since retinothalamic synapses have been shown to be synchronized within a millisecond (Martin et al. 1996) and TC propagation delays exhibit a very low variability (F Briggs et al. 2007). No plasticity rules were implemented in our models.

VII.5.3 – Corticohalamic feedback model

The CT feedback conveys a background synaptic noise which is simulated by stochastic conductances. The injected synaptic current due to the feedback was composed of two fluctuating conductances, excitatory $G_{exc}(t)$, and inhibitory $G_{inh}(t)$, and is determined by

$$I_{feedback}(t)=G_{exc}(t)(E_{exc}-V(t))+G_{inh}(t)(E_{inh}-V(t)) \quad \textbf{(Rel. 3)}$$

where E_{exc} and E_{inh} are the reversal potentials for excitatory and inhibitory conductances, respectively. Note that this current sums in the post-somatic compartment with the synaptic currents produced by the unitary conductance inputs described above. Each CT feedback synaptic conductance (G_{exc} and G_{inh}) was described by a stochastic equation of the type

$$\frac{dG_x}{dt}=-1/\tau_x(G_x-\langle G_x\rangle)+\sqrt{2\sigma_x^2/\tau_x}\zeta_x(t) \quad \textbf{(Rel. 4)}$$

where G_x stands for either G_{exc} or G_{inh}, $<G_x>$ is the mean conductance, τ_x is the correlation time, σ_x^2 is the variance of the conductance and $\xi_x(t)$ is a Gaussian noise of zero mean and unit variance. These equations are identical to that derived in (A Destexhe 2001) and reflects through a Gaussian distribution the total conductances seen by a TC neuron permanently bombarded by thousand of synaptic events originating from cortical cells.

Synaptic noise mean conductance values were normalized relative to the leak conductance of each TC neuron. Normalization relative to the leak conductance ensures that the the

synaptic conductances will produce a similar voltage deflection regardless of the intrinsic properties of a cell *in vitro* or *in computo*. We thus defined the 'conductance amplitude' as $\langle G_x \rangle / G_{leak}$ for both the excitatory and the inhibitory component of the synaptic bombardment. In order to keep the fluctuation deflections caused by the synaptic noise conductances proportional to the mean level of the conductances, we defined the 'conductance variation ratio' as $\sigma_x / \langle G_x \rangle$ similarly to the conductance amplitude.

The parameters τ_{exc} = 2.7 ms and τ_{inh} = 10.5 ms were adjusted to match the power spectrum of synaptic conductances resulting from thousands of randomly releasing synapses (A Destexhe 2001). The mean and variance of the conductances were adjusted such as to optimize the transfer efficiency of the convergent circuit (**Fig. 3**, see Results).

VII.5.4 – Thalamocortical correlation schemes

TC membrane potential correlations among the whole thalamic population were induced by the CT synaptic bombardment. Two correlation schemes were considered. The first scheme correlated homogeneously the entire thalamic population with a coefficient C_{noise} such as

$$G_x^{corr}(t) = \sqrt{1 - C_{noise}}\left(G_x^{uncorr}(t) - \langle G_x \rangle\right) + \sqrt{C_{noise}}\left(G_x^{common}(t) - \langle G_x \rangle\right) + \langle G_x \rangle \quad \textbf{(Rel. 5)}$$

where G_x stands for either G_{exc} or G_{inh}, G_x^{corr} is the resulting correlated conductance noise, G_x^{uncorr} is an uncorrelated conductance noise specific to each TC cell, G_x^{common} is a common conductance noise identical in every TC cells and $\langle G_x \rangle$ is the mean conductance. This expression assumes that G_x^{uncorr} and G_x^{common} have identical mean and variance so that the resulting G_x^{corr} has identical statistics. This scheme was denoted as the 'homogeneous' correlation scheme. Its correlation strength, C_{noise}, ranges from 0 for cell-independent cortical inputs to 1 for common cortical inputs in the whole thalamic population.

The second scheme correlated completely (C_{noise}=1) a subset of the population so that only a part of the thalamic population received common cortical inputs while the rest of the population received cell-independent cortical inputs (C_{noise}=0). We denoted this scheme as the 'heterogeneous' correlation scheme and its correlation strength C_{noise} is defined as the ratio of the 'correlated subpopulation size' to the 'total population size' of the thalamic layer.

VII.5.5 – Transfer efficiency analysis

We calculated the efficiency of the global retinocortical sensory signal transfer and partial retinothalamic and thalamocortical signal transfers by means of mutual information theoretical analysis

$$MI(S;R) = \sum_s P(s) \sum_r P(r/s) \log_2 \frac{P(r/s)}{P(r)}$$

where *S* denotes the stimulation, *R* the response, *P(s)* is the probability of presentation of the stimulus window *s*, *P(r)* is the probability of presentation of the response window *r* and *P(r/s)* is the probability to obtain the response window *r* in response to the stimulus window *s*. For retinocortical signal transfer analysis, *S* is the spiking activity of a retinal cell and *R* is the spike train response of the target cortical cell. Stimulations and responses consisted in sequences of '0' and '1' with fixed time bin size where '0' denotes the absence of a spike in

the time bin and, conversely, '1' denotes the presence of a spike. Rarely, when more than one spike happened in a single time bin, a '1' was counted. Recorded and simulated membrane potential traces where converted to spike trains using a spike threshold of -30 mV.

To consider as extensively as possible the spatio-temporal richness of the spike trains, we looked for correlations up to 30 ms using the smallest time bin allowed by the finite size of the data. We therefore segmented *S* and *R* in windows of 30 ms. *In vitro* recording time was at least 40 seconds and *in computo* simulation time was 100 seconds. We used a 3 ms time bin for the BICN transfer analysis and a 1 ms time bin for model circuit transfer analysis as a trade-off between the biological spike timing precision and the finite size of our data.

We emphasize that even if the maximum number of distinct window patterns could theoretically reach up 2^{10} for BICN and 2^{30} for model circuits, not all configurations can occur due to the limitations imposed by the intrinsic properties of the neurons such as the after-hyperpolarization following a spike. We verified that the number of unique window patterns was small enough compared to the recording and simulation times in order to avoid the well-known undersampling disaster. We did this with the help of extensive computer simulations on biological and synthetic data by gradually increasing the time bin and decreasing the window size until the finite data set corrections as described in (Strong et al. 1998) became negligible (less than 1% of the final values). Varying the time bin and window sizes did not change the structure of the mutual information as a function of the explored circuit parameters. In the worst case it only slightly affected the overall scale of the curves. Note that correlations on a timescale higher than 30 ms cannot be excluded. However, our numerical simulations did show that around 90% of the stimulation-induced correlations in the response are included in a 30 ms window.

We then checked for residual information bias by a bootstrap procedure. We randomly paired stimulation and response window patterns and computed the mutual information from these random pairings. The information obtained in this case should be zero and is an indication of residual error so we removed this bootstrap estimate from our mutual information calculations.

Although the synaptic transmission is instantaneous in our circuit model, a time lag between *S* and *R* was set to account for the propagation time due to the integration constant of the cells. When the model relay cells were used, the lags were best estimated to 6, 4 and 2 ms for the retinocortical, retinothalamic and thalamocortical transfers, respectively. *In vitro* time lag was re-estimated for each BICN reconstruction.

We also tested other methods to estimate the transfer efficiency including classical spike transfer probability and linear cross-correlation analysis (**Fig. S3**). In any case the mutual information analysis gave the most coherent results according to the paradigms explored in this study (see legend of **Fig. S3** for more details).

VII.5.6 – Cross-correlation analysis

We calculated the Pearson's linear correlation coefficients on spike trains for every unique pair of TC cells (**Fig. 4**). The bin size was set to 1 ms. We also calculated the average correlation coefficient in the whole thalamic layer.

VII.5.7 – Spike triggered average analysis

For each cortical spike, a 30 ms region preceding the spike was considered. The region was cut in bins of 1 ms each. Each bin consisted in the average number of thalamic spikes *n* ms before the cortical spike, where *n* is the index of the bin (**Fig. 3**).

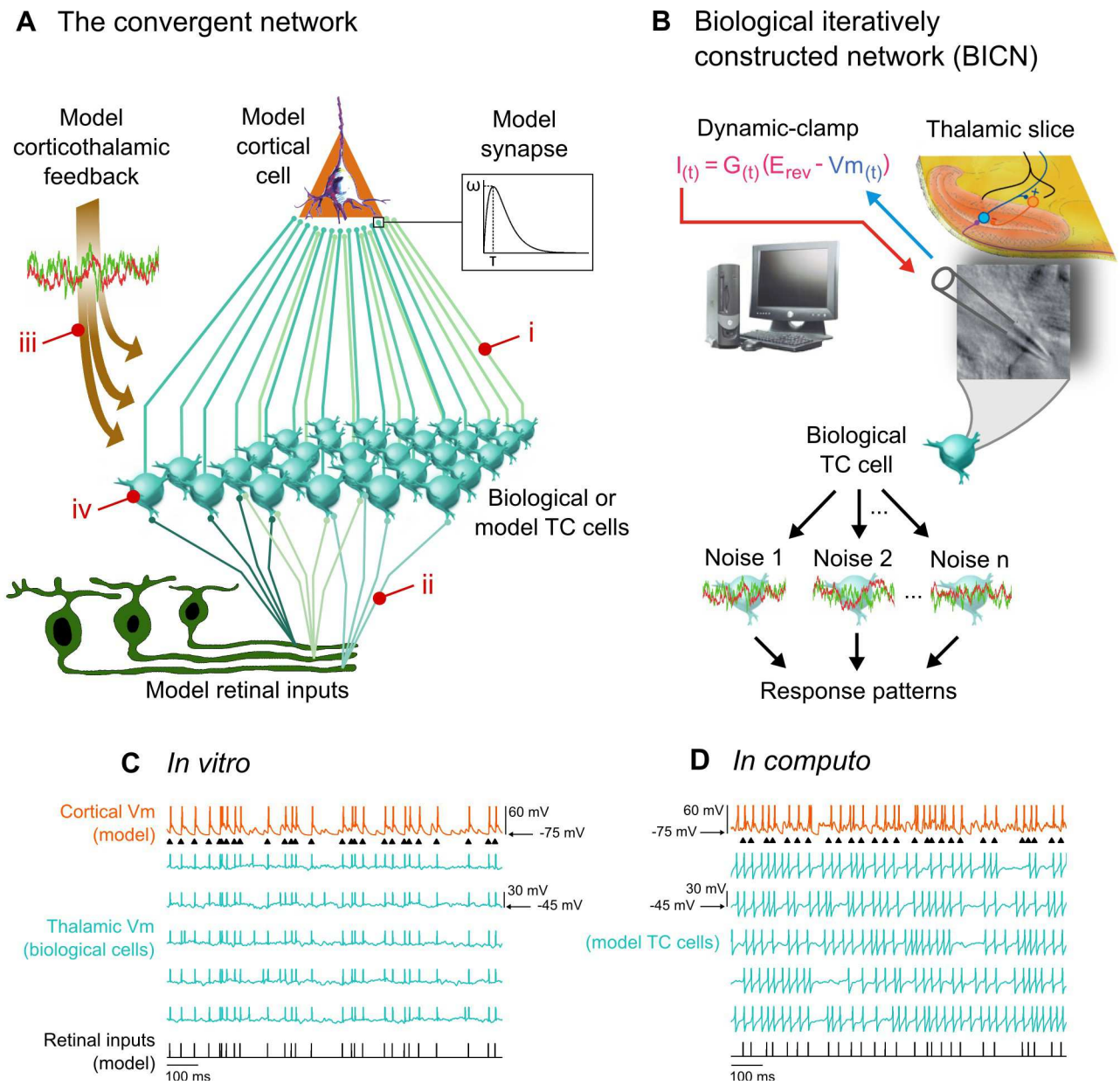


Figure VII-1: *In vitro* and *In computo* reconstructions of convergent thalamocortical networks

A. Hybrid convergent circuit model. Biological or model TC cells synaptically converge to a model cortical neuron. The population of TC cells is fed with model retinal inputs and receives a corticothalamic feedback mimicked through the injection of stochastically fluctuating mixed excitatory and inhibitory conductances. **Inset.** Retinal and thalamic synaptic inputs elicit somatic conductance-based events in the target neurons (see Materials & Methods). **i, ii, iii, iv.** Critical parameters of the circuit explored in this study. See text for more details. **B.** BICN consisted in at least one biological TC cell recorded multiple times with identical retinal inputs and varying corticothalamic feedback synaptic noise injected in real-time through dynamic-clamp. The obtained response patterns were then simultaneously replayed in the hybrid circuit thus mimicking the thalamocortical convergence. **C.** Membrane potential traces for a

BICN. A single TC cell was recorded sequentially using the same model retinal inputs but different realizations of a synaptic stochastic bombardment each sharing the same conductance mean and variance (this is the uncorrelated condition in Fig. 4 and 5). Only five out of the ten thalamic voltage traces are shown. Spikes were truncated to -15 mV. **D.** Same as C with model TC cells.

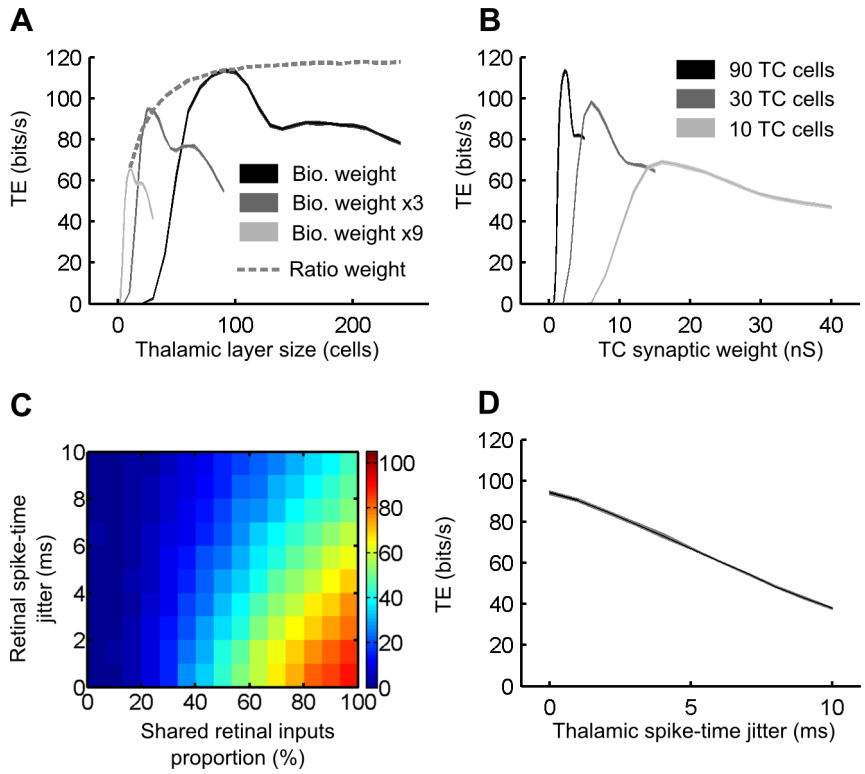


Figure VII-2: Network geometry affects the retinocortical signal transfer *in computo*

A. Transfer efficiency (TE) as a function of the thalamic population size. Each point represents a simulation of a model convergent circuit for three predefined TC synaptic weight values in addition to a special case where the synaptic weight was adjusted on a per-simulation basis (see text for more details). The thickness of the curves represent the standard deviation across ten repetitions of the same simulation under a different realization of the cortical feedback synaptic bombardment with the same statistics. **B.** TE as a function of the TC inputs synaptic weight with either 90, 30, or 10 model TC cells. **C.** Influence of the retinal inputs synchronization. The TE was measured for varying jitters and shared retinal inputs proportions (see text for more details). **D.** TE measured as a function of the thalamic spike-time jitter.

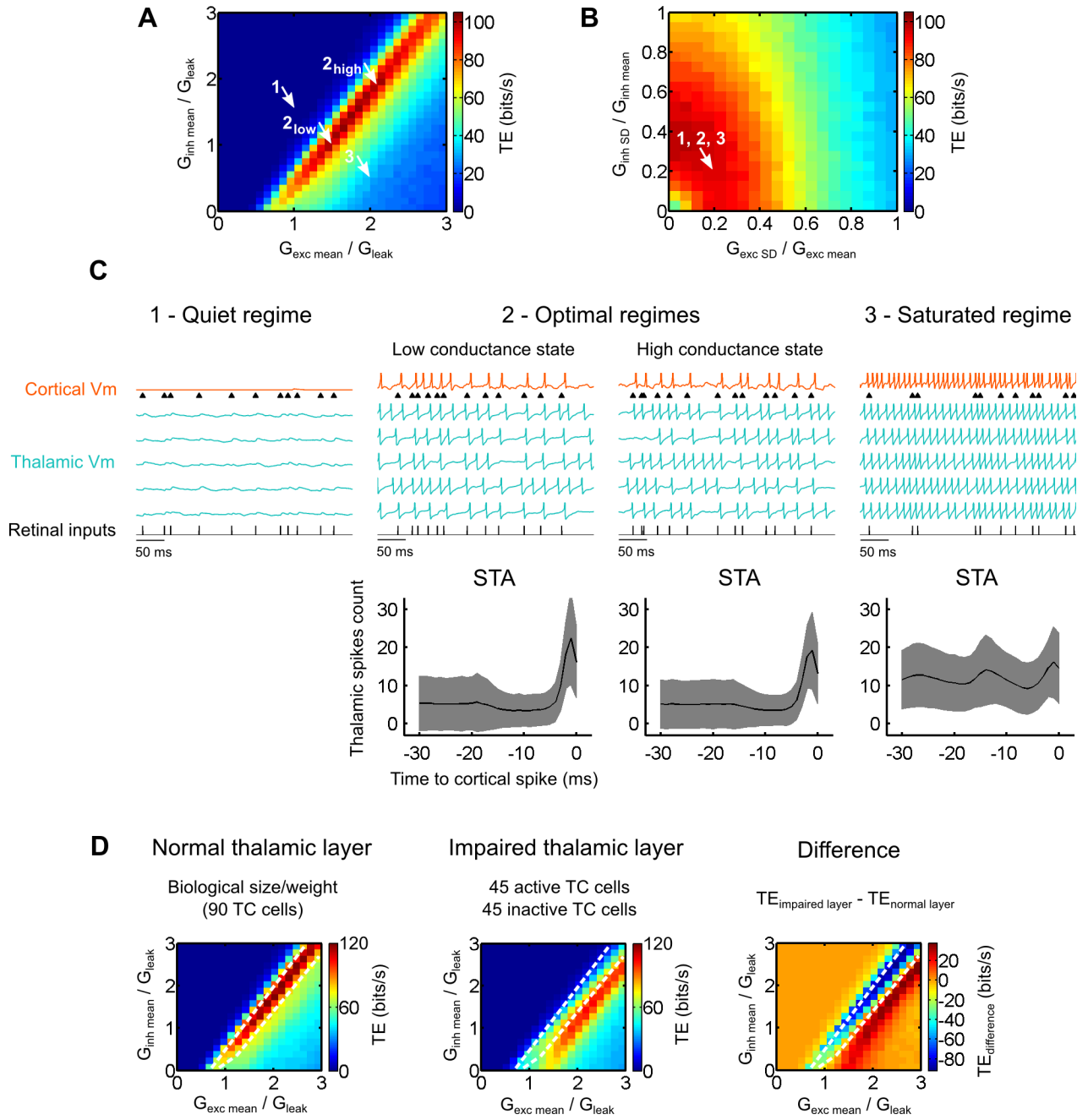


Figure VII-3: Background synaptic bombardment tunes the retinocortical signal transfer *in computo*

A. Effect of the mean excitatory and inhibitory conductances of the cortical inputs on the TE. Conductance values are normalized to the leak conductance of the TC cells. Each model TC cell in the circuit received an unique realization of the synaptic noise conductances with the same statistics (this condition is referred as the uncorrelated condition in later figures). Arrows denote specific operating regimes which are developed in C. The conductance variation ratio was fixed to 0.2 for both the excitatory and inhibitory components, an optimal value denoted by the arrow in B. **B.** Similar as A for the s.d. of the conductances. The s.d. of

the conductances were normalized relative their respective means. The conductance amplitudes were set to 1.5 and 1.0 for the excitatory and inhibitory components of the synaptic noise, respectively. These optimal values are denoted by the arrow '2_{low}' in A. **C. Top.** Membrane voltage traces for three operating regimes reflecting three distinct cortical feedback synaptic bombardment statistics. Each regime is shown by an arrow in A and B. The optimal regime was further separated into a low and a high conductance state. Voltage scaling is as in figure 1. **Bottom.** Cortical STA relative to the number of thalamic spikes arriving in the cortical target neuron were calculated for each of the above cortical voltage traces. The number of thalamic spikes preceding each cortical spike was averaged and plotted as the black curve. Grayed areas indicate the s.d. of the thalamic spikes across all cortical spikes. **D.** Numerical explorations as in A for a control normal biological size circuit and an impaired circuit where half of the thalamic cells were deafferented from their retinal inputs. The difference TE was calculated by substracting for each point the TE obtained for the normal layer to the TE obtained for the impaired layer. White dashed lines delineate the optimal transfer band in the control condition and are replicated in the two other graphs for ease of comparison.

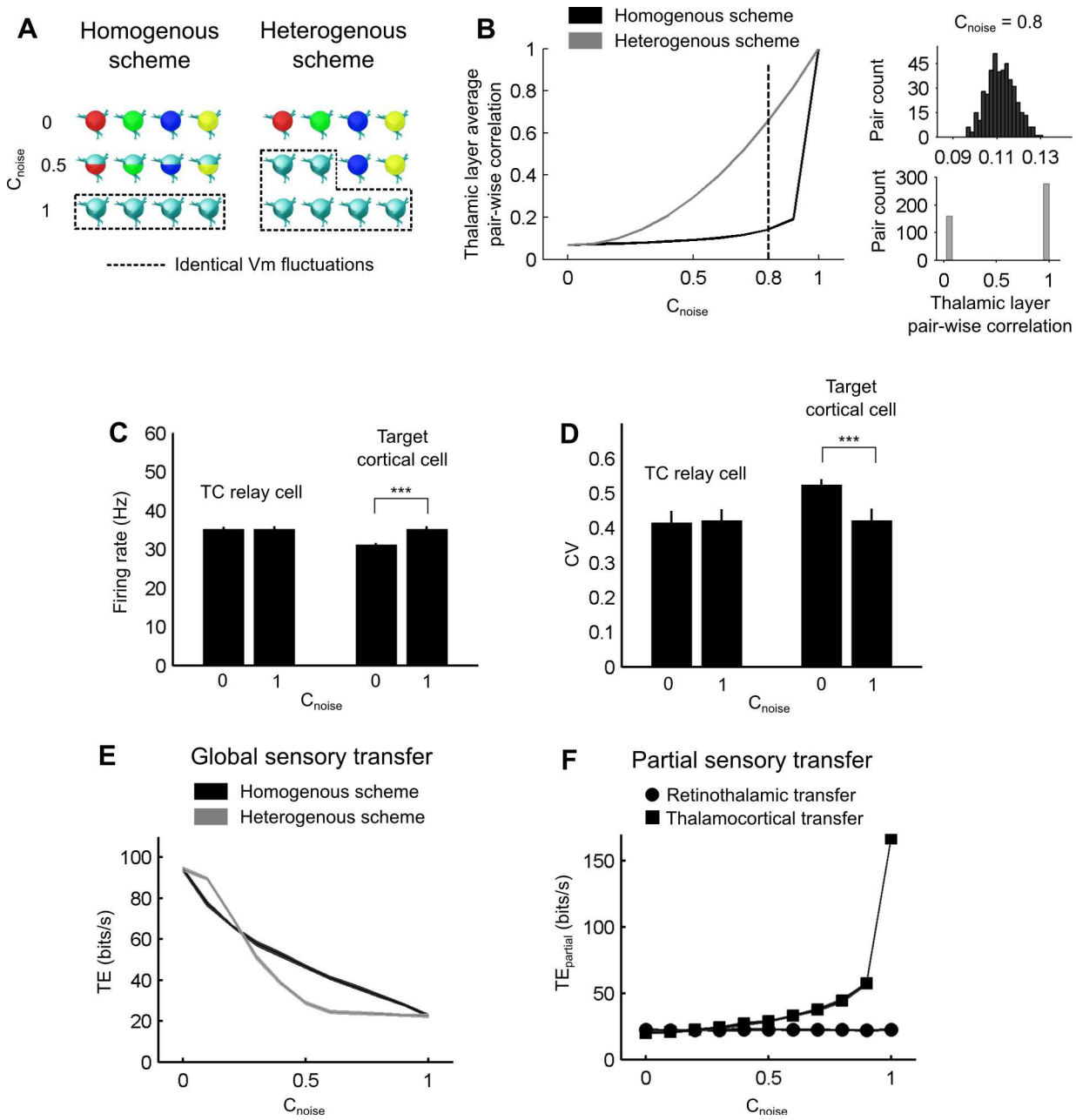


Figure VII-4: Cortical feedback synaptic noise correlation induced thalamic spike correlation, modulated the cortical response and degraded the retinocortical signal transfer *in computo*

A. Illustration of the two synaptic bombardment correlation schemes used in this study. Colored cells receive an identical synaptic noise. Non-colored cells received an independent synaptic noise. Partially colored cells receive a partially correlated synaptic noise. See text for more details. **B. Left.** Mean pair-wise spike correlations among the whole thalamic population as a function of the synaptic noise correaltion strength. **Right.** Example distributions of the thalamic pair-wise correlations for C_{noise}=0.8 (indicated by the dashed lines) for the homogeneous (top) and heterogeneous (bottom) schemes. **C.** Thalamic mean firing rate (±

s.d. across the whole thalamic population) and cortical firing rate (± s.d. across non-overlapping windows of the cortical spike train). **E.** Effect of the synaptic bombardment correlation strength on the TE for both correlation schemes illustrated in A. **F.** Retinothalamic and thalamocortical partial sensory transfer efficiencies ($TE_{partial}$) for the homogeneous correlation scheme. See text for more details.

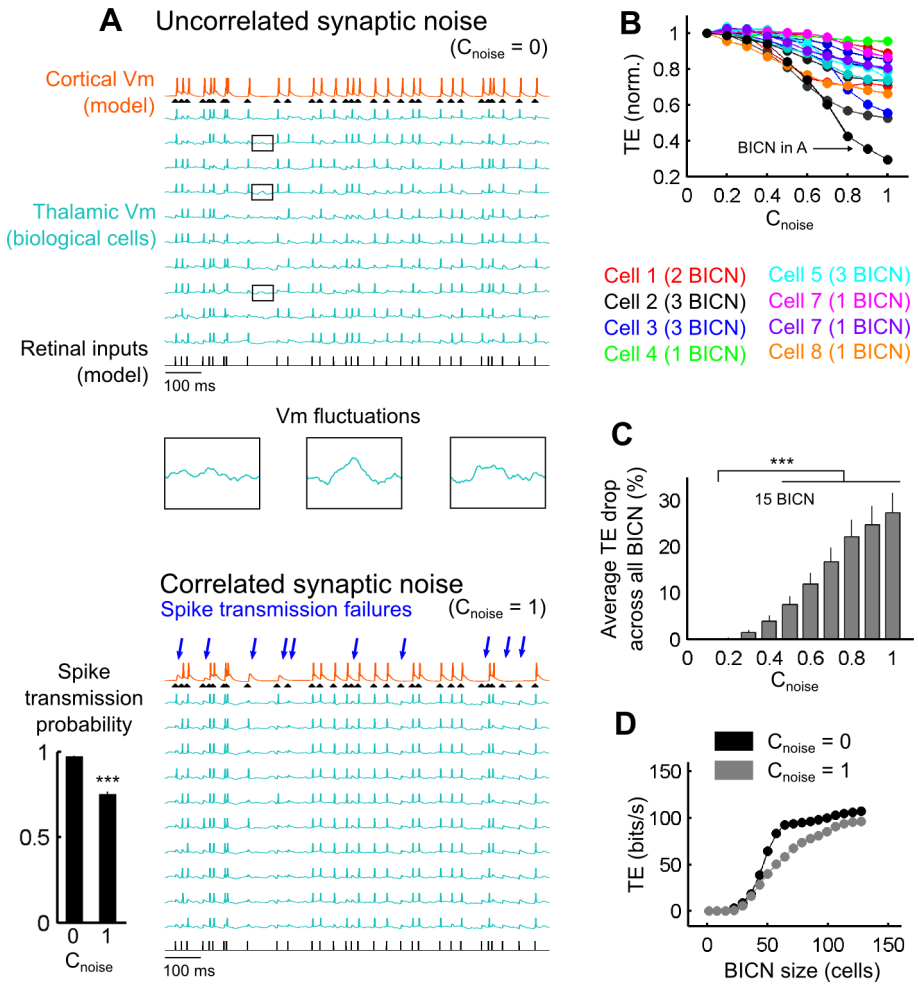


Figure VII-5: Cortical feedback synaptic noise decorrelation boosted the retinocortical signal transfer in BICN

A. Top. Voltage traces illustration for a BICN receiving uncorrelated synaptic bombardment (voltage scaling as in Fig. 1). **Insets.** Zoomed sections of the biological TC cells membrane voltage fluctuations. **Bottom.** Same BICN as above receving a correlated synaptic bombardment. Examination of the spiking output revealed that a number of retinal spikes failed to be transmitted to the cortical neuron compared to the uncorrelated synaptic bombardment. The bar graph shows the mean (± s.e.m. across all spikes) retinocortical spike transmission probability for both the uncorrelated and correlated conditions. **B.** TE measurements as a function of the synaptic noise correlation strength for 15 BICN normalized relative to the respective uncorrelated condition of each BICN. Each curve represents a BICN and each point consists in a different thalamic layer with varying synaptic bombardment correlation strength. The correlation was varied using the heterogeneous scheme (see text for more details). Similar colors represent different BICN built from the same biological TC cell. **C.** Average TE drop for all BICN (± s.e.m. across all BICN) as a function of the synaptic bombardment correlation strength. **D.** TE measurements for BICN of varying size for both correlated and uncorrelated synaptic bombardments. Note that the TC synaptic weight was optimized for a biologically realistic size of 90 TC cells. See text for more details.

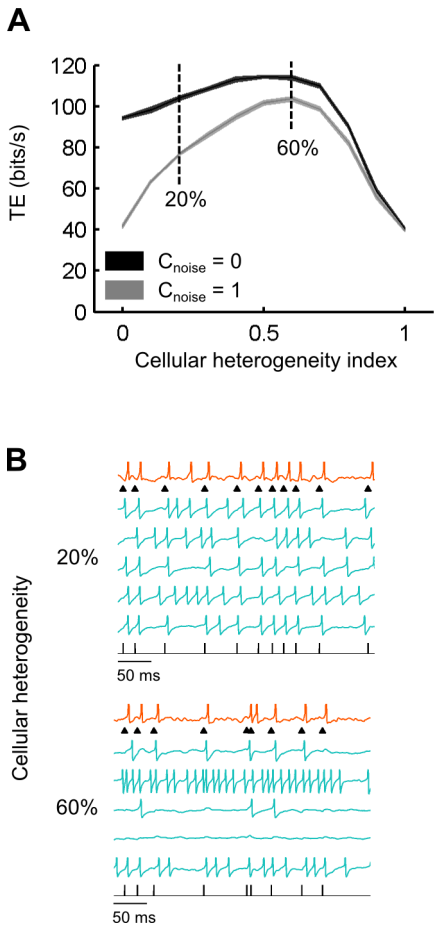


Figure VII-6: Cellular heterogeneity improves the retinocortical signal transfer *in computo*

A. TE measurements as a function of the 'cellular heterogeneity index' (see text for more details) for both uncorrelated and correlated synaptic bombardment. **B.** Model voltage traces are shown for moderate (20%) and very high (60%) cellular heterogeneity (voltage scaling as in Fig. 1).

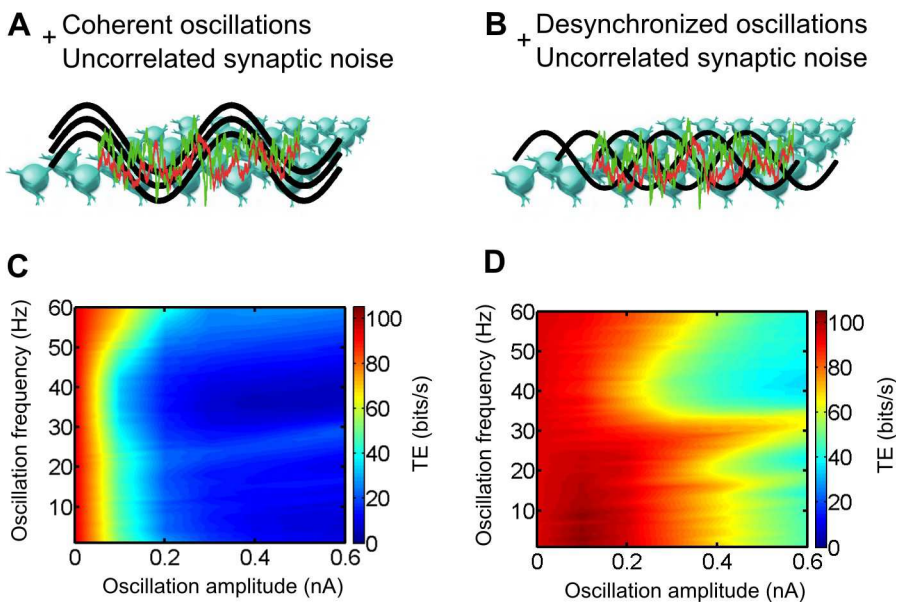


Figure VII-7: Thalamocortical oscillations control the retinocortical signal transfer *in computo*

A and B. Sinusoidal currents of varying amplitude and frequency were injected to every model TC cells in addition to an uncorrelated synaptic bombardment. The sinusoidal currents were either coherent (same phase for every TC cells) or desynchronized (phase evenly distributed in the thalamic population). **C and D.** Resulting TE for both conditions shown in A and B, respectively.

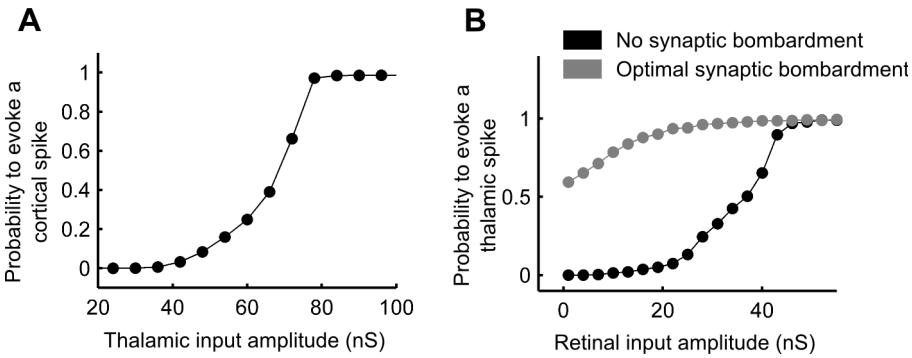


Figure VII-S1: Cortical and TC model neurons transfer functions

A. Probability that the cortical model neuron evokes a spike in a 30 milliseconds window following an AMPA event of varying amplitude. **B.** Same as A for a model TC cell. The probability was measured either with optimal synaptic bombardment (see low conductance state regime in Fig. 3) or without synaptic bombardment.

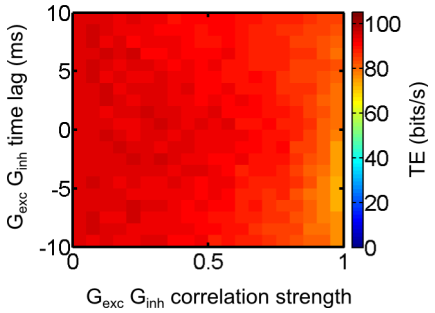


Figure VII-S2: Synaptic bombardment excitation and inhibition interplay in the TC cells

Temporal correlations between the excitatory and the inhibitory components of the corticothalamic inputs at the level of single cells in the convergent circuit. Multiple time lags between the excitatory and the inhibitory components of the synaptic bombardment were tested. Positive lags mean that the inhibitory component is lagging behind the excitatory component.

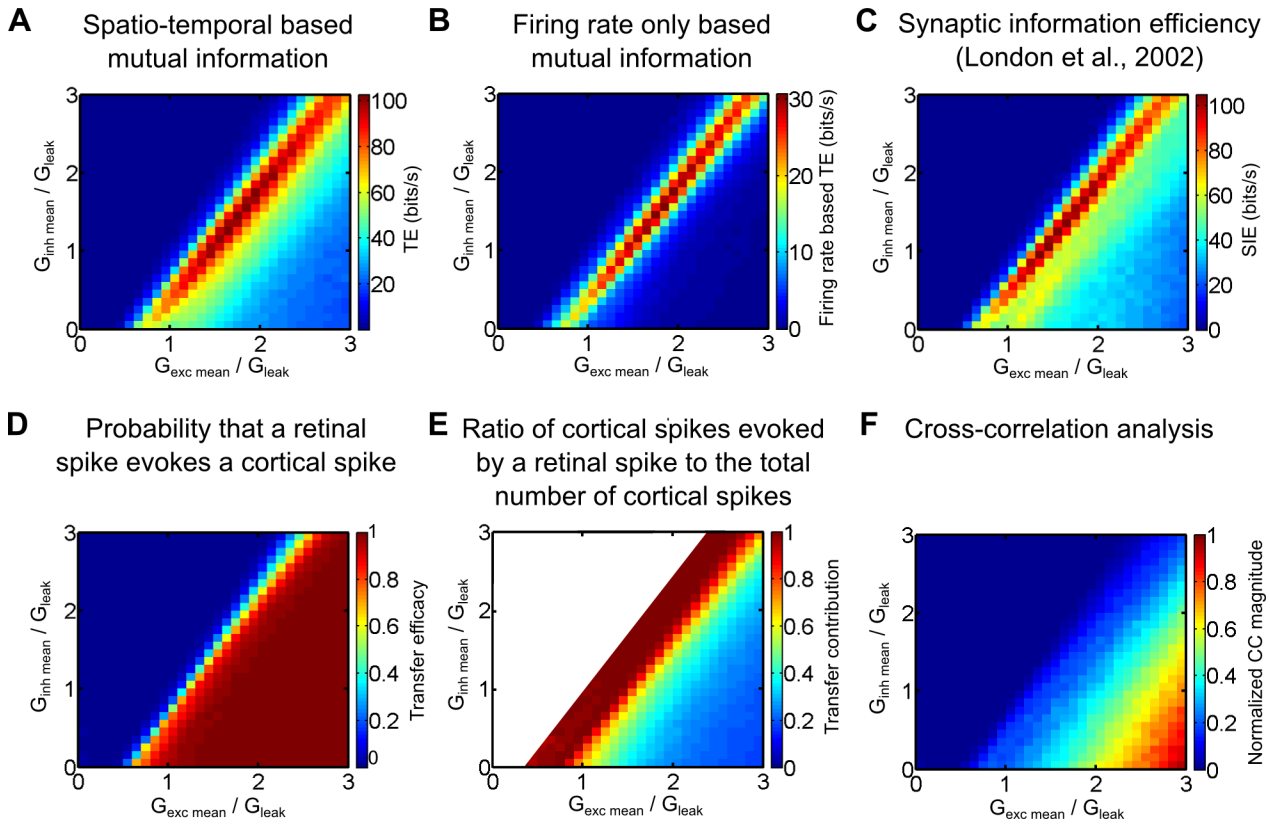


Figure VII-S3: Methods for evaluating the sensory transfer efficiency

A. Same as figure 3A. For ease of comparison. **B.** The mutual information calculations were limited to the firing rate of the spike trains. By constraining the symbols to the only knowledge of the spike count, the entropy was underestimated which resulted in a narrower band as well as scaled-down values compared to A. Nevertheless, this method remains accurate and suffers much less from undersampling errors due to the very limited number of symbols. **C.** Synaptic information efficiency developed by London et al. (2002) gave almost identical to A in terms of scale and shape. **D.** Evaluation of the transfer efficacy as in figure S1. This method is similar to the classical transfer function used in Wolfart et al. (2005). This result alone would suggest that a high efficiency is reached when the cortical firing probability is high. This conclusion would obviously be wrong when one looks at the saturated regime in figure 3C. **E.** Evaluation of the transfer contribution, from 0 to 1. The transfer contribution is defined by the ratio of the number of transmitted retinal spikes to the total number of cortical spikes. Low contribution values indicate that the cortical spikes are unlikely to be linked to the retinal spikes while high values indicate that the cortical spikes are more likely to be evoked by the retinal spikes. The white area indicates there were not enough cortical spikes to calculate the transfer contribution. Interestingly, the middle area bounded by the saturation zones (efficacy and contribution = 1) in D. and E. is similar to the optimal band in A. **F.** Classical cross-correlation analysis between the retinal and cortical spike trains. The correlation was calculated using Pearson's linear correlation coefficient with a bin size of 1 ms.

Chapitre VIII – Le bruit au cœur de l'attention

Le premier volet de ce travail de thèse a concerné l'étude des variations du coefficient de puissance associé au spectre de puissance du V_m des neurones du cortex visuel. Nous avons proposé que cet exposant permettrait de renseigner sur la connectivité fonctionnelle des réseaux corticaux, en précisant notamment leur niveau de corrélation.

Une seconde partie a reposé sur l'extraction de la dynamique des conductances des neurones. Nous avons montré qu'il est possible, sous certaines conditions bien définies, d'extraire en un seul essai les conductances qui sous-tendent le bombardement synaptique excitateur et inhibiteur soumis à un neurone via des enregistrement de V_m unitaires.

Enfin, la majeure partie de mon travail a concerné l'influence du retour cortico-thalamique sur le transfert de l'information visuelle. Nous avons modélisé une voie retino-thalamo-corticale mixant des cellules biologiques et artificielles dans lesquelles un bombardement synaptique d'origine corticale était mimé via l'injection de conductances stochastiques excitatrices et inhibitrices. Notre modèle à révélé des mécanismes de filtrage à l'échelle de la population qui ne sont pas discernables à l'échelle de la cellule. Ces mécanismes pourraient être reliés à certaines formes de modulation attentionnelle dans le thalamus.

VIII.1 – Complexité des microcircuits thalamiques et diversité cellulaire

Nous avons modélisé une voie visuelle rétino-corticale simplifiée. Si cette voie ne peut en aucun cas prétendre reproduire la richesse des microcircuits thalamiques, les résultats obtenus ne dépendent pas de spécificités anatomiques particulières mais d'une vue d'ensemble des circuits thalamiques. Cette généralité confère une certaine flexibilité à nos résultats et ceux-là sont potentiellement transposables aux autres modalités sensorielles dans le thalamus. L'augmentation de la précision des modèles cellulaires et anatomiques soulève plusieurs points.

Tout d'abord, la multitude de formes de plasticité rend la diversité cellulaire phénoménale (S. B. Nelson & Turrigiano 2008). S'il est possible de recréer des modèles cellulaires très précis basés sur des enregistrements biologiques, il ne faut pas oublier qu'aucun neurone n'est semblable au sein d'une population. D'après nos résultats *in computo* ainsi que de récents travaux (Padmanabhan & Nathaniel N Urban 2010)(R. I. Wilson 2010), cette diversité est d'ailleurs très profitable pour le transfert de l'information au sein des réseaux neuronaux puisqu'elle permet de réduire le niveau des corrélations présentes dans l'activité neuronale.

Ensuite, les spécificités anatomiques des microcircuits thalamiques sont très nombreuses (voir le premier chapitre). Bien qu'il soit possible de cartographier des réseaux neuronaux d'un point de vue anatomique, ces derniers présentent de nombreuses irrégularités qui ne

peuvent pas facilement être capturées statistiquement, à moins de considérer des statistiques d'ordre supérieur. Cet effet est illustré par la comparaison de textures dont l'aspect général est similaire (représentant du bois, par exemple) mais dont les détails divergent localement et parfois à grande échelle (tout comme la forme des lignes concentriques dans un tronc d'arbre selon le plan de coupe). En conséquence, il est difficile de justifier un surcroit de détails anatomiques dans les modèles car ceux-là pourraient donner lieu à des résultats faux basés sur des spécificités qui n'existent pas biologiquement ou certains résultats pourraient être masqués par des spécificités exprimées trop fortement par rapport à la réalité biologique. Il semble donc judicieux d'utiliser des modèles plus simples pour lesquels l'aspect anatomique est certifié 'conforme' à la réalité biologique.

En dépit de ces mises en gardes, l'amélioration de la résolution de nos connaissances anatomiques des réseaux neuronaux jouera un rôle clé dans la compréhension des mécanismes neuronaux. Les mécanismes de filtrage dans le thalamus découverts dans le chapitre VII sont basés sur la convergence thalamo-corticale ainsi que sur le retour cortico-thalamique qui constituent des spécificités anatomiques observées depuis plusieurs décennies et dont la pertinence n'est plus remise en cause dans la littérature. Il est fort probable que d'autres spécificités anatomiques (inhibition de type 'feedforward', courant calcique de type T, degrés de convergence et de divergence, ségrégation structurale des voies montantes et descendantes, etc...) soient fonctionnellement reliées à des effets inattendus. D'autre part, la formulation d'hypothèses sur la nature du code neuronal devrait autant que possible être reliée à l'anatomie des circuits étudiés en identifiant dès le départ les substrats biologiques plausibles supportant les mécanismes posés en hypothèse.

VIII.2 – Rôle du bruit dans le système nerveux

Dans le domaine de l'ingénierie, le bruit est classiquement considéré comme nuisible au bon fonctionnement des systèmes. Pourtant, dans le cerveau, un faisceau d'évidence (incluant les présents résultats) tend à renverser cette vue (pour des revues, voir (Ermentrout et al. 2008)(Silver 2010)(McDonnell & Ward 2011)).

Le bruit synaptique, ou bombardement synaptique, est omniprésent dans les systèmes neuronaux (Faisal et al. 2008)(Ermentrout et al. 2008) et il est de plus en plus évident qu'il est fortement associé au traitement de l'information par le biais de la résonance stochastique (notion explicitée dans le second chapitre), encore appelée facilitation stochastique dans le cas le plus général. La notion de 'bruit' est la conséquence du très grand nombre d'entrées synaptiques reçu par chaque neurone (plusieurs milliers), se traduisant par des courants post-synaptiques essentiellement aléatoires.

La caractérisation fine du bruit synaptique est vitale pour permettre de comprendre la nature de ce signal, et par extension, ses mécanismes d'action. La méthode d'extraction que nous avons développé dans le chapitre VI pourrait permettre d'étudier plus précisément les distributions statistiques du bruit synaptique (voir la discussion du chapitre VI).

Dans le chapitre VII, nous avons exploré différents bruits synaptiques afin d'isoler ceux qui favorisent le transfert de l'information au sein d'une population thalamique mixant cellules biologiques et artificielles. Les résultats obtenus confirment que ce que nous désignons

habituellement par 'bruit neuronal' pourrait s'avérer indispensable au bon fonctionnement du cerveau. Nous avons vu que des modulations statistiques du bombardement cortico-thalamique artificiel sont suffisantes pour affecter l'efficacité de transfert dans des réseaux convergents. Pourtant, ce bombardement synaptique est construit par le biais d'un processus stochastique : le signal généré est donc aléatoire.

L'étude du bruit synaptique dans des réseaux convergents a mis en évidence un mécanisme de facilitation stochastique –à l'échelle de la population– qui s'ajoute à la résonance stochastique à l'échelle de la cellule : le bruit synaptique est capable d'agir sur une population neuronale entière en jouant sur le niveau de corrélation inter-neuronale qu'il impose sur l'activité des cellules cibles. Ces modulations interviennent sans aucun changement plastique ni géométrique et sont extrêmement rapides : elles n'impliquent que l'état fonctionnel du bruit synaptique (mimant le retour cortico-thalamique), avec d'un côté une modulation des statistiques du bruit synaptique à l'échelle de la cellule (moyenne et niveau de fluctuation des conductances) à l'instar des travaux précédents réalisés sur des enregistrements cellulaires unitaires (Y Shu, A Hasenstaub, et al. 2003)(Wolfart et al. 2005), et d'un autre côté une modulation du niveau de corrélation de ce bruit entre les différents neurones sans en affecter les statistiques vues par chacun des neurones. Au vu des résultats que nous avons obtenus dans le chapitre VII, il semble crucial de redéfinir la notion de bruit en concordance avec le contexte où il est utilisé. Ici, le bruit apparaît comme un signal modulateur dont l'impact sur le cortex visuel peut surpasser celui du signal rétinien.

Une analogie du mécanisme par lequel le bruit agit découle du fonctionnement d'une voiture : si l'accélérateur (signal rétinien) permet de contrôler le régime moteur, c'est la position de l'embrayage (retour cortico-thalamique) qui déterminera si la voiture est entraînée par le moteur ou non. Dans le contexte du retour cortico-thalamique, le cerveau tire profit de ce 'signal-bruit' via des phénomènes de facilitation stochastique, à la fois à l'échelle du neurone pour contrôler l'intégration de ses entrées synaptiques, et à la fois à l'échelle de la population pour contrôler la résultante d'un réseau convergent.

VIII.3 – Décorrélation de l'activité neuronale

D'après les résultats que nous avons obtenus sur l'étude de la divergence rétino-thalamique (chapitre VII), les afférences rétiniennes doivent être synchronisées pour qu'elles puissent transmettre efficacement leurs signaux aux neurones thalamo-corticaux. Ce résultat semble concordant avec le fait que les statistiques naturelles (scènes visuelles, paroles) présentent des corrélations intrinsèques (Field 1987b)(Simoncelli & Olshausen 2001b) (formes ou couleurs semblables). De même, pour des régimes où l'information rétinienne est efficacement transmise du thalamus au cortex, nous obtenons un fort taux de synchronisation des neurones thalamo-corticaux. Mais cette synchronisation cache en réalité un fort taux de décorrélation de l'activité des neurones.

En effet, il s'agit ici de l'effet de facilitation stochastique à l'échelle de la population que nous mentionnions dans la section précédente. Nous expliquons cet effet en considérant chaque neurone thalamo-cortical comme un détecteur du signal rétinien. Pour une activité décorrélée, chaque neurone intègre le signal rétinien différemment et apporte une contribution distincte et unique aux aires corticales. Pour une activité corrélée, l'intégration du

signal est similaire dans les neurones thalamo-corticaux et les signaux envoyés aux aires corticales deviennent redondants en ayant perdu la richesse et la complexité originale du signal rétinien. Nous donnons une analogie à cette explication. Si plusieurs personnes issues de cultures différentes lisent un livre, chacune devrait développer une opinion très distincte du livre et la somme de toutes les opinions devraient permettre de comprendre le livre intégralement. Par contre, si toutes les personnes ont des prédispositions similaires, il est fort probable que certaines parties du livre échapperont entièrement à l'opinion générale.

À cela s'ajoute la confirmation que l'activité neuronale est décorrélée pour des modes opérationnels supposés optimaux (visualisation d'images naturelles, activité spontanée). Cette confirmation provient de nos résultats sur l'étude des lois de puissance dans le cortex visuel (chapitre V) où l'activité neuronale dans le cortex visuel était davantage décorrélée pour des images naturelles que pour des stimulations artificielles simples dont les statistiques sont moins riches (réseaux sinusoïdaux de luminance en mouvement). Des taux de corrélation plus élevés pourraient s'expliquer par une hausse de la synchronie provoquée par les stimulations artificielles simples en comparaison aux images naturelles, mais pourraient aussi provenir du réajustement global de l'état fonctionnel du cerveau en réponse à la stimulation indépendamment d'une hausse de la synchronie des afférences.

Ces résultats sont cohérents avec de récentes études expérimentales et théoriques, révélant d'une part que l'activité corticale est principalement décorélée au cours des stimulations naturelles (Ecker et al. 2010) et proposant en second lieu des mécanismes par lesquels l'activité neuronale peut parvenir à s'auto-décorréler via des interactions subtiles entre conductances excitatrices et inhibitrices, impliquant nécessairement des interneurones inhibiteurs (Renart et al. 2010).

Au final, nous avons d'un côté la nécessité de synchroniser (et donc, de corréler) les bons neurones au bon moment afin d'activer spécifiquement la cellule receveuse dans un réseau convergent. Mais d'un autre côté, nous notons qu'il est indispensable que les activités des neurones soient décorrélées pour booster (ou du moins, pour ne pas réduire) leur capacité de transfert d'information. Nous tentons de résoudre ce paradoxe dans la section suivante.

VIII.4 – Synchronie et cohérence des activités rythmiques

Pour des réseaux convergents, nos résultats *in computo* indiquent que des oscillations thalamiques corrélées dans la bande de fréquence alpha-beta (8-30 Hz) bloquent le transfert rétino-cortical tandis que des oscillations décorrélées de même fréquence n'affectent pratiquement pas ce transfert. Il en est de même pour les oscillations dans la bande de fréquence gamma (30-80 Hz) avec néanmoins un blocage du transfert retino-cortical qui n'est pas entièrement levé pour des oscillations décorrélées.

Ces résultats combinés avec l'observation que la décorrélation de l'activité neuronale favorise le transfert de l'information dans les réseaux convergents suggèrent que la corrélation dans le cerveau ne constitue pas un état pour lequel le traitement de l'information est optimal. La corrélation semble associée à des mécanismes de filtrage ou de blocage de l'information.

Comment expliquer que la corrélation soit destructive tandis que la synchronie soit le pré-requis majeur par lequel une cellule receveuse dans un réseau convergeant puisse être activée ?

Avant de répondre à cette question, nous rappelons brièvement la théorie classique du 'binding-by-synchrony' (liage perceptif par la synchronie) et montrerons plus tard le fort contraste qui se développe entre cette vue classique et les résultats que nous avons obtenus. Formulée théoriquement par Milner en 1974 et von der Malsburg en 1981 puis corroborée d'évidences expérimentales par Singer et ses collaborateurs en 1989 (Gray et al. 1989), cette théorie est basée sur l'observation que des activités rythmiques sont synchronisées à longue distance entre plusieurs groupes de neurones dans le cerveau. Ces observations avaient révélé que les synchronisations sont ubiquitaires dans le cerveau et dépendent des stimuli. Il avait par ailleurs été noté que ces activités rythmiques dépendaient parfois de l'attente de l'animal (nous utilisons ce mot dans le sens du mot anglais 'expectancy'). Cette théorie propose notamment que des oscillations synchronisées peuvent contraindre des groupes de neurones (dont l'activité est entraînée par ces oscillations) à décharger ensemble lors de la phase dépolarisée des oscillations, et au contraire, à être rendus silencieux durant la phase hyperpolarisée des oscillations. Ainsi, cette théorie explique comment les neurones déchargent en synchronie pour augmenter leur impact sur des cellules receveuses communes. De plus, cette théorie propose que des groupes de neurones synchronisés à une fréquence et une phase identique pourraient communiquer à longue distance spécifiquement ensemble tandis que d'autres groupes en anti-phase ou à d'autres fréquences ne pourraient pas intégrer les signaux (Womelsdorf et al. 2007). Il a également été proposé qu'une fréquence lente puisse servir de porteuse pour un signal plus rapide, à l'instar des systèmes de radiocommunication (pour des revues discutant de ces effets, voir (VanRullen & Christof Koch 2003)(Panzeri et al. 2010)). En résumé, cette théorie propose une vision systémique du cortex dans laquelle la phase et la fréquence des oscillations sont un mécanisme par lequel des groupes de neurones communiquent ensemble. Ce mécanisme jouerait un rôle clé pour la génération d'entrées synchronisées et la détection de coïncidence, et par conséquent dans l'activation spécifique de groupes de neurones au sein du cortex, ce qui pourrait être utile pour la mémoire ou encore la plasticité dépendante à l'occurrence des PAs (STDP, 'spike timing dependent plasticity').

En affectant un groupe de neurone entier en même temps comme cela est proposé dans la théorie du 'binding-by-synchrony', des oscillations corrélées activeraient ou inhiberaient un ensemble de neurone, donnant lieu à une réponse de type 'tout ou rien' avec une incapacité à répondre aux signaux pendant la phase hyperpolarisée et un fort risque d'amplifier et de transmettre aux cellules receveuses des signaux erronés durant la phase dépolarisée.

Nous tentons désormais de répondre à la question posée plus haut, à savoir comment réconcilier la décorrélation de l'activité neuronale, qui favorise le traitement de l'information neuronale, et la synchronie, pré-requis à la transmission spécifique de l'information. La réponse repose à nouveau dans le phénomène de facilitation stochastique à l'échelle de la population. Au contraire des oscillations corrélées, des oscillations décorrélées (et dans le cas plus général, des fluctuations décorrélées) permettent d'amplifier la réponse de chaque neurone indépendamment des autres via le phénomène de résonance stochastique (Y Shu, A Hasenstaub, et al. 2003)(Wolfart et al. 2005) et il suffit qu'une petite portion des neurones

dans un réseau convergeant soient activés simultanément pour provoquer une activation de la cellule receveuse (environ 30% dans le cas des synapses thalamo-corticales).

Nous formulons ainsi l'hypothèse que la décorrélation favorise la synchronie via le phénomène de facilitation stochastique à l'échelle de la population neuronale, octroyant une forte résistance à l'erreur dans les réseaux de neurones puisque chaque neurone devient un acteur indépendant grâce à ses fluctuations de voltage membranaire indépendantes. Au contraire, dans le cas où l'information doit être bloquée, il est suffisant d'imprégner les neurones d'oscillations cohérentes, ou même dans le cas plus général, de fluctuations similaires.

Dans le thalamus, un tel processus présenterait l'avantage d'être très rapide par rapport à d'autres mécanismes plus généraux comme la neuromodulation ou encore la plasticité. En effet, le retour cortico-thalamique est le reflet quasi-instantané de l'activité neuronale : il affecte les neurones thalamo-corticaux en seulement une synapse et la boucle thalamo-cortico-thalamique ne nécessite que deux synapses (Briggs & W Martin Usrey 2008). De plus, l'action du retour coritco-thalamique est rapidement réversible car c'est l'état fonctionnel des neurones ciblés qui est principalement touché.

Pour valider notre hypothèse, le cerveau devrait disposer d'un mécanisme permettant de générer des activités cohérentes (blocage de l'information) et d'un mécanisme capable de décorréler son activité neuronale (déblocage de l'information). Ces deux mécanismes sont supportés par des observations expérimentales récentes mais aussi par des résultats théoriques comme nous l'indiquions dans la section précédente. Notamment, le cerveau serait capable de générer des sorties décorrélées à partir d'entrées corrélées (Renart et al. 2010), explicitant la genèse d'un bombardement synaptique cortico-thalamique décorrélé par le cerveau. Ensuite, les noyaux du thalamus (comme le LGN) sont capables de générer des oscillations cohérentes indépendamment du retour cortico-thalamique via des récepteurs glutamatergiques métabotropiques et cholinergiques muscariniques impliqués dans des réseaux de neurones thalamo-corticaux voisins couplés par des jonctions GAP (S. W. Hughes et al. 2004)(S. W. Hughes & Crunelli 2007)(Lörincz et al. 2008). D'autres formes d'oscillations thalamo-corticales peuvent être corrélées au sein du thalamus, comme c'est le cas pour les fuseaux du sommeil (Contreras et al. 1996). Elles sont la résultante de l'interaction des propriétés intrinsèques des neurones thalamo-corticaux et du retour cortico-thalamique, en incluant les connexions en boucle entre le NRT et le LGN (von Krosigk et al. 1993). Il a été montré *in vitro* que cette forme d'oscillation synchronisée bloque efficacement le transfert des signaux rétiniens (Le Masson et al. 2002). Pour finir, de nombreuses études théoriques et observations expérimentales indiquent que le niveau de corrélation de l'activité neuronale est fortement relié à des phénomènes perceptuels ce qui supporte l'idée que le niveau de corrélation de l'activité neuronale serait relié à un mécanisme de régulation de l'information sensorielle (voir le premier chapitre).

Au contraire, la théorie du 'binding-by-synchrony' n'est pas vérifiée par une étude récente (Y. Dong et al. 2008) où les auteurs testent spécifiquement l'hypothèse de corrélation pour lier différents percepts représentés par des groupes de neurones. De plus, pour permettre à des groupes de neurones de communiquer avec d'autres groupes sur des fréquences et phases distinctes, cette théorie nécessite absolument un système capable de générer de telles

fréquences et phases dans le cerveau, or un tel système n'a jamais été identifié, outre une catégorie de neurones pyramidaux capables de générer des activités dans la gamme de fréquence gamma via des bursts à haute fréquence (Gray & D A McCormick 1996). La précision d'un tel système, s'il existe, devrait être très élevée pour permettre à des centaines ou des milliers de groupes de neurones de communiquer simultanément sur des canaux séparés sans interférences. L'hypothèse que nous avons développée partage avec la théorie du 'binding-by-synchrony' le fait que la cohérence de l'activité neuronale soit en forte relation avec des phénomènes perceptuels mais se différencie par son mode d'action : nous proposons que le transfert de l'information est optimal pour une activité décorrélée et bloqué pour une activité corrélée tandis que la théorie du 'binding-by-synchrony' insiste sur le fait que les groupes de neurones doivent être corrélées à la même fréquence pour pouvoir communiquer entre eux et propager leurs signaux aux cellules receveuses.

Enfin, d'autres questions plus générales subsistent. Notamment, l'impact de la précision de la décharge neuronale. Nos résultats indiquent que les entrées thalamiques doivent être synchronisées à ~10 ms pour provoquer une décharge de la cellule receveuse, une donnée confirmée par une étude expérimentale récente (Q. Wang, Webber, et al. 2010) et compatible avec la précision des PAs observée dans le LGN (Desbordes et al. 2008). L'activation synchrone des neurones ne semble pas soumise à la précision de la décharge, mais plutôt à la capacité qu'une stimulation aura de faire décharger ce groupe simultanément. Ainsi, la largeur de la fenêtre d'intégration d'une cellule receveuse permet d'établir un seuil absolu sur la reconnaissance d'un stimulus (détection de coïncidence). En revanche, la précision de la décharge neuronale (au moins un ordre de grandeur plus précis que cette fenêtre d'intégration, voir le second chapitre) ne semble pas jouer de rôle particulier, outre l'activation précise des neurones les uns par rapport aux autres, régissant les détections de coïncidence suivantes dans l'hypothèse où plusieurs réseaux convergents seraient mis bout à bout au sein des étages corticaux. La forte précision de la décharge neuronale permettrait également des réponses similaires pour un stimulus répété même s'il a été argumenté que le cerveau n'a pas accès à plusieurs répétitions d'une même stimulation dans des conditions naturelles (Desbordes et al. 2008). Cela ne signifie pas pour autant que le code neuronal est purement basé sur le taux de décharge. Le mécanisme que nous développons est basé sur la synchronie et implique l'activation précise des neurones les uns par rapport aux autres au sein des assemblées neuronales, avec une fort impact des taux de corrélation inter-neuronale.

Une autre limite, commune à notre hypothèse ainsi qu'à la théorie du 'binding-by-synchrony', est que ces mécanismes d'action ne s'appliquent qu'aux réseaux convergents. Notre étude étant principalement axée sur les réseaux thalamo-corticaux, nous posons la question suivante : est-il possible qu'un groupe de neurone arbitraire dans le thalamus puisse s'activer de manière synchronisée sans avoir de cellules receveuses en commun ? Nous répondons à cette question dans la section suivante.

VIII.5 – Implications pour le code neuronal et l'architecture des réseaux de neurones

Nos résultats ont des implications fortes pour le code neuronal et l'architecture du cerveau. Nous soulignons l'importance du niveau de corrélation de l'activité neuronale : nos observations sur les coefficients de loi de puissance dans le cortex visuel combinées à notre

étude des réseaux convergents nous conduisent à repenser les corrélations inter-neuronales comme un mécanisme universel de filtrage de l'information au sein du cerveau. Nous rappelons que notre étude sur les réseaux convergents s'applique notamment pour les connexions thalamo-corticale où il est établi que les neurones thalamo-corticaux contactent les cellules corticales avec un fort degré de convergence. D'autre part, nous avions vu dans le premier chapitre que l'organisation des connexions montantes (connexions retino-thalamo-corticales par exemple) et descendantes (connexions cortico-thalamiques par exemple) suivent une organisation rétinotopique, ce qui revient à dire que les connexions ne se dispersent pratiquement pas.

Pour déterminer si un groupe de neurone arbitraire au sein du thalamus pourrait s'activer de manière synchrone sans avoir de cellule receveuse commune, nous illustrons deux cas de figures impliquant la convergence anatomique parmi le palmarès de configurations anatomiques possibles tout en respectant les règles de rétinotopie.

Un premier cas consiste en des connexions divergentes mais faiblement convergentes **(Fig. 1A)**. C'est notamment le cas entre les cellules ganglionnaires rétiniennes et les neurones thalamo-corticaux (Alonso et al. 1996).

Le second cas reprend un degré similaire de divergence auquel s'adjoint un fort taux de convergence **(Fig. 1B)**. C'est la situation que nous avons amplement explorée et qui reproduit l'architecture des connexions thalamo-corticales.

Figure VIII-1

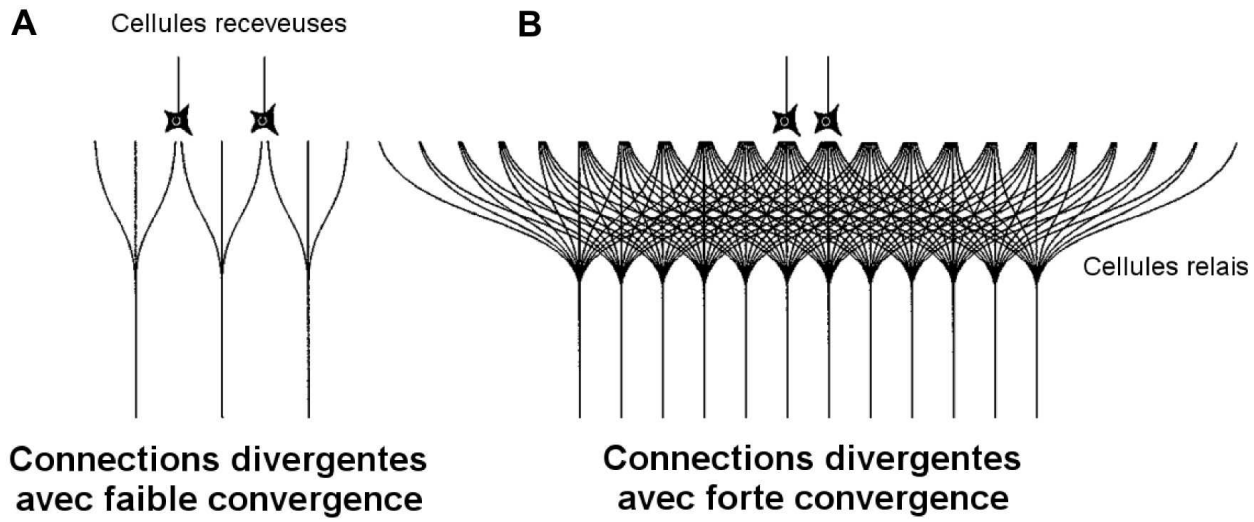


Illustration de deux configurations observées impliquant la convergence anatomique. Des cellules relais (en bas) contactent des cellules receveuses (en haut) via une mixture de connexions divergentes et faiblement convergentes **(A)** ou de connexions divergentes et fortement convergentes **(B)**. Ces configurations sont respectivement observées entre les cellules ganglionnaires rétiniennes et les neurones thalamo-corticaux ainsi qu'entre les neurones thalamo-corticaux et les cellules corticales. Adapté de (W Martin Usrey & R Clay Reid 1999).

Dans la première configuration, la divergence domine : le nombre de cellules relais convergeant vers une cellule receveuse est faible et les poids synaptiques sont par conséquent forts. Une seule activation d'une cellule relai pourrait activer plusieurs cellules receveuses, sauf si des effets de dépression synaptique entrent en jeu ou que les cellules receveuses sont elles-mêmes inhibées par un bombardement synaptique à dominante inhibitrice par exemple. De plus, si nous nous replaçons dans le contexte de la voie complète rétino-thalamo-corticale (les cellules relais jouant le rôle des cellules ganglionnaires rétiniennes et les cellule receveuses jouant le rôle des neurones thalamo-corticaux), alors nous savons que les cellules receveuses devront être activées de manière synchrone pour qu'elles puissent transmettre à leur tour de l'information. Nous déduisons dans ce cas de figure que les cellules relais devront s'activer de manière synchrone (même si elles n'ont pas toutes des cellules receveuses communes) afin que l'information puisse être transmise efficacement aux couches supérieures.

Dans la seconde configuration, la convergence est forte et domine sur la divergence : il y a beaucoup plus de cellules relais que de cellules receveuses et les poids synaptiques sont très faibles. Dans ce contexte, nos résultats indiquent qu'il est nécessaire que les activités neuronales des cellules relais soient décorélées pour que l'information soit transmise

efficacement aux cellules receveuses cibles. L'illustration de cette configuration révèle deux spécificités anatomiques. D'une part, chaque cellule receveuse est impliquée dans un réseau convergent distinct : il existe un sous-groupe unique de cellules relais pour chaque cellule receveuse. D'une seconde part, chaque cellule relai est impliquée dans plusieurs réseaux convergents. Ces deux points sont d'une importance capitale : en mixant des connexions divergentes et convergentes avec une organisation rétinotopique (c'est-à-dire sans dispersion des projections, comme illustré sur la **figure 1**), alors il est raisonnable de penser que n'importe quel groupe de cellules relais voisines aléatoirement choisies aura toujours une cellule receveuse commune à tous ses relais.

En conclusion, dans le cas des connexions retino-thalamiques où la divergence semble dominer, situation illustrée sur la **figure 1A**, il n'est pas nécessaire que les cellules ganglionnaires rétiniennes aient une cellule receveuse commune car les neurones thalamo-corticaux (cellules receveuses dans ce contexte) sont engagés dans des réseaux convergents. Au niveau des connexions thalamo-corticales, l'organisation géométrique que nous qualifions de 'divergence-convergence rétinotopique' et illustrée sur la **figure 1B** supporte notre hypothèse en assurant qu'il y aura toujours une cellule receveuse pour un groupe de neurones voisins quelconque.

La plausibilité de notre hypothèse, tant sur les plans fonctionnels qu'anatomiques, nous pousse à croire que le codage en synchronie pourrait bien être un mécanisme majeur par lequel l'information est transmise aux aires supérieures ou en retour aux aires inférieures. Chaque groupe de neurone (prenant part à un réseau convergent par défaut) pourrait alors représenter une spécificité particulière, et l'activation synchrone d'un groupe de neurone serait conditionnée en partie par le taux de décorrélation de l'activité neuronale de ces neurones. Poussant notre hypothèse un peu plus loin, nous serions tenter de concevoir le cerveau comme une hiérarchie de réseaux convergents où chaque cellule receveuse participerait à d'autres réseaux convergents positionnés en amont (connexions montantes) ou en aval (connexions descendantes). L'inter-mixité des réseaux convergents basés sur la 'divergence-convergence rétinotopique' (c'est-à-dire qu'une cellule relai prend part dans plusieurs réseaux convergents simultanément, situation de la **figure 1B**) apparaît comme une structure pivot où prend place non seulement une régulation de l'information, mais en plus une sélection de l'information (chaque sous-groupe de cellules relais prenant part dans un réseau convergeant pourrait représenter une spécificité distincte).

Nous admettons que ces structures de régulation et de sélection de l'information existent au niveau des connexions thalamo-corticales et assumons leur existence au niveau des connexions cortico-thalamiques. Cela est justifié par de nombreuses observations de la convergence anatomique des connexions thalamo-corticales (Alonso et al. 2001)(Peters 2003)(Bruno & Sakmann 2006)(H.-ping Wang, Spencer, et al. 2010) et supporté par l'alignement fonctionnel des projections cortico-thalamiques (Penelope C Murphy et al. 1999)(Wei Wang et al. 2006).

Combinant les effets de la décorrélation de l'activité neuronale et des activités oscillatoires dans le thalamus pour conditionner la synchronie des neurones thalamo-corticaux, nous posons alors la question : « Se pourrait-il que le cerveau, via le retour cortico-thalamique, soit en mesure d'influencer le transfert des informations visuelles en fonction du

degré de corrélation du bombardement synaptique émis aux cellules thalamo-corticales et/ou du gain neuronal, jouant ainsi un rôle de focalisation attentionnelle à l'échelle cellulaire et du microcircuit ? ».

VIII.6 – Modulation attentionnelle

Nous évoquions que de nombreuses observations expérimentales indiquent que la focalisation attentionnelle est reliée à la corrélation de l'activité neuronale, en particulier dans les bandes alpha-beta et gamma (voir les premier et second chapitres). Néanmoins, nous mentionnions dans les chapitre I et VII qu'il existe une ambiguïté au sein de la littérature : lors d'une tâche attentionnelle, certaines études rapportent des hausses de corrélation tandis que d'autres rapportent des baisses de corrélation dans les signaux LFP.

Notre hypothèse réconcilie ces études via un mécanisme commun : un filtrage efficace permettant de sélectionner de l'information ne nécessite pas seulement d'amplifier les afférences pertinentes mais aussi d'inhiber les afférences hors contexte. Ainsi, pour une tâche attentionnelle donnée, nous estimons que certaines régions du cortex et du thalamus présenteront de forts taux de corrélation, et d'autres, au contraire, de faibles taux de corrélation. Les mesures expérimentales de LFP reflètent de petites populations neuronales et à cette échelle, l'augmentation ou la diminution de la corrélation devrait dépendre de la position de l'électrode dans le cerveau à l'instar des cartes d'orientation ou de dominance oculaire dans V1 (voir le premier chapitre). Nous prédisons l'existence de 'cartes fonctionnelles dynamiques' de corrélation et de décorrélation dans le cortex ainsi que le thalamus. Ces cartes devraient dépendre à la fois des stimuli mais aussi du contexte attentionnel. Le concept de 'carte dynamique' est ici très différent des cartes classiques : leur distribution pourrait changer d'instant en instant.

Prenons l'exemple d'un stimulus visuel composé de barres dont l'orientation est aléatoire parmi quatre orientations séparées de 45° chacune **(Fig. 2A)**. Si nous focalisons une barre en particulier, par exemple la verticale, alors toutes les barres de cette orientation devraient apparaître assez facilement. Nous décrivons ce phénomène comme un effet 'pop-out' cortico-thalamique impliquant le retour cortical en plus de connexions corticales horizontales à longue distance (note : la coloration des barres verticales n'intervient pas dans cet effet et n'a pour but que la facilitation de la lecture de cette figure ; nous pouvons notamment constater l'effet avec une autre barre de couleur noire).

Nous proposons une explication de ce phénomène en plusieurs étapes illustrées sur la **figure 2B** :

- **Décorrélation initiale de l'activité :** dans un faisceau rétinotopique qui englobe la barre verticale focalisée, des cellules ganglionnaires rétiniennes déchargent en synchronie en raison de la similarité de l'objet visuel à différentes positions. Au niveau du LGN, des neurones thalamo-corticaux sont entraînés par cette synchronie et déchargent à leur tour de manière synchrone vers l'aire V1, entraînant par ailleurs des cellules corticales receveuses dont la sélectivité à l'orientation est verticale. Ces décharges synchrones peuvent générer un fort taux de décorrélation de l'activité neuronale dans le cortex via les mécanismes décrits par (Renart et al. 2010). Par

ailleurs, l'activité corticale est forte dans la gamme de fréquence gamma en raison de fréquences rétiniennes élevées (Troy & Robson 2009) et de mécanismes intracorticaux impliquant des bursts à haute fréquence (Gray & D A McCormick 1996) ou encore des interneurones (Traub et al. 1998). Nous estimons qu'aux alentours d'un faisceau rétinotopique très fin englobant la barre focalisée, une électrode LFP positionnée dans l'aire V1 révèlerait un faible taux de corrélation de l'activité gamma. Cette prédiction semble contredire les travaux démontrant des corrélations du rythme gamma à faible et longue distance dans des colonnes dont l'orientation préférée correspond à celle de la stimulation (Gray et al. 1989). Cette dernière étude se base sur des enregistrements MUA dans l'aire 17 du chat anesthésié. Les auteurs ont utilisé des stimulations simples (barres en mouvement) impliquant une synchronie massive des afférences sensorielles qui pourrait facilement envahir le système visuel de l'animal anesthésié. De plus, il a été rapporté que l'un des anesthésiques utilisé (kétamine) modifie les rythmes gamma dans le cerveau (Lazarewicz et al. 2010). En revanche, la corrélation gamma n'est pas observée entre des colonnes voisines de même orientation pour des stimulations plus complexes basées sur des barres de même orientation mais bougeant dans des directions opposées. Par ailleurs, il est possible que la décorrélation de l'activité neuronale intervienne dans une couche différente de celle qui a été enregistrée (d'une manière générale, la décorrélation pourrait se produire dans une autre couche que celle qui reçoit directement les afférences sensorielles, la couche 4). Le point important de notre prédiction est la décorrélation de l'activité d'un neurone à l'autre, même si ces neurones pourront présenter individuellement des rythmes gamma forts. L'étendue de la sensibilité des électrodes d'enregistrement est donc un élément crucial pour pouvoir détecter des changements de corrélation très fins autour du faisceau rétinotopique, à la fois sur les plans horizontaux (détection des changements de corrélation dans le voisinage d'une même couche corticale) et verticaux (détection des changements de corrélation entre plusieurs couches corticales pour une même position rétinotopique).

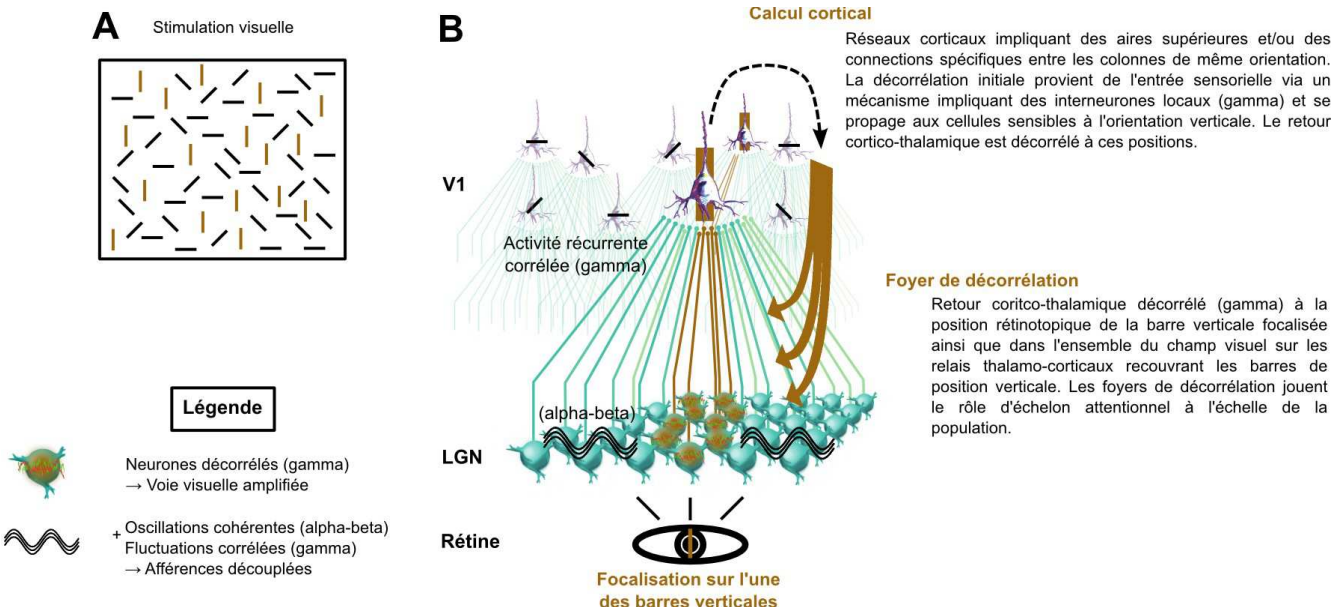
- **Vagues de propagation de la décorrélation :** via des connexions inter-colonnes de même orientation (Bosking et al. 1997)(Angelucci et al. 2002)(Jennifer S Lund et al. 2003), cette décorrélation initiale se propage à d'autres colonnes corticales pour lesquelles la sélectivité à l'orientation est verticale. Ainsi, une électrode LFP positionnée dans une telle colonne enregistrerait un faible taux de corrélation de l'activité gamma tandis que partout ailleurs (autres colonnes d'orientations), l'activité gamma est fortement corrélée en raison d'une faible innervation thalamo-corticale produisant une activité essentiellement récurrente. La faible innervation thalamo-corticale est justifiée par le filtrage des entrées sensorielles explicité dans les étapes suivantes ci-dessous.

- **Foyers de décorrélation cortico-thalamique :** les zones décorrélées renvoient un retour cortico-thalamique décorrélé dans la gamme de fréquence gamma aux neurones thalamo-corticaux mais aussi aux neurones du NRT. Au contraire, dans les autres zones correspondant à des sélectivités à l'orientation différentes, ce retour reste corrélé. L'organisation rétinotopique descendente du système visuel ainsi que l'agencement des colonnes d'orientation du cortex visuel primaire (voir le premier

chapitre) nous dicte que certains foyers de décorrélation couvriront les positions des autres barres verticales dans le thalamus.

– **Activité oscillatoire dans le thalamus :** des oscillations dans la gamme de fréquence alpha-beta sont entretenues via les propriétés intrinsèques des neurones thalamo-corticaux (jonctions GAP, dynamique des courants iT et iH et intéractions avec le NRT comme c'est le cas pour les fuseaux du sommeil par exemple). Ces oscillations sont rendues possibles par le fort taux de corrélation du retour cortico-thalamique.

Figure VIII-2



Tentative d'explication de l'effet 'pop-out' via la décorrélation de l'activité neuronale. A. Stimulation visuelle. L'exercice consiste à focaliser une barre unique pour que toutes les autres barres de la même orientation apparaissent. **B.** Illustration des circuits thalamo-corticaux sous-jacents. Les barres superposées sur les neurones corticaux représentent la préférence à l'orientation de ces derniers. L'illustration ne tient pas compte de l'agencement des colonnes d'orientation dans l'aire V1. Voir le texte pour plus de détails.

Au final, nous visualisons l'activité du thalamus comme –un fond d'oscillations cohérentes sur lequel repose des îlots de décorrélation–.

Ces oscillations filtrent par défaut les afférences sensorielles. En revanche, les neurones du thalamus recevant un retour cortico-thalamique décorrélé amplifient les entrées sensorielles. Nous pensons que la combinaison de ces deux effets est suffisante pour expliquer l'effet pop-out cortico-thalamique. À cela s'ajoute un aspect dynamique crucial des îlots de décorrélation : ces derniers reflètent l'état attentionnel quasi-instantanément (nous caractérisons ce phénomène en anglais par les mots 'ever changing landscape of islands').

En parallèle à ce mécanisme, il devrait s'adjoindre un contrôle du gain classique résultant du calcul cortical où d'une plasticité synaptique à court terme (McAlonan et al. 2008).

Le faible taux de corrélation de l'activité neuronale dans le cortex visuel primaire du chat pour des stimulations naturelles ainsi que de l'activité spontanée (voir le chapitre V) renforce l'hypothèse par laquelle des foyers de décorrélation pourraient être renvoyés vers le thalamus au cours de situations plus réalistes impliquant des stimulations statistiquement plus riches que les barres d'orientation prédéfinies que nous illustrons dans la **figure 2**.

Cet effet pop-out devrait également être beaucoup plus notable si nous avons une connaissance préalable de la position de l'ensemble des barres verticales. Dans ce cas, le cortex visuel devrait renvoyer des foyers de décorrélation aux positions rétinotopiques présumées des autres barres verticales en même temps que la décorrélation initiale provoquée par la focalisation de l'une des barres verticales se propagerait. Si une barre d'orientation différente est focalisée, cet effet devrait être moindre car la prédiction du cortex visuel pour les barres verticales serait en compétition avec la décorrélation initiale de l'activité s'opérant pour une barre d'orientation différente et se propageant via des connexions inter-colonne de même orientation.

Par ailleurs, ce phénomène de pop-out implique un bouclage fermé du système thalamo-cortical et l'amplification des voies montantes sera toujours une fonction des effets simultanés du taux de décorrélation instantané des neurones thalamo-corticaux ainsi que du niveau de synchronisation forcé par les afférences sensorielles.

Un mécanisme similaire pourrait se produire pour des spécificités plus complexes. Par exemple, pour le mouvement de barres en mouvement (voir la **figure I-10**), (Adam M Sillito et al. 2006) avaient déjà prédit une organisation structurale similaire à celle que nous décrivons, mais n'avaient pas explicité les substrats par lesquels l'information est spécifiquement filtrée et sélectionnée (c'est-à-dire la décorrélation de l'activité neuronale couplée à des oscillations cohérentes). Pour des effets de pop-out plus sophistiqués (reconnaissance des visages par exemple), des aires de degrés supérieurs pourraient être impliquées avec toujours une organisation similaire mixant divergence, convergence et rétinotopie entre une aire de degré *n* et une autre aire de degré *n+1*.

En résumé, nous proposons un mécanisme plausible pour expliquer les phénomènes de régulation attentionnelle au sein du thalamus. Ce mécanisme réconcilie les ambiguïtés expérimentales observées dans la littérature (voir le premier chapitre) et se base sur des substrats biologiques vérifiés, c'est-à-dire les propriétés intrinsèques aux cellules, la configuration anatomique des connexions du système thalamo-cortical et enfin la dynamique fonctionnelle des réseaux neuronaux. Ce mécanisme explicite avant tout l'attention visuelle mais devrait probablement s'adapter aux autres modalités sensorielles au vu de la symétrie des circuits thalamiques. Plus encore, il est n'est pas impossible que ce mécanisme soit ubiquitaire dans le cerveau en s'appliquant à l'ensemble des réseaux cortico-corticaux.

VIII.7 – Perspectives et questions ouvertes

Ce travail de thèse, axé sur le bombardement synaptique, confirme l'importance des taux

de corrélation des activités inter-neuronales dans le cerveau (Schneidman et al. 2006) et propose un mécanisme par lequel le bruit synaptique pourrait réguler l'attention dans les circuits thalamiques.

Sur l'étude de la convergence thalamo-corticale, plusieurs questions restent ouvertes, notamment :

- L'impact de la boucle thalamo-corticale fermée : nous avons modulé les statistiques du bombardement synaptique afin de mimer des réajustements en boucle ouverte du retour cortico-thalamique. Il serait intéressant d'adjoindre un étage cortical basé sur l'anatomie de V1 afin de refermer cette boucle, recréant un processus attentionnel fonctionnel autonome à l'échelle des circuits thalamo-corticaux.

- La couche thalamique ne comprend qu'une seule population neuronale, et les autres populations sont mimées via la dynamique du bombardement synaptique : pour déterminer le rôle précis des cellules du NRT dans les mécanismes de filtrage de l'information, il serait nécessaire de développer nos connaissances sur l'anatomie du thalamus.

- Nous n'expliquons pas la création de percepts. Néanmoins, il semble de plus en plus évident que ceux-là soient fortement reliés au taux de décorrélation de l'activité neuronale. Plus l'activité neuronale est décorrélée, plus il semble probable qu'un percept fonctionnel y soit associé.

- Dans les réseaux convergents, nous avons testé un bombardement synaptique de type Ornstein-Uhlenbeck qui assume une distribution gaussienne des conductances. Cela pourrait ne pas être vrai, et un modèle plus réaliste comme le générateur de synchronie pourrait mener à des mécanismes sensiblement différents. D'autres auteurs (McDonnell & Ward 2011) ont par ailleurs souligné l'importance du réalisme des modèles de bruit utilisés dans les réseaux neuronaux. La méthode que nous avons développé pour extraire des conductances sur des enregistrements intracellulaires unitaires devrait jouer un rôle capital dans l'augmentation de la précision des modèles de bruit synaptique.

- La distinction entre les entrées synaptique de type 'driver' ou 'modulator' reste difficile. Fonctionnellement, toutes les entrées sont importantes. Anatomiquement, certaines se différencient selon leur origine ou encore la position de leur projection sur l'arbre dendritique post-synaptique (S M Sherman & R. W. Guillery 1998)(S Murray Sherman & R. W. Guillery 2011).

Nous concluons cette thèse par une analogie illustrant le célèbre principe du Rasoir d'Occam, dictant que « les hypothèses les plus simples sont les plus vraisemblables ».

Supposons qu'un virus informatique intelligent veuille prendre le contrôle du pointeur de souris d'un ordinateur. Le virus, bien renseigné sur les technologies informatiques, réfléchi aux trois stratégies suivantes :

- Dans un premier lieu, le virus s'interroge sur la possibilité de déplacer physiquement la souris reliée à l'ordinateur. Le virus contrôlant l'ordinateur, il est ainsi capable d'envoyer des signaux au travers le port USB par lequel la souris est reliée à l'ordinateur. Il se demande ainsi si les communications électriques entre l'ordinateur et la souris pourrait avoir un impact suffisant pour conférer un déplacement physique à la souris, agissant directement sur la position du curseur de souris sur l'écran de l'ordinateur.

- En deuxième lieu, le virus remarque que l'ordinateur affiche un fond d'écran en permanence. Peintre à ses heures perdues, le virus s'interroge sur la possibilité de contrôler la position du curseur de souris en dessinant un curseur identique sur le fond d'écran à la position qu'il souhaite atteindre.

- Enfin, le virus médite à une dernière stratégie. Chaque fois que la souris est physiquement déplacée, l'impulsion électrique envoyée par celle-ci est interprétée par l'ordinateur puis convertie via un pilote informatique en un système de coordonnées. Le virus pense ainsi qu'il est possible de moduler les coordonnées du curseur de souris en agissant sur le pilote informatique tout comme c'est le cas lorsque nous changeons la sensibilité du curseur dans les options de configuration du système d'exploitation.

Quelle est la meilleure stratégie ? Si nos souris d'ordinateurs se déplaçaient seules, mon clavier d'ordinateur aurait probablement pu écrire cette thèse de lui-même. Et s'il suffisait de dessiner un curseur de souris à une position donnée pour mimer son déplacement, nous pourrions tout aussi facilement écrire la quantité d'argent dont nous disposons pour qu'elle se produise. Enfin, la troisième stratégie semble plausible.

Un parallèle à chacune de ces trois stratégies existe dans les circuits thalamo-corticaux. Comment contrôler l'information sensorielle ? Comment pouvons-nous imaginer des images lorsque nous avons les yeux fermés ? Le cerveau pourrait envoyer un retour cortico-thalamo-rétinien qui permettrait d'inverser la fonction des photorécepteurs afin de recréer des photons à partir des signaux électriques cellulaires (nous pensons notamment à Cyclops, célèbre personnage de fiction des X-Men dont les yeux sont capables de générer un puissant rayon laser : peut-être une justification scientifique à ce phénomène hors du commun ?). Ces nouveaux photons changeraient ainsi les images perçues (analogie du déplacement physique de la souris). Le cerveau pourrait aussi disposer de mécanismes cortico-corticaux élaborés lui permettant de 'dessiner' des percepts mentaux dissociés des afférences sensorielles (analogie du fond d'écran). En dernier lieu, le cerveau pourrait moduler ses entrées sensorielles via une structure existante, le thalamus. L'impression du reflet de l'activité corticale sur le thalamus permettrait de sélectionner l'information dont le cortex a besoin. Similairement, des aires corticales supérieures pourraient sélectionner l'information dont elles ont besoin à partir d'aires corticales inférieures qui les contactent (analogie du pilote informatique).

Le principe du Rasoir d'Occam suggère fortement que le thalamus n'est pas qu'un simple relai, mais une structure de sélection de l'information. Nous avons notamment émis une

hypothèse plausible basée sur la réalité des circuits biologiques explicitant un mécanisme par lequel cette sélection pourrait se produire.

Annexe A : Additivité de l'entropie pour des codes indépendants

Soit deux codes *R* et *T* indépendants composés de *n* symboles r_j et de *m* symboles t_j respectivement. La somme des entropies *H(R)* et *H(T)* est donnée par :

$$H(R)+H(T)=-\sum_{i=1}^{n} P(r_i)\log_2(P(r_i))-\sum_{j=1}^{m} P(t_j)\log_2(P(t_j))$$

Avec $\sum_{j=1}^{m} P(t_j)=1$ et $\sum_{i=1}^{n} P(t_i)=1$, cela donne :

$$H(R)+H(T)=-\sum_{i=1}^{n} P(r_i)\log_2(P(r_i))\sum_{j=1}^{m} P(t_j)-\sum_{j=1}^{m} P(t_j)\log_2(P(t_j))\sum_{i=1}^{n} P(r_i)$$

Factorisation du logarithme :

$$H(R)+H(T)=-\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} P(r_i)P(t_j)\log_2(P(r_i))-\sum_{j=1}^{m}\sum_{i=1}^{n} P(t_j)P(r_i)\log_2(P(t_j))$$

$$H(R)+H(T)=-\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} P(r_i)P(t_j)[\log_2(P(r_i))+\log_2(P(t_j))]$$

Additivité du logarithme :

$$H(R)+H(T)=-\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} P(r_i)P(t_j)\log_2(P(r_i)P(t_j))$$

Et enfin l'indépendance des codes se traduit par la relation $P(r_i)P(t_j)=P(r_i,t_j)$ pour $i\in[1,n]$ et $j\in[1,m]$, d'où :

$$H(R)+H(T)=-\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} P(r_i,t_j)\log_2(P(r_i,t_j))$$

Nous obtenons finalement $H(R)+H(T)=H(R,T)$.

Annexe B : Calcul des moyennes des conductances

Nous rappelons les relations 17, 18 et 19 du quatrième chapitre :

$$\alpha = \overline{G_{syn}} / \overline{G_{leak}} \quad \textbf{Rel. 17}$$

$$\beta = \overline{G_{exc}} / \overline{G_{inh}} \quad \textbf{Rel. 18}$$

$$E_{composite} = \frac{\overline{G_{leak}} E_{leak} + \overline{G_{exc}} E_{exc} + \overline{G_{inh}} E_{inh}}{\overline{G_{leak}} + \overline{G_{exc}} + \overline{G_{inh}}} \quad \textbf{Rel. 19}$$

Nous allons calculer les moyennes $\overline{G}_{exc}$ et $\overline{G}_{inh}$ qu'il faudrait injecter à un neurone via le clamp dynamique afin de clamper le potentiel moyen du neurone vers la valeur $E_{composite}$ définie par un expérimentateur. Les moyennes obtenues pourront directement être utilisées dans les relations 11 et 12 du quatrième chapitre qui décrivent le modèle Ornstein-Uhlenbeck. Le modèle assume un neurone découplé de ses afférences synaptiques dont l'évolution du V_m est correctement approximée par la relation 8 du quatrième chapitre.

Pour fixer un niveau global de conductance synaptique, nous utilisons la contrainte donnée par la relation 17, ce qui donne :

$$\overline{G_{exc}} + \overline{G_{inh}} = \alpha \overline{G_{leak}}$$

Nous substituons $\overline{G}_{inh}$ dans la relation 19 :

$$E_{composite} = \frac{\overline{G_{leak}} E_{leak} + \overline{G_{exc}} E_{exc} + \left(\alpha \overline{G_{leak}} - \overline{G_{exc}}\right) E_{inh}}{\overline{G_{leak}} + \overline{G_{exc}} + \alpha \overline{G_{leak}} - \overline{G_{exc}}}$$

$$E_{composite} = \frac{\overline{G_{leak}} E_{leak} + \overline{G_{exc}} \left(E_{exc} - E_{inh}\right) + \alpha \overline{G_{leak}} E_{inh}}{\overline{G_{leak}} + \alpha \overline{G_{leak}}}$$

$$E_{composite} \left(\overline{G_{leak}} + \alpha \overline{G_{leak}}\right) - \overline{G_{leak}} E_{leak} - \alpha \overline{G_{leak}} E_{inh} = \overline{G_{exc}} \left(E_{exc} - E_{inh}\right)$$

Soit au final pour $\overline{G}_{exc}$:

$$\overline{G_{exc}} = \frac{\overline{G_{leak}} \left[E_{composite} (1 + \alpha) - E_{leak} - \alpha E_{inh} \right]}{E_{exc} - E_{inh}}$$

Et symétriquement pour $\overline{G}_{inh}$:

$$\overline{G_{inh}} = \frac{\overline{G_{leak}} \left[E_{composite} (1 + \alpha) - E_{leak} - \alpha E_{exc} \right]}{E_{inh} - E_{exc}}$$

Au contraire, pour obtenir le niveau global de conductance en fonction du rapport entre l'excitation et l'inhibition, nous utilisons la contrainte donnée par la relation 18, soit :

$$E_{composite}=\frac{\overline{G_{leak}}E_{leak}+\beta\,\overline{G_{inh}}E_{exc}+\overline{G_{inh}}E_{inh}}{\overline{G_{leak}}+\beta\,\overline{G_{inh}}+\overline{G_{inh}}}$$

$$E_{composite}=\frac{\overline{G_{leak}}E_{leak}+\overline{G_{inh}}(\beta\,E_{exc}+E_{inh})}{\overline{G_{leak}}+\overline{G_{inh}}(1+\beta)}$$

$$\overline{G_{leak}}E_{composite}+\overline{G_{inh}}(E_{composite}+\beta\,E_{composite})=\overline{G_{leak}}E_{leak}+\overline{G_{inh}}(\beta\,E_{exc}+E_{inh})$$

$$\overline{G_{inh}}[E_{composite}(1+\beta)-\beta\,E_{exc}-E_{inh}]=\overline{G_{leak}}(E_{leak}-E_{composite})$$

Soit au final pour $\overline{G}_{inh}$:

$$\overline{G_{inh}}=\frac{\overline{G_{leak}}(E_{leak}-E_{composite})}{[E_{composite}(1+\beta)-\beta\,E_{exc}-E_{inh}]}$$

Encore une fois, nous obtenons par symétrie l'autre composante, $\overline{G}_{exc}$:

$$\overline{G_{exc}}=\frac{\overline{G_{leak}}(E_{leak}-E_{composite})}{[E_{composite}(1+\frac{1}{\beta})-E_{exc}-\frac{E_{inh}}{\beta}]}$$

RÉFÉRENCES

Abeles, M., 1982. *Local cortical circuits: An electrophysiological study*, Springer-Verlag (Berlin and New York).

Adams, D.L., Sincich, L.C. & Horton, J.C., 2007. Complete pattern of ocular dominance columns in human primary visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(39), pp.10391-403.

Aertsen, A., Diesmann, M. & Gewaltig, M.O., 1996. Propagation of synchronous spiking activity in feedforward neural networks. *Journal of physiology, Paris*, 90(3-4), pp.243-7.

Aertsen, A.M. et al., 1989. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity”. *Journal of neurophysiology*, 61(5), pp.900-17. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2723733 [Accessed March 22, 2012].

Ahissar, E., 1997. Decoding temporally encoded sensory input by cortical oscillations and thalamic phase comparators. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(21), pp.11633-11638.

Albright, T.D. & Desimone, R., 1987. Local precision of visuotopic organization in the middle temporal area (MT) of the macaque. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 65(3), pp.582-92.

Alitto, H.J. & Usrey, W Martin, 2003. Corticothalamic feedback and sensory processing. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(4), pp.440-445.

Alonso, J.M., Usrey, W M & Reid, R C, 1996. Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature*, 383(6603), pp.815-9.

Alonso, J.M., Usrey, W M & Reid, R C, 2001. Rules of connectivity between geniculate cells and simple cells in cat primary visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(11), pp.4002-15.

Andolina, I.M. et al., 2007. Corticothalamic feedback enhances stimulus response precision in the visual system. *PNAS*, (February).

Angelucci, A. et al., 2002. Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(19), pp.8633-46.

Assisi, C. et al., 2007. Adaptive regulation of sparseness by feedforward inhibition. *Nature neuroscience*, 10(9), pp.1176-84. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660812 [Accessed January 30, 2012].

Atick, J.J., 2011. Could information theory provide an ecological theory of sensory processing? *Network (Bristol, England)*, 22(1-4), pp.4-44.

Aviel, Y. et al., 2003. On embedding synfire chains in a balanced network. *Neural computation*, 15(6), pp.1321-40.

Azouz, R. & Gray, C.M., 2000. Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, pp.8110-

5.

Bair, W. & Koch, C, 1996. Temporal precision of spike trains in extrastriate cortex of the behaving macaque monkey. *Neural computation*, 8(6), pp.1185-202.

Bak, P., Tang, C. & Wiesenfeld, K., 1987. Self-organized criticality: An explanation of the 1/f noise. *Physical Review Letters*, 59(4), pp.381-384. Available at: http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.59.381 [Accessed March 7, 2012].

Bal, Thierry, Debay, D. & Destexhe, Alain, 2000. Cortical Feedback Controls the Frequency and Synchrony of Oscillations in the Visual Thalamus. *Analysis*, 20(19), pp.7478-7488.

Bannister, N.J., Nelson, J.C. & Jack, J.J.B., 2002. Excitatory inputs to spiny cells in layers 4 and 6 of cat striate cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 357(1428), pp.1793-808.

Barlow, H.B., 1966. Possible principles underlying the transformations of sensory messages. *In Sensory Communication*, pp.217-234.

Beggs, J.M. & Plenz, D., 2003. Neuronal avalanches in neocortical circuits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(35), pp.11167-77.

Bekisz, M. & Wróbel, A., 2003. Attention-dependent coupling between beta activities recorded in the cat's thalamic and cortical representations of the central visual field. *European Journal of Neuroscience*, 17(2), pp.421-426.

Berry, M.J. & Meister, M., 1998. Refractoriness and neural precision. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(6), pp.2200-11.

Berry, M.J., Warland, D K & Meister, M., 1997. The structure and precision of retinal spike trains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(10), pp.5411-6.

Bickford, M.E. et al., 2000. Neurotransmitters contained in the subcortical extraretinal inputs to the monkey lateral geniculate nucleus. *The Journal of comparative neurology*, 424(4), pp.701-17.

Blasdel, G.G. & Fitzpatrick, D., 1984. Physiological organization of layer 4 in macaque striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 4(3), pp.880-95.

Blasdel, G.G. & Lund, J S, 1983. Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 3(7), pp.1389-413.

Blasdel, G.G., Lund, J S & Fitzpatrick, D., 1985. Intrinsic connections of macaque striate cortex: axonal projections of cells outside lamina 4C. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 5(12), pp.3350-69.

Blasdel, G.G. & Salama, G., 1986. Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. *Nature*, 321(6070), pp.579-85.

Blitz, D.M. & Regehr, W.G., 2005. Timing and specificity of feed-forward inhibition within the LGN. *Neuron*, 45(6), pp.917-28.

Blumenfeld, H & McCormick, D a, 2000. Corticothalamic inputs control the pattern of activity

generated in thalamocortical networks. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(13), pp.5153-62.

Blumenfeld, Hal, 2005. Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent? *Progress in brain research*, 150, pp.271-86.

Bollimunta, A. et al., 2011. Neuronal Mechanisms and Attentional Modulation of Corticothalamic Alpha Oscillations. *Journal of Neuroscience*, 31(13), pp.4935-4943.

Bonhoeffer, T. & Grinvald, A, 1991. Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns. *Nature*, 353(6343), pp.429-31.

Borg-Graham, L.J., Monier, Cyril & Frégnac, Y., 1998. Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons. *Nature*, 393(6683), pp.369-73.

Born, R.T. & Bradley, D.C., 2005. Structure and function of visual area MT. *Annual review of neuroscience*, 28(March), pp.157-89.

Borst, A & Theunissen, F E, 1999. Information theory and neural coding. *Nature neuroscience*, 2(11), pp.947-57.

Borst, Alexander & Theunissen, Frédéric E, 1999. Information theory and neural coding. *Nature neuroscience*, 2(11), pp.947-57.

Bosking, W.H. et al., 1997. Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(6), pp.2112-27.

Bouyer, J.J., Montaron, M.F. & Rougeul, A., 1981. Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: cortical and thalamic localizations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 51(3), pp.244-52.

Boycott, B. B. & Wässle, H., 1991. Morphological Classification of Bipolar Cells of the Primate Retina. *The European journal of neuroscience*, 3(11), pp.1069-1088.

Bressler, S.L., 1990. The gamma wave: a cortical information carrier? *Trends in neurosciences*, 13(5), pp.161-2.

Brette, R. et al., 2007. A non-parametric electrode model for intracellular recording. *Neurocomputing*, 70(10-12), pp.1597-1601. Available at: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925231206003456 [Accessed September 12, 2011].

Brette, R., 2009. Generation of correlated spike trains. *Neural computation*, 21(1), pp.188-215.

Brette, R. et al., 2008. High-resolution intracellular recordings using a real-time computational model of the electrode. *Neuron*, 59(3), pp.379-91.

Briggs, F. & Usrey, W Martin, 2007a. A fast, reciprocal pathway between the lateral geniculate nucleus and visual cortex in the macaque monkey. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(20), pp.5431-6.

Briggs, F. & Usrey, W Martin, 2007b. Cortical activity influences geniculocortical spike efficacy in the macaque monkey. *Neuroscience*, pp.1-5.

Briggs, F. & Usrey, W Martin, 2011. Corticogeniculate feedback and visual processing in the primate. *The Journal of physiology*, 589(Pt 1), pp.33-40.

Briggs, F. & Usrey, W Martin, 2008. Emerging views of corticothalamic function. *Current opinion in neurobiology*, 18(4), pp.403-7.

Briggs, F. & Usrey, W Martin, 2009. Parallel processing in the corticogeniculate pathway of the macaque monkey. *Neuron*, 62(1), pp.135-46.

Bringuier, V., 1999. Horizontal Propagation of Visual Activity in the Synaptic Integration Field of Area 17 Neurons. *Science*, 283(5402), pp.695-699.

Britten, K.H. et al., 1993. Responses of neurons in macaque MT to stochastic motion signals. *Visual neuroscience*, 10(6), pp.1157-69.

Bruno, R.M. & Sakmann, B., 2006. Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses. *Science (New York, N.Y.)*, 312(5780), pp.1622-7.

Buracas, G.T. et al., 1998. Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron*, 20(5), pp.959-69.

Bédard, C. & Destexhe, Alain, 2008. A modified cable formalism for modeling neuronal membranes at high frequencies. *Biophysical journal*, 94(4), pp.1133-43.

Cadotte, A.J. et al., 2008. Causal measures of structure and plasticity in simulated and living neural networks. *PloS one*, 3(10), p.e3355.

Cajal, R. y & Felipe, S., 1892. La rétine des vertébrés. *La cellule*, 1(9).

Callaway, E.M., 1998. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annual review of neuroscience*, 21, pp.47-74.

Callaway, E.M. & Wiser, A.K., 1996. Contributions of individual layer 2-5 spiny neurons to local circuits in macaque primary visual cortex. *Visual neuroscience*, 13(5), pp.907-22.

de Carvalho JX & Prado, C., 2000. Self-organized criticality in the olami-feder-christensen model. *Physical review letters*, 84(17), pp.4006-9.

Casti, A. et al., 2008. A simple model of retina-LGN transmission. *Journal of Computational Neuroscience*, pp.235-252.

Chance, F.S., Abbott, L.F & Reyes, A.D., 2002. Gain Modulation from Background Synaptic Input. *Neuron*, 35(4), pp.773-782. Available at: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627302008206 [Accessed March 15, 2012].

Ching, S. et al., 2010. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(52), pp.22665-70.

Cohen, M.R. & Maunsell, J.H.R., 2009. Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nature neuroscience*, 12(12), pp.1594-600.

Conley, M. & Fitzpatrick, D., 1989. Morphology of retinogeniculate axons in the macaque. *Visual neuroscience*, 2(3), pp.287-96.

Contreras, D. et al., 1996. Control of Spatiotemporal Coherence of a Thalamic Oscillation by

Corticothalamic Feedback. *Science*, 274(5288), pp.771-774.

Covey, E. & Casseday, J.H., 1999. Timing in the auditory system of the bat. *Annual review of physiology*, 61, pp.457-76.

Crick, F., 1984. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(14), pp.4586-90.

Crunelli, V. & Hughes, S.W., 2010. The slow (<1 Hz) rhythm of non-REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nature neuroscience*, 13(1), pp.9-17.

Crunelli, V. & Leresche, N., 2002. Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(5), pp.371-82.

Cudeiro, J & Sillito, a M., 1996. Spatial frequency tuning of orientation-discontinuity-sensitive corticofugal feedback to the cat lateral geniculate nucleus. *The Journal of physiology*, 490 (Pt 2, pp.481-92.

Curcio, C.A. et al., 1991. Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *The Journal of comparative neurology*, 312(4), pp.610-24.

Curcio, C.A. et al., 1987. Distribution of cones in human and monkey retina: individual variability and radial asymmetry. *Science (New York, N.Y.)*, 236(4801), pp.579-82.

Curcio, C.A. et al., 1990. Human photoreceptor topography. *The Journal of comparative neurology*, 292(4), pp.497-523.

Dacey, D.M., 2000. Parallel pathways for spectral coding in primate retina. *Annual review of neuroscience*, 23, pp.743-75.

Dacey, D.M., 1999. Primate retina: cell types, circuits and color opponency. *Progress in retinal and eye research*, 18(6), pp.737-63.

Dacey, D.M. & Petersen, M.R., 1992. Dendritic field size and morphology of midget and parasol ganglion cells of the human retina. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(20), pp.9666-70.

Dang-Vu, T.T. et al., 2010. Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current biology : CB*, 20(15), p.R626-R627.

Dayan, P. & Abbott, L. F., 2001. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, The MIT Press; 1st edition.

DeFelipe, J. & Fariñas, I., 1992. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Progress in neurobiology*, 39(6), pp.563-607.

Dean, A.F., 1981. The variability of discharge of simple cells in the cat striate cortex. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 44(4), pp.437-40.

Desbordes, G. et al., 2008. Timing precision in population coding of natural scenes in the early visual system. *PLoS biology*, 6(12), p.e324. Available at: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2602720&tool=pmcentrez&rendertype=abstract [Accessed February 17, 2012].

Destexhe, A, 2001. Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons. *Neuroscience*, 107(1), pp.13-24.

Destexhe, A et al., 2001. Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons. *Neuroscience*, 107(1), pp.13-24.

Destexhe, A, Contreras, D. & Steriade, M, 1998. Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *Journal of neurophysiology*, 79(2), pp.999-1016.

Destexhe, A & Paré, D, 1999. Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo. *Journal of neurophysiology*, 81(4), pp.1531-47.

Destexhe, Alain et al., 2007. Are corticothalamic “up” states fragments of wakefulness? *Trends in neurosciences*, 30(7), pp.334-42.

Destexhe, A., Mainen, Z. F. & Sejnowski, T. J., 1994. An Efficient Method for Computing Synaptic Conductances Based on a Kinetic Model of Receptor Binding. *Neural Computation*, 6(1), pp.14-18.

Destexhe, Alain, Rudolph, Michael & Paré, Denis, 2003. The high-conductance state of neocortical neurons in vivo. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(9), pp.739-51.

Destexhe, Alain, Neubig, M., et al., 1998. Dendritic low-threshold calcium currents in thalamic relay cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(10), pp.3574-88.

Destexhe & Bal, 2009. *Dynamic-Clamp: From Principles to Applications.*, New York, NY: Springer-Verlag New York Inc.

Diba, K., Lester, H.A. & Koch, Christof, 2004. Intrinsic noise in cultured hippocampal neurons: experiment and modeling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(43), pp.9723-33.

Dong, D.W. & Atick, J.J., 1995. Statistics of Natural Time-Varying Images. *Network: Computation in Neural Systems*, 6, pp.345-58.

Dong, Y. et al., 2008. Synchrony and the binding problem in macaque visual cortex. *Journal of vision*, 8(7), pp.30.1-16.

Dorval, A.D., Christini, D.J. & White, J.A., 2001. Real-Time linux dynamic clamp: a fast and flexible way to construct virtual ion channels in living cells. *Annals of biomedical engineering*, 29(10), pp.897-907.

Dowling, J.E. & Boycott, B B, 1966. Organization of the primate retina: electron microscopy. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing papers of a Biological character. Royal Society (Great Britain)*, 166(2), pp.80-111.

Ecker, A.S. et al., 2010. Decorrelated neuronal firing in cortical microcircuits. *Science (New York, N.Y.)*, 327(5965), pp.584-7.

El Boustani, S. et al., 2009. Network-state modulation of power-law frequency-scaling in visual cortical neurons. *PLoS computational biology*, 5(9), p.e1000519.

Engel, A.K. et al., 1997. Role of the temporal domain for response selection and perceptual binding. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 7(6), pp.571-82.

Erişir, A., Van Horn, S.C., Bickford, M.E., et al., 1997. Immunocytochemistry and distribution of parabrachial terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat: a comparison with corticogeniculate terminals. *The Journal of comparative neurology*, 377(4), pp.535-49.

Erişir, A., Van Horn, S.C. & Sherman, S M, 1997. Relative numbers of cortical and brainstem inputs to the lateral geniculate nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(4), pp.1517-20.

Ermentrout, G.B., Galán, R.F. & Urban, N N, 2008. Reliability, synchrony and noise. *Trends in neurosciences*, 31(8), pp.428-34.

Faisal, A.A., Selen, L.P.J. & Wolpert, D.M., 2008. Noise in the nervous system. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(4), pp.292-303.

Field, D.J., 1987a. Relations between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science*, 4(12), pp.2379-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3430225 [Accessed March 20, 2012].

Field, D.J., 1987b. Relations between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science*, 4(12), pp.2379-94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3430225 [Accessed September 7, 2011].

Fiser, J., Chiu, C. & Weliky, M., 2004. Small modulation of ongoing cortical dynamics by sensory input during natural vision. *Nature*, 431(7008), pp.573-8.

Fishman, R.S., 1997. Gordon Holmes, the cortical retina, and the wounds of war. The seventh Charles B. Snyder Lecture. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 93(1-2), pp.9-28.

Freeman, W.J., 1991. The physiology of perception. *Scientific American*, 264(2), pp.78-85.

Friston, K. J., Frith, C.D. & Frackowiak, R.S.J., 1993. Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET. *Human Brain Mapping*, 1(1), pp.69-79.

Friston, Karl J., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), pp.56-78.

Garofalo, M. et al., 2009. Evaluation of the performance of information theory-based methods and cross-correlation to estimate the functional connectivity in cortical networks. *PloS one*, 4(8), p.e6482.

Gauck, V. & Jaeger, D., 2000. The Control of Rate and Timing of Spikes in the Deep Cerebellar Nuclei by Inhibition. *Isis*, 20(8), pp.3006-3016.

Georgopoulos, A.P. et al., 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2(11), pp.1527-37.

Gibson, J.R., Beierlein, M. & Connors, B.W., 1999. Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*, 402(6757), pp.75-9.

Gil, Z., Connors, B.W. & Amitai, Y., 1997. Differential regulation of neocortical synapses by neuromodulators and activity. *Neuron*, 19(3), pp.679-86.

Gollisch, T. & Meister, M., 2010. Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron*, 65(2), pp.150-64.

Gouras, P., 1968. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. *The Journal of physiology*, 199(3), pp.533-47.

Grassberger, P., 1988. Finite sample corrections to entropy and dimension estimates. *Physics Letters A*, 128(6-7), pp.369-373.

Gray, C.M. et al., 1989. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213), pp.334-7. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2922061 [Accessed April 29, 2012].

Gray, C.M. & McCormick, D A, 1996. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 274(5284), pp.109-13.

Grinvald, Amiram & Hildesheim, R., 2004. VSDI: a new era in functional imaging of cortical dynamics. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(11), pp.874-85.

Guillery, R.W. & Sherman, S Murray, 2002. Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron*, 33(2), pp.163-75.

Gutkin, B.S. et al., 2001. Turning on and off with excitation: the role of spike-timing asynchrony and synchrony in sustained neural activity. *Journal of computational neuroscience*, 11(2), pp.121-34.

Haider, B. et al., 2006. Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(17), pp.4535-45.

Haider, B. & McCormick, David A, 2009. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*, 62(2), pp.171-89.

Harsch, A. & Robinson, Hugh P C, 2000. Postsynaptic Variability of Firing in Rat Cortical Neurons : The Roles of Input Synchronization and Synaptic NMDA Receptor Conductance. *Response*, 20(16), pp.6181-6192.

Haverkamp, S. & Wässle, H., 2000. Immunocytochemical analysis of the mouse retina. *The Journal of comparative neurology*, 424(1), pp.1-23.

Hendry, S.H. & Reid, R C, 2000. The koniocellular pathway in primate vision. *Annual review of neuroscience*, 23, pp.127-53.

Hendry, S.H. & Yoshioka, T., 1994. A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5158), pp.575-7.

Hering, J., Feltz, A. & Lambert, R.C., 2004. Slow inactivation of the Ca(V)3.1 isotype of T-type calcium channels. *The Journal of physiology*, 555(Pt 2), pp.331-44.

Hibino, H. et al., 2010. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiological reviews*, 90(1), pp.291-366.

Hines, M.L. & Carnevale, N.T., 1997. The NEURON simulation environment. *Neural computation*, 9(6), pp.1179-209.

Hogg, R.E. & Chakravarthy, U., 2006. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Progress in retinal and eye research*, 25(3), pp.249-76.

Van Horn, S.C., Erişir, A. & Sherman, S M, 2000. Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology*, 416(4), pp.509-20.

Hubel, D., 1995. *Eye, brain and vision. 2ed.*, New York: Scientific American Library.

Hubel, D.H. & Wiesel, T.N., 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *The Journal of physiology*, 148, pp.574-91.

Hubel, D.H. & Wiesel, T.N., 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *The Journal of physiology*, 160, pp.106-54.

Hughes, J.R., 2009. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(4), pp.404-12.

Hughes, S.W. et al., 2004. Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron*, 42(2), pp.253-68.

Hughes, S.W. & Crunelli, V., 2007. Just a phase they're going through: the complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic alpha and theta rhythms. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 64(1), pp.3-17.

Hupé, J.M. et al., 2001. Feedback connections act on the early part of the responses in monkey visual cortex. *Journal of neurophysiology*, 85(1), pp.134-45.

Jacobson, G.A. et al., 2005. Subthreshold voltage noise of rat neocortical pyramidal neurones. *The Journal of physiology*, 564(Pt 1), pp.145-60.

Jaeger, D. & Bower, J.M., 1999. Synaptic Control of Spiking in Cerebellar Purkinje Cells : Dynamic Current Clamp Based on Model Conductances. , 19(14), pp.6090-6101.

Jahnsen, H. & Llinás, R., 1984. Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *The Journal of physiology*, 349, pp.205-26.

Jin, J. et al., 2011. Population receptive fields of ON and OFF thalamic inputs to an orientation column in visual cortex. *Nature neuroscience*, 14(2), pp.232-8.

Johnson, D.H., 2002. Four Top Reasons Mutual Information Does Not Quantify Neural Information Processing. *In Computational Neuroscience'02, Chicago*.

Jones, H E, Wang, W & Sillito, a M., 2002. Spatial organization and magnitude of orientation contrast interactions in primate V1. *Journal of neurophysiology*, 88(5), pp.2796-808.

Jones, S.R. et al., 2010. Cued Spatial Attention Drives Functionally Relevant Modulation of the Mu Rhythm in Primary Somatosensory Cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(41), pp.13760-13765.

de Jong, P.T.V.M., 2006. Age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine*, 355(14), pp.1474-85.

Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T., 2000. *Principles of neural science, 4th Edition.*, New York.: NY: McGraw- Hill.

Kaneko, A., 1970. Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina. *The Journal of physiology*, 207(3), pp.623-33.

Kaplan, E. & Shapley, R M, 1986. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(8), pp.2755-7.

Knudsen, E.I., 2007. Fundamental components of attention. *Annual review of neuroscience*, 30, pp.57-78.

Kolb, H & Dekorver, L., 1991. Midget ganglion cells of the parafovea of the human retina: a study by electron microscopy and serial section reconstructions. *The Journal of comparative neurology*, 303(4), pp.617-36.

Kolb, H, Linberg, K.A. & Fisher, S.K., 1992. Neurons of the human retina: a Golgi study. *The Journal of comparative neurology*, 318(2), pp.147-87.

Kolb, Helga & Marshak, D., 2003. The midget pathways of the primate retina. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 106(1), pp.67-81.

von Krosigk, M., Bal, T & McCormick, D A, 1993. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5119), pp.361-4.

Kuffler, S.W., 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of neurophysiology*, 16(1), pp.37-68.

Kullmann, P.H.M. et al., 2004. Implementation of a fast 16-Bit dynamic clamp using LabVIEW-RT. *Journal of neurophysiology*, 91(1), pp.542-54.

Larkum, M.E. et al., 2009. Synaptic integration in tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons: a new unifying principle. *Science (New York, N.Y.)*, 325(5941), pp.756-60.

Laughlin, S., 1981. A simple coding procedure enhances a neuron's information capacity. *Zeitschrift für Naturforschung. Section C: Biosciences*, 36(9-10), pp.910-2. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7303823 [Accessed August 24, 2011].

Lazarewicz, M.T. et al., 2010. Ketamine modulates theta and gamma oscillations. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(7), pp.1452-64. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583475 [Accessed March 11, 2012].

Lee, S., Carvell, G.E. & Simons, D.J., 2008. Motor modulation of afferent somatosensory circuits. *Nature neuroscience*, 11(12), pp.1430-8.

Lesica, N. a & Stanley, G.B., 2004. Encoding of natural scene movies by tonic and burst spikes in the lateral geniculate nucleus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(47), pp.10731-40.

Leventhal, A.G., Rodieck, R.W. & Dreher, B., 1981. Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey: morphology and central projections. *Science (New York, N.Y.)*, 213(4512), pp.1139-42.

Litvak, V. et al., 2003. On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory-inhibitory balance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(7), pp.3006-15.

Liu, X.B., Honda, C.N. & Jones, E.G., 1995. Distribution of four types of synapse on

physiologically identified relay neurons in the ventral posterior thalamic nucleus of the cat. *The Journal of comparative neurology*, 352(1), pp.69-91.

Livingstone, M.S. & Hubel, D.H., 1984. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 4(1), pp.309-56.

London, M. et al., 2002. The information efficacy of a synapse. *Nature neuroscience*, 5(4), pp.332-40.

London, M. & Larkum, M.E., 2008. Predicting the synaptic information efficacy in cortical layer 5 pyramidal neurons using a minimal integrate-and-fire model. *Biological Cybernetics*, pp.393-401.

Lund, J S et al., 1975. The origin of efferent pathways from the primary visual cortex, area 17, of the macaque monkey as shown by retrograde transport of horseradish peroxidase. *The Journal of comparative neurology*, 164(3), pp.287-303.

Lund, J S & Wu, C.Q., 1997. Local circuit neurons of macaque monkey striate cortex: IV. Neurons of laminae 1-3A. *The Journal of comparative neurology*, 384(1), pp.109-26.

Lund, Jennifer S, Angelucci, A. & Bressloff, P.C., 2003. Anatomical substrates for functional columns in macaque monkey primary visual cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 13(1), pp.15-24.

Lörincz, M.L., Crunelli, V. & Hughes, S.W., 2008. Cellular dynamics of cholinergically induced alpha (8-13 Hz) rhythms in sensory thalamic nuclei in vitro. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(3), pp.660-71.

MacLean, J.N. et al., 2006. A visual thalamocortical slice. *Nature methods*, 3(2), pp.129-34.

MacNeil, M.A. & Masland, R.H., 1998. Extreme diversity among amacrine cells: implications for function. *Neuron*, 20(5), pp.971-82.

Mainen, Z F & Sejnowski, T J, 1995. Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 268(5216), pp.1503-6.

Markram, H. et al., 2004. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(10), pp.793-807.

Masland, R.H., 2001. Neuronal diversity in the retina. *Current opinion in neurobiology*, 11(4), pp.431-6.

Le Masson, G. et al., 2002. Feedback inhibition controls spike transfer in hybrid thalamic circuits. *Nature*, 417(6891), pp.854-8.

Maunsell, J.H. & Newsome, W.T., 1987. Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annual review of neuroscience*, 10, pp.363-401.

McAlonan, K., Cavanaugh, J. & Wurtz, R.H., 2006. Attentional modulation of thalamic reticular neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(16), pp.4444-50.

McAlonan, K., Cavanaugh, J. & Wurtz, R.H., 2008. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature*, 456(7220), pp.391-4.

McCormick, D A & Bal, T, 1997. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annual review of neuroscience*, 20, pp.185-215.

McCormick, D A, 1992. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Progress in neurobiology*, 39(4), pp.337-88.

McDonnell, M.D. & Abbott, D., 2009. What is stochastic resonance? Definitions, misconceptions, debates, and its relevance to biology. *PLoS computational biology*, 5(5), p.e1000348.

McDonnell, M.D. & Ward, L.M., 2011. The benefits of noise in neural systems: bridging theory and experiment. *Nature reviews. Neuroscience*, 12(7), pp.415-26.

Mehring, C. et al., 2003. Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks. *Biological cybernetics*, 88(5), pp.395-408.

Mitchell, J.F., Sundberg, K.A. & Reynolds, John H, 2009. Spatial attention decorrelates intrinsic activity fluctuations in macaque area V4. *Neuron*, 63(6), pp.879-88.

Mollon, J.D. & Bowmaker, J.K., 1992. The spatial arrangement of cones in the primate fovea. *Nature*, 360(6405), pp.677-9.

De Monasterio, F.M. & Gouras, P., 1975. Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *The Journal of physiology*, 251(1), pp.167-95.

Monier, C, Fournier, J. & Frégnac, Y., 2008. In vitro and in vivo measures of evoked excitatory and inhibitory conductance dynamics in sensory cortices. *Journal of neuroscience methods*, 169(2), pp.323-65.

Monier, Cyril et al., 2003. Orientation and Direction Selectivity of Synaptic Inputs in Visual Cortical NeuronsA Diversity of Combinations Produces Spike Tuning. *Neuron*, 37(4), pp.663-680.

Montero, V.M., 1999. Amblyopia decreases activation of the corticogeniculate pathway and visual thalamic reticularis in attentive rats: a “focal attention” hypothesis. *Neuroscience*, 91(3), pp.805-17.

Mountcastle, V.B., 1957. Modality and topographic properties of single neurons of cat’s somatic sensory cortex. *Journal of neurophysiology*, 20(4), pp.408-34.

Mumford, D., 1991. On the computational architecture of the neocortex. *Biological Cybernetics*, 65(2), pp.135-145.

Murphy, P C & Sillito, A M, 1987. Corticofugal feedback influences the generation of length tuning in the visual pathway. *Nature*, 329(6141), pp.727-9.

Murphy, Penelope C, Duckett, S.G. & Sillito, Adam M, 1999. Feedback Connections to the Lateral Geniculate Nucleus and Cortical Response Properties. *Science*, 286(November), pp.1998-2000.

Nelson, S.B. & Turrigiano, G.G., 2008. Strength through diversity. *Neuron*, 60(3), pp.477-82.

Nevian, T. et al., 2009. Dendritic encoding of sensory stimuli controlled by deep cortical interneurons. *Nature*, 457(February).

Nowak, L.G., Sanchez-vives, M.V. & Mccormick, D.A., 1997. Influence of low and high frequency inputs on spike timing in visual cortical neurons. *Cereb. Cortex*, 7, pp.487-501.

Obermayer, K. & Blasdel, G.G., 1993. Geometry of orientation and ocular dominance columns in monkey striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(10), pp.4114-29.

Oertel, D., 1999. The role of timing in the brain stem auditory nuclei of vertebrates. *Annual review of physiology*, 61, pp.497-519.

Okun, M. & Lampl, I., 2008. Instantaneous correlation of excitation and inhibition during ongoing and sensory-evoked activities. *Nature neuroscience*, 11(5), pp.535-7.

Olshausen, B.A. & Field, D.J., 1996. Emergence of simple-cell receptive field properties by learning a sparse code for natural images. *Nature*, 381(6583), pp.607-9.

Oviedo, H. & Reyes, A.D., 2002. Boosting of neuronal firing evoked with asynchronous and synchronous inputs to the dendrite. *Nature neuroscience*, 5(3), pp.261-6.

Padmanabhan, K. & Urban, Nathaniel N, 2010. Intrinsic biophysical diversity decorrelates neuronal firing while increasing information content. *Nature neuroscience*, 13(10), pp.1276-82.

Paik, S.-B. & Ringach, D.L., 2011. Retinal origin of orientation maps in visual cortex. *Nature neuroscience*, 14(7), pp.919-25.

Panzeri, S. et al., 2010. Sensory neural codes using multiplexed temporal scales. *Trends in neurosciences*, 33(3), pp.111-20.

Paré, D et al., 1998. Impact of spontaneous synaptic activity on the resting properties of cat neocortical pyramidal neurons In vivo. *Journal of neurophysiology*, 79(3), pp.1450-60.

Perkel, D.H. & Bullock, T.H., 1968. Neural coding. *Neurosciences Research Program Bulletin*, 6(3), pp.221-348.

Perry, V.H. & Cowey, A., 1981. The morphological correlates of X- and Y-like retinal ganglion cells in the retina of monkeys. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 43(2), pp.226-8.

Perry, V.H., Oehler, R. & Cowey, A., 1984. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*, 12(4), pp.1101-23.

Peters, A., 2003. Examining neocortical circuits: some background and facts. *Journal of neurocytology*, 31(3-5), pp.183-93.

Pinault, D., 2004. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain research. Brain research reviews*, 46(1), pp.1-31.

Pinto, R.D. et al., 2001. Extended dynamic clamp: controlling up to four neurons using a single desktop computer and interface. *Journal of neuroscience methods*, 108(1), pp.39-48.

Piwkowska, Z. et al., 2008. Characterizing synaptic conductance fluctuations in cortical neurons and their influence on spike generation. *Journal of neuroscience methods*, 169(2), pp.302-22.

Piwkowska, Z., Destexhe, Alain & Bal, Thierry, 2009. Associating Living Cells and Computational Models: an Introduction to Dynamic Clamp Principles and its Applications. In *Dynamic-Clamp: From Principles to Applications*. New York, NY: Springer-Verlag New York Inc., pp. 1-30.

Plenz, D. & Thiagarajan, T.C., 2007. The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex? *Trends in neurosciences*, 30(3), pp.101-10.

Pospischil, M. et al., 2009. Extracting synaptic conductances from single membrane potential traces. *Neuroscience*, 158(2), pp.545-52.

Prinz, A.A., Abbott, L F & Marder, E., 2004. The dynamic clamp comes of age. *Trends in neurosciences*, 27(4), pp.218-24.

Purves, D. et al., 2004. *Neuroscience 3rd edition*, Sinauer Associates.

Purves, R., 1981. *Microelectrode methods for intracellular recording and ionophoresis.*, London; New York.: Academic Press.

Raikov, I., Preyer, A. & Butera, R.J., 2004. MRCI: a flexible real-time dynamic clamp system for electrophysiology experiments. *Journal of neuroscience methods*, 132(2), pp.109-23.

Rathbun, D.L., Warland, D. K. & Usrey, W. M., 2010. Spike Timing and Information Transmission at Retinogeniculate Synapses. *Journal of Neuroscience*, 30(41), pp.13558-13566.

Reich, D.S. et al., 1997. Response variability and timing precision of neuronal spike trains in vivo. *Journal of neurophysiology*, 77(5), pp.2836-41.

Reich, D.S., Mechler, F. & Victor, J D, 2001. Temporal coding of contrast in primary visual cortex: when, what, and why. *Journal of neurophysiology*, 85(3), pp.1039-50.

Reid, R C, Victor, J D & Shapley, R M, 1992. Broadband temporal stimuli decrease the integration time of neurons in cat striate cortex. *Visual neuroscience*, 9(1), pp.39-45.

Renart, A. et al., 2010. The asynchronous state in cortical circuits. *Science (New York, N.Y.)*, 327(5965), pp.587-90.

Reyes, A.D., 2003. Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro. *Nature Neuroscience*, 6(6), pp.593-599.

Reynolds, J H, Pasternak, T. & Desimone, R., 2000. Attention increases sensitivity of V4 neurons. *Neuron*, 26(3), pp.703-14.

Reynolds, John H & Chelazzi, L., 2004. Attentional modulation of visual processing. *Annual review of neuroscience*, 27, pp.611-47.

Ringach, D.L., 2002. Spatial structure and symmetry of simple-cell receptive fields in macaque primary visual cortex. *Journal of neurophysiology*, 88(1), pp.455-63.

Ringach, D.L., Shapley, Robert M & Hawken, M.J., 2002. Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(13), pp.5639-51.

Robinson, H.P. & Kawai, N., 1993. Injection of digitally synthesized synaptic conductance transients to measure the integrative properties of neurons. *Journal of neuroscience*

methods, 49(3), pp.157-65.

Rockland, K.S. & Knutson, T., 2000. Feedback connections from area MT of the squirrel monkey to areas V1 and V2. *The Journal of comparative neurology*, 425(3), pp.345-68.

Rodieck, R., 1998. *The First Steps in Seeing.*, Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates.

Roorda, A. & Williams, D.R., 1999. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature*, 397(6719), pp.520-2.

van Rossum, M.C.W., Turrigiano, G.G. & Nelson, S.B., 2002. Fast propagation of firing rates through layered networks of noisy neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(5), pp.1956-66.

Roulston, M.S., 1999. Estimating the errors on measured entropy and mutual information. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 125(3-4), pp.285-294.

Rudin, W., 1976. *Principles of Mathematical Analysis, Third Edition.*, New York.: NY: McGraw-Hill.

Rudolph, M & Destexhe, A, 2001. Do neocortical pyramidal neurons display stochastic resonance? *Journal of computational neuroscience*, 11(1), pp.19-42.

Rudolph, Michael et al., 2004. A method to estimate synaptic conductances from membrane potential fluctuations. *Journal of neurophysiology*, 91(6), pp.2884-96.

Rudolph, Michael & Destexhe, Alain, 2003. A fast-conducting, stochastic integrative mode for neocortical neurons in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(6), pp.2466-76.

Rudolph, Michael et al., 2005. Characterization of synaptic conductances and integrative properties during electrically induced EEG-activated states in neocortical neurons in vivo. *Journal of neurophysiology*, 94(4), pp.2805-21.

Rudolph, Michelle et al., 2007. Inhibition determines membrane potential dynamics and controls action potential generation in awake and sleeping cat cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(20), pp.5280-90.

Rössler, O., 1976. An equation for continuous chaos. *Physics Letters A*, 57(5), pp.397-398.

Saalmann, Y.B. & Kastner, S., 2011. Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Neuron*, 71(2), pp.209-23.

Saalmann, Y.B. & Kastner, S., 2009. Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Current opinion in neurobiology*, 19(4), pp.408-14.

Salinas, E. & Sejnowski, Terrence J, 2002. Integrate-and-fire neurons driven by correlated stochastic input. *Neural computation*, 14(9), pp.2111-55.

Samonds, J.M. & Bonds, A.B., 2004. From another angle: Differences in cortical coding between fine and coarse discrimination of orientation. *Journal of neurophysiology*, 91(3), pp.1193-202.

Sanchez-Vives, M.V. & McCormick, D a, 2000. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nature neuroscience*, 3(10), pp.1027-34.

Schiller, P.H. & Malpeli, J.G., 1978. Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. *Journal of neurophysiology*, 41(3), pp.788-97.

Schmidt, T.M., Chen, S.-K. & Hattar, S., 2011. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends in neurosciences*, 34(11), pp.572-580.

Schneidman, E. et al., 2006. Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Nature*, 440(7087), pp.1007-12.

Shadlen, M.N. & Newsome, W.T., 1998. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(10), pp.3870-96.

Shapley, R. & Hugh Perry, V., 1986. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *Trends in Neurosciences*, 9, pp.229-235.

Sharp, A.A. et al., 1993. Dynamic clamp: computer-generated conductances in real neurons. *Journal of neurophysiology*, 69(3), pp.992-5.

Sherman, S M, 2001a. A wake-up call from the thalamus. *Nature neuroscience*, 4(4), pp.344-6.

Sherman, S M & Guillery, R.W., 1998. On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing “drivers” from “modulators”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(12), pp.7121-6.

Sherman, S Murray & Guillery, R.W., 2011. Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *Journal of neurophysiology*, (June), pp.1068-1077.

Sherman, S Murray & Guillery, R.W., 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 357(1428), pp.1695-708.

Sherman, S. & Guillery, R., 2001. *Exploring the thalamus.*, SanDiego: Academic Press.

Sherman, S M, 2001b. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends in neurosciences*, 24(2), pp.122-6.

Sherman, S.M. & Koch, C., 1986. The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research*, 63(1), pp.1-20.

Shipp, S. & Zeki, S., 1989. The Organization of Connections between Areas V5 and V1 in Macaque Monkey Visual Cortex. *The European journal of neuroscience*, 1(4), pp.309-32.

Shu, Y, Hasenstaub, A, et al., 2003. Barrages of synaptic activity control the gain and sensitivity of cortical neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(32), pp.10388-401.

Shu, Yousheng, Hasenstaub, Andrea & McCormick, David A, 2003. Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, 423(6937), pp.288-93.

Sillito, Adam M, Cudeiro, Javier & Jones, Helen E, 2006. Always returning: feedback and sensory processing in visual cortex and thalamus. *Trends in neurosciences*, 29(6), pp.307-16.

Sillito, A.M., Cudeiro, J. & Murphy, P.C., 1993. Orientation sensitive elements in the

corticofugal influence on centre-surround interactions in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research*, 93(1).

Sillito, Adam M & Jones, Helen E, 2002. Corticothalamic interactions in the transfer of visual information. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 357(1428), pp.1739-52.

Silver, R.A., 2010. Neuronal arithmetic. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(jUly).

Simoncelli, E.P. & Olshausen, B.A., 2001a. Natural image statistics and neural representation. *Annual review of neuroscience*, 24, pp.1193-216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520932 [Accessed March 20, 2012].

Simoncelli, E.P. & Olshausen, B.A., 2001b. Natural image statistics and neural representation. *Annual review of neuroscience*, 24, pp.1193-216. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520932 [Accessed February 23, 2012].

Sincich, L.C. & Horton, J.C., 2005. The circuitry of V1 and V2: integration of color, form, and motion. *Annual review of neuroscience*, 28, pp.303-26.

Singer, W. & Gray, C.M., 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual review of neuroscience*, 18, pp.555-86.

Softky, W.R. & Koch, C, 1993. The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(1), pp.334-50.

Sporns, O. & Tononi, G., 2001. Classes of network connectivity and dynamics. *Complexity*, 7(1), pp.28-38.

Spruston, N., 2008. Pyramidal neurons : dendritic structure and synaptic integration. *Nature*, 9(mARCh), pp.206-221.

Steriade, M, 2001a. To burst, or rather, not to burst. *Nature neuroscience*, 4(7), p.671.

Steriade, M & Llinás, R.R., 1988. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiological reviews*, 68(3), pp.649-742.

Steriade, M, McCormick, D A & Sejnowski, T J, 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science (New York, N.Y.)*, 262(5134), pp.679-85.

Steriade, M, 2001b. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *Journal of neurophysiology*, 86(1), pp.1-39.

Steriade, M, 1995. Neuromodulatory systems of thalamus and neocortex. *Seminars in Neuroscience*, 7(5), pp.361-370.

Steriade, M, Contreras, D., et al., 1996. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(8), pp.2788-808.

Steriade, M, Amzica, F. & Contreras, D., 1996. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16(1), pp.392-417.

Steriade, M, Jones, E. & McCormick, DA, 1997. *Thalamus Vol. 1*, Elsevier: Amsterdam.

Steriade, M, Nuñez, A. & Amzica, F., 1993. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(8), pp.3252-65.

Steriade, M, Timofeev, I & Grenier, F., 2001. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *Journal of neurophysiology*, 85(5), pp.1969-85.

Steriade, Mircea & Timofeev, Igor, 2003. Neuronal Plasticity in Thalamocortical Networks during Sleep and Waking Oscillations. *Neuron*, 37(4), pp.563-576.

Strong, S., Koberle, R., et al., 1998. Entropy and Information in Neural Spike Trains. *Physical Review Letters*, 80(1), pp.197-200.

Strong, S.P., de Ruyter van Steveninck, R.R., et al., 1998. On the application of information theory to neural spike trains. *Pacific Symposium on Biocomputing. Pacific Symposium on Biocomputing*, pp.621-32.

Swadlow, H. a & Gusev, a G., 2001. The impact of “bursting” thalamic impulses at a neocortical synapse. *Nature neuroscience*, 4(4), pp.402-8.

Tateno, T. & Robinson, H P C, 2006. Rate coding and spike-time variability in cortical neurons with two types of threshold dynamics. *Journal of neurophysiology*, 95(4), pp.2650-63. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551842 [Accessed July 31, 2011].

Teich, M.C. et al., 1997. Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics, image science, and vision*, 14(3), pp.529-46.

Temereanca, S. & Simons, D.J., 2004. Functional topography of corticothalamic feedback enhances thalamic spatial response tuning in the somatosensory whisker/barrel system. *Neuron*, 41(4), pp.639-51.

Thomson, A.M. & Lamy, C., 2007. Functional maps of neocortical local circuitry. *Frontiers in neuroscience*, 1(1), pp.19-42.

Tiesinga, P., Fellous, J.-marc & Sejnowski, Terrence J, 2008. Regulation of spike timing in visual cortical circuits. *Nature*, 9(FebRuARy).

Timofeev, I, Grenier, F. & Steriade, M, 2001. Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: an intracellular study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(4), pp.1924-9.

Timofeev, I & Steriade, M, 1996. Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *Journal of neurophysiology*, 76(6), pp.4152-68.

Tomko, G.J. & Crapper, D.R., 1974. Neuronal variability: non-stationary responses to identical visual stimuli. *Brain research*, 79(3), pp.405-18.

Traub, R.D. et al., 1998. Gamma-frequency oscillations: a neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. *Progress in neurobiology*, 55(6), pp.563-75.

Troy, J.B. & Robson, J.G., 2009. Steady discharges of X and Y retinal ganglion cells of cat under photopic illuminance. *Visual Neuroscience*, 9(06), p.535.

Trussell, L.O., 1999. Synaptic mechanisms for coding timing in auditory neurons. *Annual*

review of physiology, 61, pp.477-96.

Turner, J.P. et al., 1994. Sensory input and burst firing output of rat and cat thalamocortical cells: the role of NMDA and non-NMDA receptors. *J. Physiol. (Lond*, (480), pp.281-295.

Ungerleider, L.G. & Desimone, R., 1986. Projections to the superior temporal sulcus from the central and peripheral field representations of V1 and V2. *The Journal of comparative neurology*, 248(2), pp.147-63.

Usrey, W M, Alonso, J.M. & Reid, R C, 2000. Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(14), pp.5461-7.

Usrey, W Martin & Reid, R Clay, 1999. Synchronous activity in the visual system. *Annual review of physiology*, 61, pp.435-56.

De Valois, R.L., 1960. Color vision mechanisms in the monkey. *The Journal of general physiology*, 43(6)Suppl, pp.115-28.

VanRullen, R. & Koch, Christof, 2003. Is perception discrete or continuous? *Trends in Cognitive Sciences*, 7(5), pp.207-213.

Verweij, J. et al., 1999. Sensitivity and dynamics of rod signals in H1 horizontal cells of the macaque monkey retina. *Vision research*, 39(22), pp.3662-72.

Victor, Jonathan D, 2006. Approaches to Information-Theoretic Analysis of Neural Activity. *Biological theory*, 1(3), pp.302-316.

Victor, Jonathan D, 2005. Spike train metrics. *Current opinion in neurobiology*, 15(5), pp.585-92.

Victor, Jonathan D & Nirenberg, S., 2008. Indices for testing neural codes. *Neural computation*, 20(12), pp.2895-936.

Vinje, W.E. & Gallant, J.L., 2000. Sparse coding and decorrelation in primary visual cortex during natural vision. *Science (New York, N.Y.)*, 287(5456), pp.1273-6.

Vogels, R., Spileers, W. & Orban, G.A., 1989. The response variability of striate cortical neurons in the behaving monkey. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 77(2), pp.432-6.

Vogels, T.P., Rajan, K. & Abbott, L F, 2005. Neural network dynamics. *Annual review of neuroscience*, 28, pp.357-76.

Waleszczyk, W.J., Bekisz, M. & Wróbel, A., 2005. Cortical modulation of neuronal activity in the cat's lateral geniculate and perigeniculate nuclei. *Experimental neurology*, 196(1), pp.54-72.

Wang, H.-ping, Spencer, D., et al., 2010. Synchrony of thalamocortical inputs maximizes cortical reliability. *Science (New York, N.Y.)*, 328(5974), pp.106-9.

Wang, Q., Webber, R.M. & Stanley, G.B., 2010. Thalamic synchrony and the adaptive gating of information flow to cortex. *Nature neuroscience*, 13(12), pp.1534-41.

Wang, Wei et al., 2006. Functional alignment of feedback effects from visual cortex to thalamus. *Nature neuroscience*, 9(10), pp.1330-6.

Wang, X. et al., 2007. Feedforward excitation and inhibition evoke dual modes of firing in the cat's visual thalamus during naturalistic viewing. *Neuron*, 55(3), pp.465-78.

Watanabe, M. & Rodieck, R.W., 1989. Parasol and midget ganglion cells of the primate retina. *The Journal of comparative neurology*, 289(3), pp.434-54.

Wehr, M. & Zador, A.M., 2003. Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature*, 426(6965), pp.442-6.

Werblin, F.S. & Dowling, J.E., 1969. Organization of the retina of the mudpuppy, Necturus maculosus. II. Intracellular recording. *Journal of neurophysiology*, 32(3), pp.339-55.

Weyand, T G, Boudreaux, M. & Guido, W., 2001. Burst and tonic response modes in thalamic neurons during sleep and wakefulness. *Journal of neurophysiology*, 85(3), pp.1107-18.

Weyand, Theodore G, 2007. Retinogeniculate transmission in wakefulness. *Journal of neurophysiology*, 98(2), pp.769-85.

Wiesel, T.N., Hubel, D.H. & Lam, D.M., 1974. Autoradiographic demonstration of ocular-dominance columns in the monkey striate cortex by means of transneuronal transport. *Brain research*, 79(2), pp.273-9.

Wilent, W.B. & Contreras, D., 2005a. Dynamics of excitation and inhibition underlying stimulus selectivity in rat somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.*, 8, pp.1364-1370.

Wilent, W.B. & Contreras, D., 2005b. Stimulus-dependent changes in spike threshold enhance feature selectivity in rat barrel cortex neurons. *J. Neurosci*, 25, pp.2983-2991.

Williams, S.R. & Stuart, G.J., 2002. Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5561), pp.1907-10.

Wilson, J.R., Friedlander, M.J. & Sherman, S M, 1984. Fine structural morphology of identified X- and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing papers of a Biological character. Royal Society (Great Britain)*, 221(1225), pp.411-36.

Wilson, R.I., 2010. It takes all kinds to make a brain. *Nature Neuroscience*, 13(10), pp.1158-1160.

Wolfart, J. et al., 2005. Synaptic background activity controls spike transfer from thalamus to cortex. *Nature neuroscience*, 8(12), pp.1760-7.

Womelsdorf, T. et al., 2007. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5831), pp.1609-12.

Wässle, H. & Boycott, B B, 1991. Functional architecture of the mammalian retina. *Physiological reviews*, 71(2), pp.447-80.

Yaron-Jakoubovitch, A. et al., 2008. A paradoxical isopotentiality: a spatially uniform noise spectrum in neocortical pyramidal cells. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2, p.3.

Zapperi, S., Bækgaard Lauritsen K & Stanley, H., 1995. Self-organized branching processes: Mean-field theory for avalanches. *Physical review letters*, 75(22), pp.4071-4074.

Zhan, X.J. et al., 1999. Current clamp and modeling studies of low-threshold calcium spikes in cells of the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of neurophysiology*, 81(5), pp.2360-

73.

Zhan, X.J., Cox, C.L. & Sherman, S M, 2000. Dendritic depolarization efficiently attenuates low-threshold calcium spikes in thalamic relay cells. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), pp.3909-14.