

**THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité : Neurosciences

École doctorale : « ED3C - Cerveau, Cognition, Comportement »

réalisée

à l'École Normale Supérieure

présentée par

Cyrille ROSSANT

pour obtenir le grade de :

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**Rôle computationnel des corrélations
dans le codage neuronal**

soutenue le 18 juin 2012

devant le jury composé de :

M.	Nicolas BRUNEL	Président du jury
M.	Randy BRUNO	Examineur
M.	Alain DESTEXHE	Examineur
M.	Benoît PERTHAME	Examineur
M.	Magnus RICHARDSON	Rapporteur
M.	Mark VAN ROSSUM	Rapporteur
M.	Romain BRETTE	Directeur de thèse

Résumé

Rôle computationnel des corrélations dans le codage neuronal

Comprendre comment les fonctions mentales émergent des interactions entre neurones est un défi majeur des neurosciences modernes. Selon le point de vue classique, la fréquence de décharge est la seule variable pertinente pour le codage et la computation. Cependant, le développement de nouvelles techniques expérimentales a conduit à l'observation de corrélations omniprésentes dans le système nerveux. Leurs éventuels rôles computationnels sont incertains, et constitueraient un argument majeur en faveur du point de vue opposé, *impulsionnel*. L'objectif de cette thèse est d'apporter des éléments précisant ces rôles. D'abord, nous développons un outil informatique pour l'adaptation à des données de modèles impulsionnels. L'implémentation fait intervenir plusieurs techniques de calcul parallèle dont l'utilisation de cartes graphiques (GPU). Par ailleurs, nous étudions théoriquement et expérimentalement la détection de coïncidences dans un régime physiologique, correspondant à l'équilibre entre excitation et inhibition. Nous trouvons que les neurones corticaux sont extrêmement sensibles aux corrélations dans cette situation. Aussi, dans le but d'analyser nos données expérimentales, nous développons une nouvelle méthode de compensation dynamique d'électrode sans calibration. Nous montrons au final que la prise en compte des instants des potentiels d'action est indispensable pour la computation neuronale, et nous discutons des rôles computationnels possibles des corrélations.

Mots-clés

modèles impulsionnels; corrélations neuronales; synchronisation neuronale; oscillations neuronales; codage temporel; équilibre entre excitation et inhibition

Abstract

Computational role of correlations in neural coding

Understanding how mental functions emerge from the interactions between neurons is a major challenge in modern neuroscience. According to the classical point of view, the firing rate is the only relevant variable for neural coding and computation. However, the development of new experimental techniques has led to the observation of widespread neural correlations in the nervous system. Their possible computational roles are uncertain, and would favor the opposite point of view, namely the spike timing theory. The aim of this thesis is to bring new elements precisising these roles. First, we develop a numerical toolbox for fitting spiking neuron models to electrophysiological data. Several parallel computing techniques are used, including an implementation on graphics processing units (GPU). Also, we theoretically and experimentally study the coincidence detection property of neurons in a physiological regime, corresponding to the balance between excitation and inhibition. We find that cortical neurons are extremely sensitive to input correlations in this situation. Also, in order to analyze our experimental data, we develop a new dynamic electrode compensation method that does not require calibration. In conclusion, we show that taking spike timing into account is necessary for understanding neural computation, and we discuss possible computational roles for neural correlations.

Keywords

spiking neuron models; neural correlations; neural synchronization; neural oscillations; spike timing; excitation/inhibition balance

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier les membres du jury pour avoir accepté d'y participer, notamment Magnus Richardson et Mark van Rossum qui sont rapporteurs malgré la barrière de la langue. Merci aussi à Boris Gutkin pour son accompagnement au début de ma thèse, et Nicolas Brunel et Laurent Bourdieu pour avoir accepté de participer au jury de mi-thèse.

Je suis extrêmement reconnaissant envers mon directeur de thèse Romain Brette, que ce soit tout au début, pour m'avoir progressivement amené dans sa discipline lorsque j'étais encore élève à l'ENS, ou plus tard tout au long de mon doctorat pour sa gentillesse et sa disponibilité hors du commun. Il a su répondre à toutes mes sollicitations ou interrogations, et nos discussions m'ont beaucoup apporté.

Merci aussi à Anna Magnusson avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer pendant la seconde moitié de ma thèse, et qui a réalisé tous les enregistrements électrophysiologiques.

Je remercie également Daniel Pressnitzer pour m'avoir accueilli dans son équipe¹, ainsi que les membres de cette dite équipe : Bertrand et Dan qui m'ont aidé sur de nombreux aspects dans plusieurs projets (*thank you Dan for finding such suitable names!*), Victor, ainsi que les deux Jonathan, Marc, Marcel, les deux Claire (*thanks for those Shepard tones that my ears won't forget!*), et les autres. Merci aussi aux personnes que j'ai pu rencontrer au cours de ma thèse, notamment Geoffroy, Gilles, Olivier, Vincent, Mathieu, Jonathan, Antoine, Marion (merci pour ces exposés... inoubliables).

Je voudrais aussi remercier les enseignants que j'ai rencontrés au cours de mon monitorat. Je pense d'abord à Amaury Lambert, qui m'a offert l'opportunité, à l'occasion d'un nouveau module pédagogique à l'ENS², de concevoir des travaux pratiques en partant de rien et en toute liberté. Malgré quelques difficultés, cela a été particulièrement enrichissant. Merci aussi à MM. Risler, Journé (pour la crêpe), Bulinski (pour le café). Enfin, je garde bien sûr un souvenir des 150 élèves que j'ai eu au cours de mon monitorat, qu'ils viennent de l'Université, de Sciences Po, de l'ENS ou encore du lycée et de prépa. Leur curiosité, leur motivation (ou non), leurs interrogations m'ont apporté sur de nombreuses choses un regard neuf,

1. Cette thèse a été réalisée dans l'équipe Audition du Département d'Études Cognitives de l'École Normale Supérieure (29 rue d'Ulm, 75005 Paris) et du Laboratoire de Psychologie de la Perception (UMR 8158 CNRS - Université Paris Descartes).

2. *Mathématiques II : ce qu'un biologiste peut ne pas ignorer*, faisant suite à *Mathématiques I : ce qu'un biologiste ne peut ignorer!*

différent, indispensable.

Je souhaite aussi remercier ma famille : mes parents, grand-parents, ma sœur, Willy, les 2 miss dont j'ai eu le grand plaisir de faire connaissance pendant ma thèse, Stella que je n'oublierai pas. Merci aussi pour ta famille pour tous les services rendus, et pour qui j'ai une pensée particulière. Enfin, et en évitant un anglicisme trop convenu, merci à toi, Claire, pour ta présence qui m'est inestimable³.

3. Et aussi pour ta relecture aussi méticuleuse qu'efficace.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Remerciements	vii
Table des matières	ix
Table des figures	xiii
Introduction	1
Contexte scientifique	7
1 Anatomie et physiologie du système nerveux	9
1.1 Introduction	11
1.2 Principes généraux d'organisation	11
1.3 Anatomie du neurone	15
1.4 Électrophysiologie passive du neurone	19
1.5 Le potentiel d'action	24
1.6 La transmission synaptique	30
1.7 Mesure de l'activité neuronale	37
1.8 Conclusion	42
2 Modélisation impulsionnelle de l'activité neuronale	45
2.1 Introduction	47
2.2 Généralités sur la modélisation impulsionnelle	47
2.3 Les trains de potentiels d'action	51
2.4 Les modèles impulsionnels	54
2.5 Fonctions de transfert des modèles impulsionnels	64
2.6 Simulation des modèles impulsionnels	70
2.7 Conclusion	74
3 Codage neuronal et computation	75
3.1 Introduction	77
3.2 Notions fondamentales	77
3.3 Irrégularité de la décharge neuronale	79

3.4	Fiabilité de la décharge neuronale	82
3.5	Dynamique du potentiel de membrane <i>in vivo</i>	87
3.6	Le codage neuronal	90
3.7	Théories fréquentielles et temporelles	93
3.8	Conclusion	102
4	Oscillations, corrélations et synchronisation	103
4.1	Introduction	105
4.2	Généralités sur les corrélations	105
4.3	Observations expérimentales des corrélations	111
4.4	Travaux théoriques sur les corrélations	121
4.5	Rôles computationnels des corrélations	132
4.6	Conclusion	146
	Travaux réalisés	149
5	Adaptation automatique de modèles impulsionnels	151
5.1	Introduction	153
5.2	Methods	155
5.3	Results	160
5.4	Discussion	168
6	Calibrage de modèles impulsionnels	171
6.1	Introduction	173
6.2	Methods	174
6.3	Results	178
6.4	Discussion	181
7	Playdoh : une librairie de calcul parallèle	183
7.1	Introduction	185
7.2	Features	187
7.3	Methods	193
7.4	Results	194
7.5	Related work	197
7.6	Discussion	199
8	Détection de coïncidences dans les neurones bruités	201
8.1	Introduction	203
8.2	Materials and Methods	204
8.3	Results	211
8.4	Discussion	228
9	Compensation d'électrode sans calibration	231
9.1	Introduction	233
9.2	Methods	235
9.3	Results	237

9.4 Discussion	241
Discussion	249
Discussion	251
Annexes	259
A Réponse à London et al.	261
A.1 Reply to London	263
A.2 Reply to Brette and Rossant	265
B Publications	267
Bibliographie	269

Table des figures

1	Analogie systémique ordinateur/cerveau	2
1.1	Coupe sagittale d'un cerveau humain	12
1.2	Cortex cérébral	13
1.3	Dessins de neurones réalisés par Santiago Ramón y Cajal	16
1.4	Anatomie du neurone	16
1.5	Membrane cellulaire du neurone	19
1.6	Transport passif et actif à travers la membrane cellulaire	21
1.7	Circuit électrique équivalent	24
1.8	Le potentiel d'action dans le modèle d'Hodgkin-Huxley	27
1.9	La transmission synaptique	30
1.10	Le glutamate et le GABA	32
1.11	Différentes méthodes d'enregistrement	38
1.12	Enregistrements intracellulaires	40
1.13	Enregistrements extracellulaires multi-électrodes	41
2.1	Modélisation impulsionnelle d'un réseau de neurones	50
2.2	Processus de Poisson homogène	53
2.3	Différents types de dynamiques synaptiques	55
2.4	Réponses de modèles impulsionnels de neurones à un courant constant	59
2.5	Adaptation dans un modèle biophysique de neurone	61
2.6	Reproduction de la réponse d'un neurone à un courant injecté par des modèles impulsionnels	63
2.7	Fréquence instantanée de décharge en réponse à un courant injecté	66
2.8	Le simulateur Brian	72
2.9	Fonctionnement du simulateur Brian	73
3.1	Distribution des intervalles inter-impulsionnels dans un neurone du cortex moteur du singe	79
3.2	Mesures de l'irrégularité de la décharge dans différentes aires cor- ticales	80
3.3	Réponse d'un neurone à un courant constant <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> . .	81
3.4	Facteur de Fano	82
3.5	Variabilité de la réponse corticale dans le cortex visuel primaire du singe	83
3.6	Variabilité inter-essais de la réponse corticale en réponse à un sti- mulus chez le macaque	84
3.7	Fiabilité neuronale dans le corps genouillé latéral	85

3.8	Fiabilité neuronale <i>in vitro</i> d'un neurone cortical en réponse à un courant constant ou fluctuant	86
3.9	État de haute conductance	88
3.10	Distribution du potentiel de membrane dans différentes régions cérébrales	89
3.11	Raster plot de 30 neurones du cortex visuel primaire du singe	90
3.12	Codage par rang	93
3.13	Modèle de marche aléatoire	96
4.1	Synchronisation par divergence anatomique	107
4.2	Corrélations dans le système nerveux	112
4.3	Cross-corrélogramme entre deux cellules ganglionnaires chez le chat	113
4.4	Index de corrélation entre deux cellules ganglionnaires de la rétine chez le chat en fonction de la distance en microns entre leurs champs récepteurs	114
4.5	Cross-corrélogrammes entre deux cellules du LGN chez le chat	115
4.6	Cross-corrélogrammes entre une cellule de la rétine et deux cellules du LGN, et entre ces deux cellules	115
4.7	Cross-corrélogramme entre deux cellule du cortex extrastrié chez le macaque	116
4.8	Cross-corrélogramme entre deux cellules du lobe olfactif de l'insecte au cours du temps	117
4.9	Probabilité qu'une cellule thalamique décharge en fonction du délai entre deux événements présynaptiques provenant de la rétine	120
4.10	Probabilité qu'une cellule décharge en fonction du délai entre deux événements présynaptiques	120
4.11	Différents états dynamiques d'un réseau de neurones	122
4.12	Principe de la détection de coïncidences	126
4.13	Sensibilité d'un modèle compartimental de neurone au degré de corrélation dans ses entrées	127
4.14	Chaînes de synchronie	130
4.15	Cube de Kanizsa	132
4.16	Déficit de la synchronisation chez les patients atteints de schizophrénie	135
4.17	Plasticité dépendant du temps des impulsions (STDP)	139
4.18	Modèle de Jeffress	140
4.19	La sélectivité à la direction dans le cortex à tonneaux provient de l'équilibre entre excitation et inhibition	141
4.20	Réactivation des cellules de lieu dans l'hippocampe après une tâche d'exploration active et durant le sommeil profond	143
5.1	Fitting spiking neuron models with particle swarm optimization (PSO)	157
5.2	Vectorization over time	158
5.3	Fitting a leaky integrate-and-fire model with adaptive threshold	161

5.4	Fitting a leaky integrate-and-fire neuron with adaptive threshold to electrophysiological recordings	163
5.5	Model reduction from a Hodgkin-Huxley model to an adaptive exponential integrate-and-fire model (AdEx)	166
5.6	Speedup with multiple CPUs and GPUs	167
5.7	Evolution of the fitness values of particles during optimization	168
6.1	Overview of the model fitting technique	175
6.2	Distributed optimization	177
6.3	Simulation on graphics processing unit (GPU)	177
6.4	Fitting spiking models to electrophysiological recordings	179
6.5	Reduction of a complex biophysical model to a phenomenological spiking model	181
7.1	Small-scale grid computing with Playdoh	187
7.2	Two parallel models for distributed optimisation	190
7.3	Parallel numerical solving of a PDE	192
7.4	Performance results	195
8.1	Operational identification of a neurobiotin-filled layer 2/3 cortical pyramidal cell	205
8.2	Electrode compensation	206
8.3	Impact of fine input correlations on the firing rate of a cortical neuron	212
8.4	Measuring coincidence sensitivity in noisy neurons (model traces)	213
8.5	Coincidence sensitivity in a simple probabilistic model	214
8.6	Coincidence sensitivity in the mean-driven vs. fluctuation-driven regime	216
8.7	Membrane potential distribution in in vivo intracellular recordings in various areas	217
8.8	Influence of background noise on coincidence sensitivity in a neuron model	218
8.9	Coincidence sensitivity in cortical neurons	220
8.10	Impact of sparse synchrony on the firing rate of neurons	221
8.11	Effect of spike jitter and synaptic failure on coincidence sensitivity	222
8.12	Coincidence sensitivity with synaptic conductances	224
8.13	Impact of homogeneously correlated inputs on a cortical neuron	225
8.14	Impact of sparse input synchrony on a noisy neuron model	227
8.15	Transmission of correlations	228
9.1	Bridge and dynamic electrode compensation methods illustrated on a patch clamp recording in a pyramidal neuron from mouse auditory cortex	234
9.2	The dynamic electrode compensation technique	244
9.3	Test of the electrode compensation method in a biophysical model of a cochlear nucleus neuron	245
9.4	Test of the compensation method on real data	246

9.5	Quality and stability of electrode compensation	247
9.6	Spike threshold measurements in a stellate cell of the cochlear nucleus	248
A.1	Impact of sparse input synchrony on a noisy neuron	264

Introduction

Problème corps-esprit

Quels sont les rapports entre le corps humain et l'esprit ? Cette question se trouve à la base de la philosophie de l'esprit. Le dualisme, défendu par Platon, Aristote, et plus tard Descartes, postule que l'esprit existe indépendamment de son support physique. Au départ situé dans le cœur, comme le soutenait par exemple Aristote, ce support est progressivement localisé dans le cerveau, notamment grâce aux découvertes réalisées par des scientifiques comme Hippocrate. Ces découvertes s'accroissant considérablement au cours du XX^e siècle, cette vision a évolué vers un matérialisme scientifique selon lequel les fonctions mentales émergent de l'interaction des nombreux neurones constituant le cerveau.

Cerveau et ordinateur

L'avènement de l'informatique après la Seconde Guerre mondiale montre que des calculs complexes peuvent être implémentés par la combinaison d'unités computationnelles élémentaires (les transistors par exemple). L'analogie apparente avec le fonctionnement cérébral conduit des mathématiciens comme John von Neumann à postuler que les fonctions mentales peuvent être représentées par des circuits logiques. Cette perspective *cybernétique*, à la base de l'intelligence artificielle, a conduit au point de vue actuellement répandu que "le cerveau fonctionne comme un ordinateur". Au niveau systémique, on peut considérer grossièrement le fonctionnement de l'ordinateur par analogie avec celui du cerveau : entrée, traitement de l'information, sortie (voir figure 1).

Ces analogies cachent cependant des différences nombreuses et profondes. La plus importante est sans doute le fait que l'ordinateur fonctionne à l'aide d'un unique processeur, qui effectue des opérations logiques élémentaires en suivant des instructions successives. Il s'agit donc d'un fonctionnement *en série*. La fréquence de fonctionnement est aujourd'hui de l'ordre du gigahertz. Dans le cerveau au contraire, des milliards de neurones fonctionnent de manière *parallèle* et asynchrone à une fréquence ne dépassant pas le kilohertz (soit un million de fois inférieure à la fréquence d'un processeur actuel). Fondamentalement, on voit donc que le fonctionnement du cerveau et celui de l'ordinateur sont diamétralement opposés⁴. Cette distinction essentielle explique peut-être pourquoi la performance

4. Il y a bien sûr de nombreuses autres différences (mémoire, plasticité, neuromodulation, stochasticité, etc.).

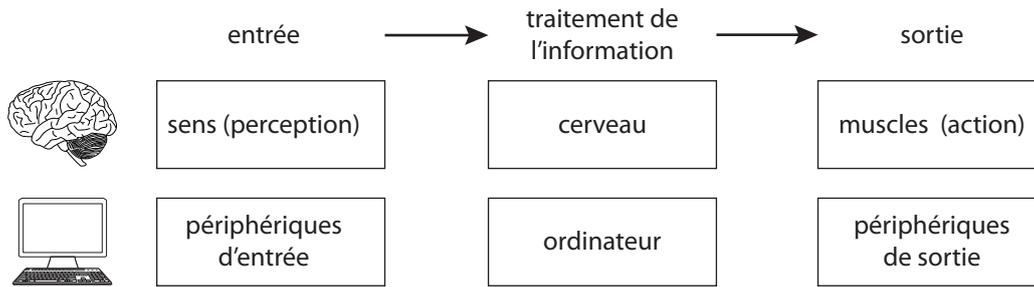


Figure 1 – Analogie systémique ordinateur/cerveau. Cette analogie simpliste, bien que parfois utile, par exemple en psychologie cognitive, cache de profondes différences.

des ordinateurs au niveau arithmétique est incomparablement supérieure à celle du cerveau humain, tandis que c'est exactement l'inverse pour des tâches mentales comme la perception, le raisonnement ou le langage.

Neurosciences computationnelles

Les **neurosciences computationnelles** forment une discipline de recherche qui est née de ces travaux précurseurs sur les liens entre cerveau et informatique. Il y a essentiellement deux problématiques. La première concerne la manière dont les neurones et les réseaux de neurones implémentent des calculs, et cherche donc à préciser l'analogie entre le fonctionnement d'un ordinateur et celui du cerveau (tout en admettant évidemment des différences profondes). La seconde problématique est celle de l'utilisation de l'ordinateur pour comprendre le fonctionnement neuronal ou cérébral, et fait essentiellement intervenir la simulation numérique. Ces deux problématiques sont bien sûr étroitement liées, et l'étude de la computation neuronale peut faire intervenir, entre autres, la simulation numérique comme un outil parmi d'autres⁵.

Problématique de la thèse

Le caractère distribué des neurones nécessite que ces cellules spécialisées puissent communiquer efficacement. Ce sont ces interactions qui sont à l'origine de l'émergence des fonctions mentales dans ce système complexe. La compréhension de la *coordination* dynamique des neurones constitue le sujet de cette thèse. Plus précisément, nous nous intéressons à un phénomène particulier de la coordination neuronale : la *synchronisation*, et plus généralement les *corrélations*. Ces termes font référence à la décharge simultanée (à une certaine précision temporelle) de plusieurs neurones. Ces corrélations sont observées expérimentalement depuis plusieurs décennies et dans de très nombreuses situations différentes, sans que leurs rôles computationnels éventuels ne soient parfaitement établis. Les objectifs de

5. Les autres outils comprennent, par exemple, la modélisation mathématique ou les enregistrements électrophysiologiques.

cette thèse sont d'apporter des éléments appuyant l'existence de ces rôles et de les préciser.

Cette question de la coordination neuronale s'inscrit dans une problématique plus large sur le *codage et la computation neuronale*. Ces termes se rapportent à la manière dont les neurones représentent et traitent l'information. Deux points de vue s'opposent actuellement dans la communauté scientifique. Selon le point de vue fréquentiel, la fréquence de décharge est à la base du codage et de la computation, les temps précis des potentiels d'action étant aléatoires. Selon le point de vue impulsionnel, les temps précis des potentiels d'action ne sont pas totalement aléatoires mais ont leur rôle à jouer dans le codage et la computation. L'existence de rôles computationnels pour les corrélations est un argument majeur en faveur du point de vue impulsionnel. Les corrélations sont en effet plutôt préjudiciables au point de vue fréquentiel. Nous pouvons alors formuler la problématique de cette thèse :

Quels sont les rôles des corrélations neuronales dans le codage et la computation ?

Contributions

Notre première contribution est l'écriture d'une revue de la littérature sur les différents aspects des corrélations neuronales : observations expérimentales, travaux théoriques, rôles computationnels, liens avec des pathologies neuropsychiatriques, etc. Cette revue est volontairement vaste mais forcément incomplète ; les références bibliographiques permettent d'approfondir un aspect précis.

Les travaux de recherche originaux réalisés durant cette thèse sont les suivants.

1. Le développement d'un outil informatique pour l'adaptation de modèles arbitraires de neurones (généralement des modèles impulsionnels) à des données électrophysiologiques. Les modèles sont spécifiés directement en notation mathématique, tandis que les données comprennent le courant injecté dans le soma, ainsi que les potentiels d'action en sortie du neurone en réponse à ce courant. La méthode calcule alors les paramètres les plus adaptés aux données. Cet outil est intégré au simulateur de réseaux de neurones impulsionnels *Brian*⁶. Ce travail a fait l'objet de deux publications, la première dans *Frontiers in Neuroinformatics* (chapitre 5) (Rossant *et al.* 2010), la seconde en tant qu'article invité (*Focused Review*) dans *Frontiers in Neuroscience* (chapitre 6) (Rossant *et al.* 2011b).
2. Le développement d'un outil informatique générique pour le calcul parallèle (plusieurs CPUs, plusieurs ordinateurs, et GPUs), sur lequel est basé l'outil précédent. Il permet de paralléliser des algorithmes numériques quelconques, indépendants ou faiblement couplés, de manière aisée et transparente. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Journal of Computational Science* (chapitre 7) (Rossant *et al.* 2011a).

6. <http://www.briansimulator.org>

3. L'étude de la sensibilité aux entrées coïncidentes des neurones dans des conditions physiologiquement réalistes. Cette étude fait intervenir trois volets : une modélisation mathématique, des simulations numériques, et des enregistrements électrophysiologiques *in vitro* en *patch clamp*. Les résultats principaux sont les suivants.
- La démonstration que les neurones corticaux sont très sensibles à des coïncidences même faibles.
 - L'obtention d'expressions analytiques quantifiant cette sensibilité et permettant d'obtenir sa dépendance par rapport aux paramètres du modèle. Ces paramètres sont : la distance moyenne du potentiel de membrane au seuil, le niveau des fluctuations, et la taille des potentiels postsynaptiques excitateurs.
 - L'observation que le régime dynamique du neurone est crucial pour cette sensibilité, et qu'il détermine le mode de computation du neurone entre l'intégration et la détection de coïncidences. Nous donnons des arguments montrant que le mode de computation dans le cortex est justement celui qui permet une sensibilité optimale aux coïncidences (ce mode correspond à l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition).

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans *Journal of Neuroscience* (chapitre 8) (Rossant *et al.* 2011c).

4. L'élaboration d'une nouvelle méthode de compensation d'électrode pour les enregistrements *in vitro* en *current clamp*, partiellement basée sur les deux premiers outils, et utilisée dans notre étude de la détection de coïncidences. Cette technique ne nécessite pas de calibration, contrairement aux méthodes préexistantes, elle permet de détecter l'évolution des paramètres du neurone et de l'électrode ou cours du temps, et elle est extensible (il est possible de modifier les modèles de neurone et d'électrode). Cet outil est aussi intégré au simulateur *Brian*. Ce travail fait l'objet d'une publication actuellement en révision dans *Journal of Neurophysiology* (chapitre 9) (Rossant *et al.* 2012).

D'autres travaux n'ont pas (encore) fait l'objet de publications. D'abord, une réponse non publiée à (London *et al.* 2010) se trouve à l'annexe A. Ensuite, le détail des développements mathématiques, des calculs, et des résultats analytiques en rapport avec la détection de coïncidences feront l'objet d'une publication, actuellement en préparation, dans une revue de neurosciences mathématiques. Enfin, une extension de cette théorie a été commencée dans le but d'étudier la résolution temporelle de la détection de coïncidences, et des résultats préliminaires ont été obtenus. Ce travail fera aussi l'objet d'une publication, actuellement en préparation.

Plan de la thèse

Cette thèse est organisée en deux grandes parties : d'abord une revue de la littérature, comprenant notamment une introduction au sujet de la thèse, ensuite les différents travaux réalisés (articles). Une discussion générale clôt le manuscrit.

Contexte scientifique

Le **chapitre 1** introduit les bases biologiques nécessaires pour notre propos. Il se concentre sur le fonctionnement électrophysiologique du neurone, et contient un bref aperçu des différentes techniques expérimentales d'enregistrement.

Le **chapitre 2** introduit les bases mathématiques et informatiques de notre problématique, et se concentre sur les modèles impulsionnels de neurones.

Le **chapitre 3** introduit la thématique générale de la thèse : le codage et la computation. Il présente d'abord la notion fondamentale de bruit, avant d'exposer quelques principes et arguments classiques des théories de codage et de computation.

Le **chapitre 4** présente les résultats expérimentaux et théoriques sur les différents types de corrélations (dont les oscillations et la synchronisation), et donne plusieurs arguments en faveur de l'existence de rôle computationnels de ces corrélations.

Travaux réalisés

Le **chapitre 5** contient l'article *Automatic fitting of spiking neuron models to electrophysiological recordings* (Rossant *et al.* 2010).

Le **chapitre 6** contient l'article *Fitting neuron models to spike trains* (Rossant *et al.* 2011b).

Le **chapitre 7** contient l'article *Playdoh : A lightweight Python library for distributed computing and optimisation* (Rossant *et al.* 2011a).

Le **chapitre 8** contient l'article *Sensitivity of Noisy Neurons to Coincident Inputs* (Rossant *et al.* 2011c).

Le **chapitre 9** contient l'article *A calibration-free electrode compensation method* (Rossant *et al.* 2012).

Discussion

La **discussion** récapitule et met en perspective les travaux réalisés, avant de présenter des éléments de réponse à la problématique de la thèse.

Annexes

L'**annexe A** contient notre réponse à (London *et al.* 2010) ainsi que la réponse des auteurs.

Contexte scientifique

CHAPITRE

1

Anatomie et physiologie du système nerveux

Résumé

Les connaissances sur le système nerveux ont considérablement évolué au cours du siècle passé. Il est désormais acquis que le fonctionnement cérébral émerge des interactions complexes entre des milliards de neurones s'échangeant des impulsions électriques discrètes. Les bases biophysiques de la dynamique neuronale et de la neurotransmission sont aujourd'hui assez bien comprises, notamment grâce au développement de nouvelles techniques expérimentales. Nous exposons dans ce chapitre ces bases biologiques indispensables pour notre étude des rôles computationnels des corrélations neuronales.

Sommaire

1.1	Introduction	11
1.2	Principes généraux d'organisation	11
1.2.1	Le système nerveux dans le monde animal	11
1.2.2	Le cerveau des vertébrés	12
1.2.3	Composition histologique du système nerveux	14
1.3	Anatomie du neurone	15
1.3.1	La découverte du neurone	15
1.3.2	Organisation anatomique du neurone	15
1.3.3	La membrane cellulaire	18
1.4	Électrophysiologie passive du neurone	19
1.4.1	Transport membranaire passif indépendant du voltage	20
1.4.2	Transport membranaire actif	22
1.4.3	Le neurone comme circuit électrique	23
1.5	Le potentiel d'action	24
1.5.1	Diversité des canaux ioniques	24
1.5.2	Conductances dépendant du voltage	25
1.5.3	Déroulement du potentiel d'action	26
1.5.4	Propagation du potentiel d'action	28
1.5.5	Le potentiel d'action comme signal élémentaire de transmission	29
1.6	La transmission synaptique	30
1.6.1	Déroulement de la transmission synaptique	30
1.6.2	Les neurotransmetteurs	31
1.6.3	Les récepteurs synaptiques	32
1.6.4	L'intégration synaptique	34
1.6.5	La plasticité synaptique	35
1.7	Mesure de l'activité neuronale	37
1.7.1	Échelles d'enregistrement	37
1.7.2	Techniques d'enregistrement macroscopique	37
1.7.3	Techniques d'enregistrement microscopique	39
1.8	Conclusion	42

1.1 Introduction

Ce chapitre est une introduction au fonctionnement biophysique des neurones. L'objectif est d'aborder les notions biologiques indispensables à toute étude de la modélisation neuronale. Même si les travaux théoriques dans ce domaine se basent surtout sur des outils mathématiques, il est nécessaire de connaître la réalité biologique pour prendre en compte correctement les contraintes qu'elle peut exercer sur la modélisation. Une connaissance suffisamment importante des méthodes expérimentales d'observation de l'activité neuronale ou cérébrale est tout aussi essentielle. De plus, une partie conséquente de notre travail est justement consacrée à l'élaboration d'outils d'analyse de données électrophysiologiques.

Après avoir placé le système nerveux dans son contexte biologique (**section 1.2**), nous présenterons l'organisation anatomique du neurone (**section 1.3**). Nous exposerons aussi les principes biophysiques du fonctionnement neuronal (**section 1.4**), notamment la génération du potentiel d'action (**section 1.5**) et la transmission synaptique (**section 1.6**). Nous terminerons par une présentation des principales techniques expérimentales de mesure de l'activité neuronale et cérébrale (**section 1.7**).

1.2 Principes généraux d'organisation

Nous introduisons dans ce premier chapitre les bases biologiques du fonctionnement cérébral. Les principales références sont (Purves *et al.* 2004, Raven *et al.* 2007).

1.2.1 Le système nerveux dans le monde animal

L'apparition du système nerveux date probablement d'environ 600 millions d'années. L'ancêtre commun des bilatériens (ensemble des espèces animales admettant une symétrie bilatérale) présentait un plan d'organisation tubulaire renfermant un tube digestif et un cordon nerveux. Ce cordon comprenait dans sa partie antérieure un ganglion, regroupement de cellules nerveuses. Cette organisation en système central (cerveau, chez les vertébrés) et en cordon (moelle épinière) caractérise le système nerveux de toutes les espèces bilatériennes existant aujourd'hui, incluant notamment les invertébrés et les vertébrés.

Avec les radiaires, espèces animales présentant une symétrie radiale (par exemple les méduses), les bilatériens constituent le sous-règne des eumétazoaires. Cette catégorie comprend toutes les espèces animales (métazoaires) à l'exception des éponges et possède notamment comme caractéristique la présence d'un système nerveux. Ce dernier est décentralisé chez les radiaires et c'est chez les bilatériens que l'on parle véritablement de système nerveux organisé. Le système nerveux permet d'intégrer les informations sur l'environnement et de commander les organes moteurs pour la locomotion.

Parmi les espèces bilatériennes, les vertébrés sont caractérisés par la présence d'un squelette, comprenant notamment un crâne protégeant le cerveau et une co-

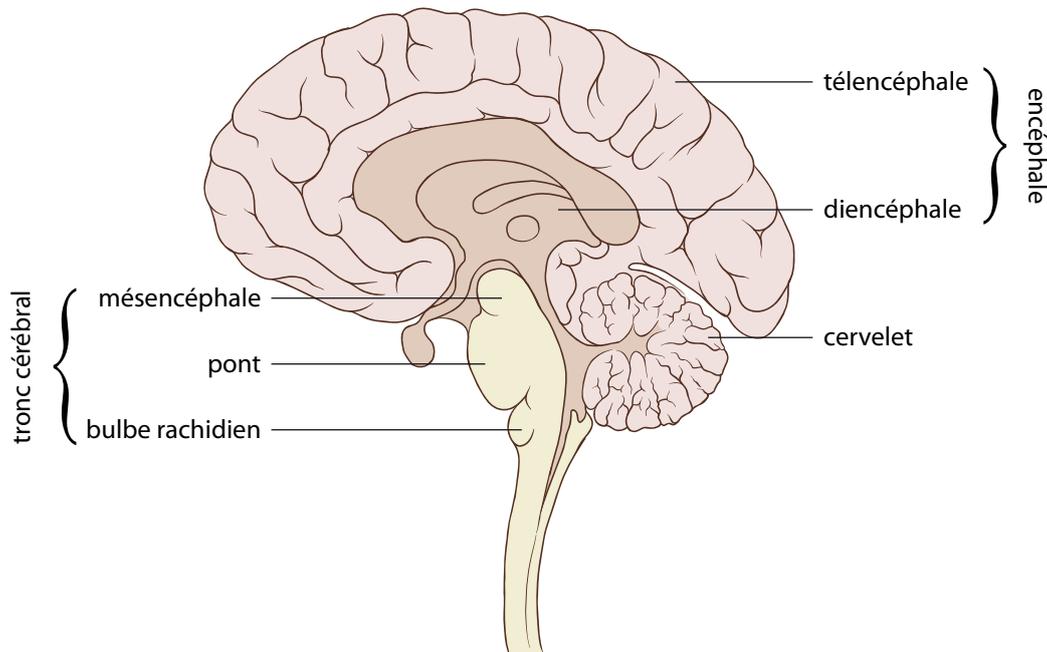


Figure 1.1 – Coupe sagittale d'un cerveau humain. Figure adaptée d'une création de Patrick J. Lynch, disponible sous la licence Creative Commons à l'adresse http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_human_sagittal_section.svg.

lonne vertébrale protégeant la moelle épinière. Le cerveau est le centre du système nerveux, il intègre les informations sensorielles provenant des nerfs sensitifs et commande les organes moteurs par l'intermédiaire des nerfs moteurs. Ces nerfs sont reliés au cerveau par la moelle épinière. L'ensemble du cerveau et de la moelle épinière constitue le système nerveux central. Le système nerveux périphérique comprend quant à lui notamment l'ensemble des nerfs sensitifs et moteurs. Nous allons maintenant préciser l'organisation du cerveau des vertébrés.

1.2.2 Le cerveau des vertébrés

Le cerveau des vertébrés est organisé de manière hiérarchique et modulaire. On considère généralement qu'il est anatomiquement constitué de six parties (figure 1.1) : le télencéphale qui comprend les hémisphères cérébraux ; le diencéphale qui forme, avec le télencéphale, l'encéphale ; le mésencéphale qui fait partie, avec le pont et le bulbe rachidien, du tronc cérébral ; et le cervelet. Les principales structures cérébrales chez le mammifère sont les suivantes.

1. Le **cortex cérébral** désigne la couche superficielle du télencéphale. Le **néo-cortex** fait partie du cortex cérébral et constitue la partie externe des hémisphères cérébraux. Il présente des replis sinueux appelés circonvolutions. Il est responsable des fonctions les plus complexes des organismes : perception, planification du mouvement, mémoire, attention, etc.
2. Le **tronc cérébral** est situé au-dessus de la moelle épinière, il a un rôle de relais entre la perception et l'action, mais il régule aussi les fonctions

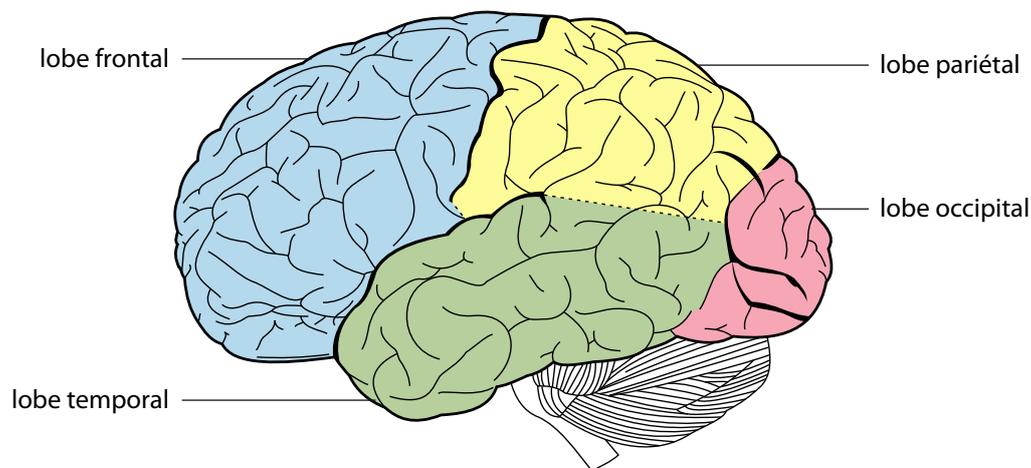


Figure 1.2 – Cortex cérébral. Figure adaptée d'une image dans le domaine public, disponible à l'adresse http://en.wikipedia.org/wiki/File:Lobes_of_the_brain_NL.svg.

végétatives.

3. L'**hippocampe** fait partie du cortex cérébral et joue un rôle dans la mémoire spatiale, la navigation, et la mémoire.
4. Le **thalamus** se situe dans le diencephale et admet entre autres rôles celui de relais entre les organes sensoriels et moteurs et le cortex.
5. L'**hypothalamus** est situé sous le thalamus et contrôle des fonctions biologiques essentielles comme par exemple le sommeil.
6. Le **cervelet** est impliqué dans la coordination des mouvements.
7. Les **ganglions de la base** sont situés au niveau télencéphalique et diencephalique et permettent notamment la sélection de l'action.

L'importance fonctionnelle et la complexité du cerveau chez les mammifères, et plus encore chez l'Homme, explique une consommation d'énergie importante. Le volume moyen d'un cerveau humain adulte est d'environ un litre, tandis que sa masse peut atteindre un kilogramme et demi, soit 2% de la masse totale du corps humain. Pourtant, le cerveau représente à lui seul 15% du débit cardiaque, 20% de la consommation d'oxygène totale du corps et 25% de la consommation en glucose.

Le néocortex est le siège des fonctions cérébrales les plus évoluées. Cette surface relativement fine (quelques millimètres chez l'Homme) a une architecture très structurée.

D'abord, au niveau horizontal, le néocortex est divisé en plusieurs zones fonctionnelles appelées **aires corticales**, chacune responsable d'une fonction cognitive précise. Ces zones se situent dans différents lobes cérébraux (figure 1.2). Les aires sensibles comprennent le cortex visuel, le cortex auditif, le cortex somatosensoriel, tandis que les aires motrices comprennent les cortex moteur et prémoteur. Enfin, les aires associatives, réservées aux fonctions cognitives supérieures comme le langage ou le raisonnement, comprennent notamment le cortex préfrontal.

Ensuite, la surface du néocortex est constituée de **colonnes corticales** juxtaposées horizontalement, hautes de l'épaisseur du cortex, larges d'environ 0.5 mm, et regroupant environ 10 000 neurones. Ces colonnes forment des entités fonctionnelles distinctes.

Enfin, la surface du néocortex est divisée en six couches distinctes, qui se différencient au niveau cellulaire ainsi qu'au niveau de la connectivité neuronale.

1.2.3 Composition histologique du système nerveux

Le tissu nerveux est constitué principalement de cellules nerveuses, les **neurones**, ainsi que de **cellules gliales** dont le but principal est de soutenir les neurones sur le plan structural et métabolique. Les neurones sont des cellules hautement spécialisées dans le traitement et la transmission d'informations codées sous la forme de signaux électriques. Les neurones sont reliés entre eux par des synapses, formant ainsi un réseau de neurones interconnectés. Les cellules nerveuses forment la matière grise, tandis que les axones, reliant entre eux les neurones, forment la matière blanche.

Les cellules gliales comprennent entre autres les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules de Schwann. Les astrocytes servent notamment de soutien métabolique aux neurones. Ils transportent les substrats énergétiques, comme le glucose et l'oxygène, des vaisseaux sanguins vers les neurones. Les oligodendrocytes et les cellules de Schwann assurent quant à eux la myélinisation des axones (voir section 1.3). Les cellules gliales ont peut-être un rôle computationnel au-delà de leur rôle métabolique et structural, mais cela reste encore à démontrer.

Il y a environ 100 milliards de neurones dans un cerveau humain adulte et cinq fois plus de cellules gliales. Chaque neurone est connecté en moyenne à 10 000 autres neurones, ce qui fait un total d'un million de milliards de synapses. La longueur totale des axones, les câbles reliant entre eux les neurones, peut dépasser 150 000 kilomètres, tandis que la surface totale du cortex, une fois dépliée, peut faire 1200 cm², soit la surface d'une feuille A3.

La compréhension de la relation entre structure et fonction dans le système nerveux peut passer par la modélisation et la simulation des unités qui le composent : c'est le principal objet des **neurosciences computationnelles**. Ce dernier terme est un néologisme provenant du latin *computare* (calculer) : les neurones peuvent en effet être vus comme des unités de calcul élémentaires qui, mis en réseau, implémentent des algorithmes sophistiqués, de la même manière que les algorithmes informatiques sont implémentés sur des microprocesseurs formés de transistors interconnectés. Mais ce terme peut aussi se rapporter à l'utilisation des ordinateurs pour comprendre le fonctionnement des neurones.

Dans la suite du chapitre, nous étudierons plus en détail le fonctionnement biologique des neurones, constituants élémentaires fondamentaux du système nerveux. Nous verrons aussi quelques-unes des techniques expérimentales permettant d'observer leur fonctionnement.

1.3 Anatomie du neurone

Le neurone est le constituant élémentaire du système nerveux. Selon le point de vue et le degré d'abstraction dans lequel on se place, le neurone peut être considéré comme une cellule, un circuit électrique, un système dynamique, une fonction mathématique, un nœud dans un graphe, etc. Dans cette section, nous étudions d'abord l'anatomie du neurone, avant de nous concentrer sur son fonctionnement biophysique dans les sections suivantes. Dans les chapitres suivants de cette thèse, nous considérerons le neurone comme un objet mathématique, généralement un système dynamique, mais nous aurons toujours pour objectif de nous assurer de la plausibilité biologique des modèles. Cela passe par une bonne connaissance de la biologie des objets étudiés.

1.3.1 La découverte du neurone

La découverte que le système nerveux est constitué de composants élémentaires interconnectés date de la fin du dix-neuvième siècle et du début du vingtième siècle. Le neuroscientifique espagnol Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) utilisa une technique de coloration développée par l'italien Camillo Golgi (1843-1926) pour obtenir les premières images détaillées de l'anatomie des neurones (deux dessins parmi les nombreux que Cajal a réalisés se trouvent dans la figure 1.3). Cela leur a valu de recevoir en 1906 le prix Nobel de physiologie et de médecine «en reconnaissance de leur travaux sur la structure du système nerveux». Pourtant, ces deux scientifiques étaient en désaccord profond sur la nature du système nerveux. Tandis que Golgi défendait la thèse selon laquelle le système nerveux était formé d'un réseau continu de cellules (théorie réticulaire), Cajal soutenait qu'il était plutôt formé d'un réseau discret de neurones interconnectés (doctrine du neurone). Les progrès réalisés dans les techniques expérimentales d'observation ont finalement donné raison à la doctrine du neurone, grâce notamment aux travaux de l'allemand Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921), à l'origine du mot *neurone*, ou du britannique Charles Scott Sherrington (1857-1952), à l'origine du mot *synapse*.

1.3.2 Organisation anatomique du neurone

La cellule nerveuse contient un noyau cellulaire et est délimitée par une membrane plasmique (figure 1.4). Le cytoplasme contient les organites communs à toute cellule, notamment le réticulum endoplasmique granuleux (REG) et lisse (REL), l'appareil de Golgi, les ribosomes, les mitochondries. En tant que cellule spécialisée pour la communication intercellulaire, le neurone possède une morphologie particulière, notamment des ramifications arborescentes du corps cellulaire appelées dendrites. Le **corps cellulaire**, ou soma, est la partie centrale du neurone. Les dendrites reçoivent l'information de nombreux neurones afférents (courants postsynaptiques) et les conduisent au corps cellulaire. Le neurone envoie à son tour aux neurones efférents des influx nerveux sous la forme de signaux

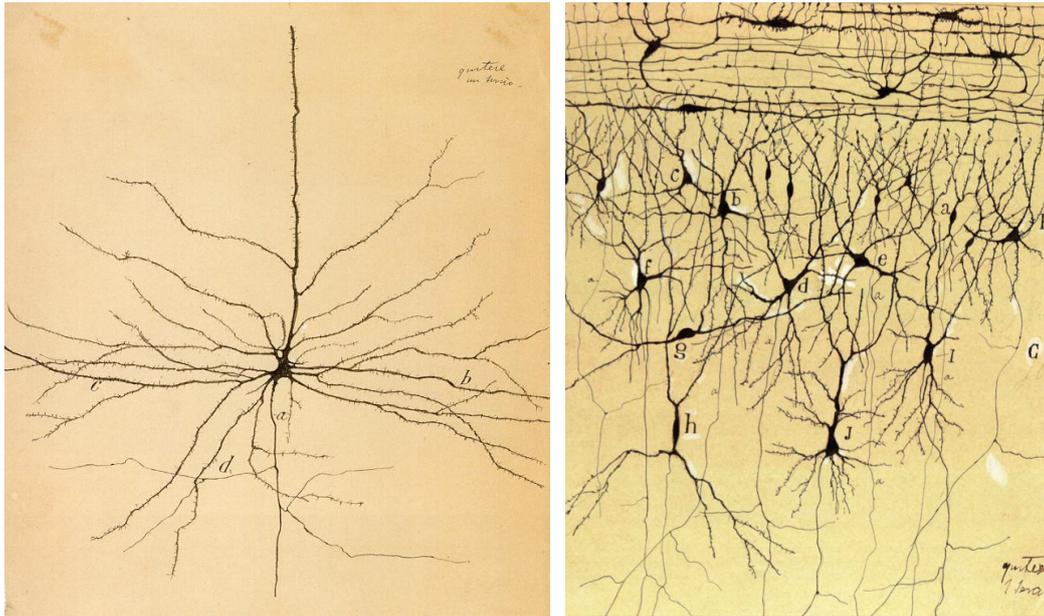


Figure 1.3 – Dessins de neurones réalisés par Santiago Ramón y Cajal. Images du domaine public obtenues sur <http://blogs.law.harvard.edu/kammer/ramon-y-cajal/> et <http://banquette.org/banquette08/-project-08->.

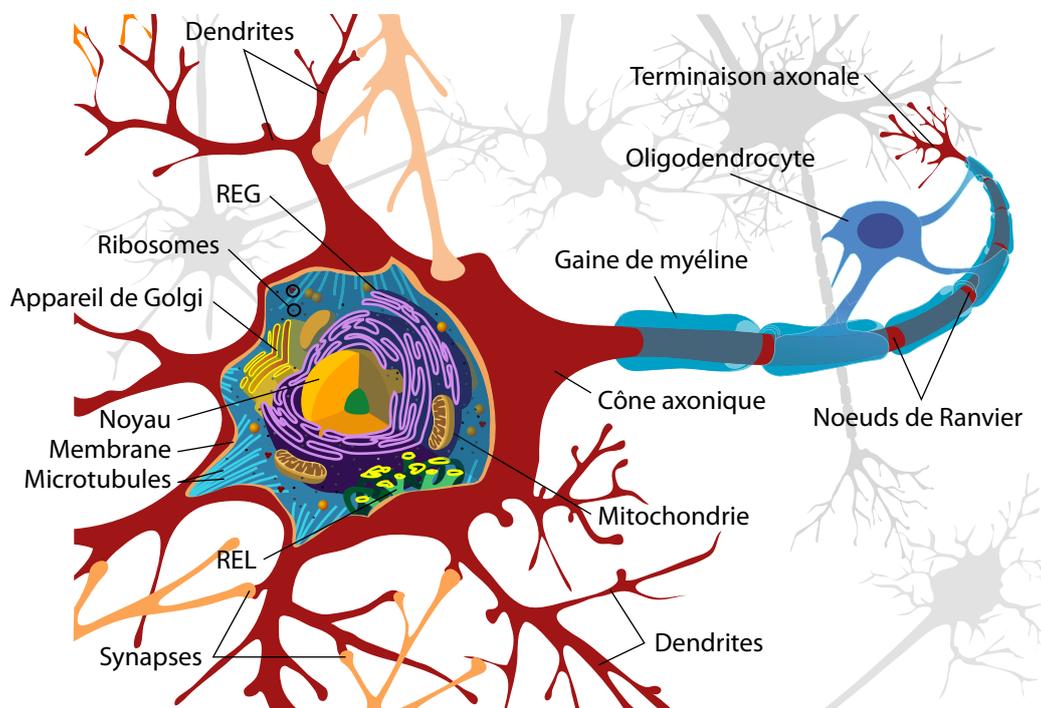


Figure 1.4 – Anatomie du neurone. Figure adaptée d'une image du domaine public, obtenue sur http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_en.svg.

électriques appelés potentiels d'action. Le potentiel d'action est transmis le long de l'axone, long prolongement cylindrique du corps cellulaire. L'axone réalise des connexions synaptiques avec les neurones efférents, ce qui permet la transmission du signal nerveux.

Il existe de nombreux types de neurones différents, que ce soit par leur morphologie, leur connectivité (nombre de synapses), leur comportement électrophysiologique ou synaptique, etc. Citons comme exemple le neurone pyramidal, particulièrement présent dans le cortex chez le mammifère. Il est caractérisé par un soma de forme pyramidale, la présence d'un seul axone et des dendrites de taille importante.

Nous présentons maintenant les détails anatomiques des trois parties principales du neurone dans l'ordre de la propagation du signal : les **dendrites**, le **soma**, et l'**axone**. Les phénomènes physiologiques à l'œuvre dans le neurone ne sont mentionnés que brièvement ici et seront exposés en détail dans les sections suivantes de ce chapitre. Nous terminerons cette section par la description de la membrane cellulaire qui a une importance capitale dans le fonctionnement du neurone.

Les dendrites

En partant du corps cellulaire, les dendrites se ramifient progressivement en une structure arborescente. Les dendrites contiennent souvent des **épines dendritiques**, petites excroissances allongées d'environ un micron de long se terminant par un renflement, la tête de l'épine. Cette dernière constitue le côté postsynaptique d'une connexion synaptique avec l'axone d'un neurone afférent. Il peut y avoir le long d'un micron de dendrite jusqu'à 5 épines dendritiques, tandis qu'un seul neurone peut contenir des dizaines de milliers d'épines dendritiques. Lors de la transmission du signal nerveux au niveau d'une synapse, des courants postsynaptiques (courants ioniques transmembranaires) sont générés dans l'épine dendritique et sont conduits par l'arbre dendritique jusqu'au corps cellulaire pour y être sommés (intégration spatiotemporelle).

Le soma

Le soma est le corps cellulaire. Il mesure entre 10 et 20 microns en moyenne. Les courants postsynaptiques provenant des dendrites y sont sommés algébriquement. Les courants transmembranaires au niveau de la membrane du corps cellulaire sont responsables des fluctuations du potentiel de membrane (différence de potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane). Lorsque le potentiel de membrane dépasse un certain seuil, un potentiel d'action est généré au niveau de la base de l'axone appelé **cône axonique**. Ce potentiel d'action se propage alors le long de l'axone.

L'axone

L'axone peut mesurer plusieurs centimètres au total et conduit le potentiel d'action généré à sa base jusqu'à la terminaison axonale. Les extrémités de cette arborisation axonale forment des renflements appelés **boutons présynaptiques**. Ces terminaisons présynaptiques sont connectées aux épines dendritiques des neurones efférents. Ces épines forment ainsi le côté postsynaptique de la connexion, que l'on appelle aussi **synapse**. Il n'y a pas de contact physique au niveau de la synapse, mais un mince espace appelé fente synaptique. Cette connexion est unidirectionnelle et relie le neurone présynaptique au neurone postsynaptique. La transmission du signal se fait le plus souvent par l'intermédiaire de messagers chimiques (synapses chimiques) appelés **neurotransmetteurs**, qui sont libérés dans la fente synaptique lors de l'arrivée du potentiel d'action au niveau du bouton présynaptique. Il existe cependant aussi des synapses où il y a un contact physique entre les neurones et où l'influx nerveux se transmet directement (synapses électriques).

L'axone est généralement recouvert d'une gaine lipidique protectrice appelée **gaine de myéline**. Cette gaine permet d'augmenter considérablement la vitesse de propagation du potentiel d'action le long de l'axone. Deux parties myélinisées de l'axone sont séparées par un **nœud de Ranvier**, partie non myélinisée d'environ un micron de longueur, où le potentiel d'action est régénéré avant de se propager au niveau de la partie myélinisée suivante jusqu'au prochain nœud de Ranvier : c'est la **conduction saltatoire**. La myéline est formée par la membrane de cellules gliales (cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique, oligodendrocytes dans le système nerveux central). La perte de myéline, ou démyélinisation, est causée par certaines maladies comme par exemple la sclérose en plaques. Elle a des conséquences graves puisqu'elle altère sévèrement la communication nerveuse dans le système nerveux central et périphérique.

Nous décrivons maintenant la composition anatomique de la membrane cellulaire, siège des phénomènes biophysiques à l'origine du fonctionnement du neurone.

1.3.3 La membrane cellulaire

La **membrane cellulaire** du neurone (figure 1.5), comme dans toute cellule, sépare le milieu extracellulaire du milieu intracellulaire. Elle est constituée d'une **bicouche phospholipidique** d'environ 8 nanomètres d'épaisseur, où chaque couche est formée d'un alignement bidimensionnel (feuille) de phospholipides. Un phospholipide est composé de deux acides gras (queues hydrophobes) et d'un groupe phosphate polarisé négativement (tête hydrophile). Au sein de la bicouche phospholipidique, les têtes hydrophiles des phospholipides sont orientées vers la partie externe de la membrane, tandis que les queues hydrophobes sont orientées vers la partie interne.

On trouve à la surface de la membrane cellulaire des glycolipides qui jouent un rôle dans la reconnaissance moléculaire. Des molécules de cholestérol se trouvent aussi dans la membrane pour renforcer son imperméabilité. La représentation des hélices alpha dans la figure 1.5 illustre la structure secondaire tridimensionnelle

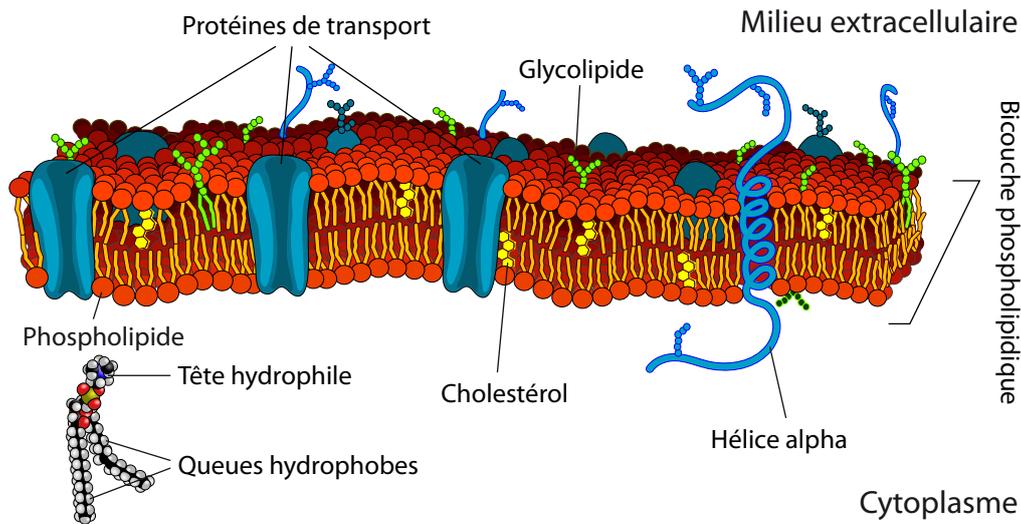


Figure 1.5 – Membrane cellulaire du neurone. Figure adaptée d'une image du domaine public, obtenue sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Cell_membrane_detailed_diagram_fr.svg.

des protéines transmembranaires.

La bicouche phospholipidique est quasiment imperméable aux ions et aux molécules chargées, mais la membrane contient aussi des protéines membranaires permettant le passage sélectif de certains ions. Ces protéines se répartissent en deux catégories. Les **transporteurs passifs**, ou canaux ioniques, laissent diffuser lorsqu'ils sont ouverts certains ions selon leur gradient de concentration. Les **transporteurs actifs**, ou pompes, transportent des ions à l'encontre de leur gradient de concentration en échange d'une consommation d'énergie (hydrolyse de l'ATP). Les principaux ions présents dans le milieu intracellulaire et extracellulaire sont les ions potassium K^+ , sodium Na^+ , chlorure Cl^- et calcium Ca^{2+} . Le potassium est présent en plus grande concentration dans le milieu intracellulaire tandis que c'est l'inverse pour les trois autres types d'ions.

Le mouvement intramembranaire d'ions à travers les transporteurs actifs et passifs est le phénomène biophysique majeur à l'œuvre dans le fonctionnement du neurone, et constitue le principal substrat physiologique de la computation neuronale. La dynamique complexe de ce phénomène a été largement étudiée depuis plusieurs décennies et de nombreux modèles mathématiques ont été développés. Ces modèles seront utilisés tout au long de cette thèse. Les détails biophysiques du fonctionnement du neurone font l'objet des sections suivantes, tandis que les modèles seront présentés au chapitre suivant.

1.4 Électrophysiologie passive du neurone

Le fonctionnement de base du neurone est fondé sur les principes physiques de l'électricité. Différents types d'ions sont présents de part et d'autre de la membrane et traversent cette dernière par l'intermédiaire des protéines de transport. Les

Ion	Intracellulaire (mmol/l)	Extracellulaire (mmol/l)
Potassium K^+	150	4
Sodium Na^+	20	140
Chlorure Cl^-	20	100
Calcium Ca^{2+}	0.0001	1.8

Table 1.1 – Concentrations ioniques approximatives de part et d'autre de la membrane cellulaire chez le mammifère (Ermentrout et Terman 2010).

principaux types de transports transmembranaires sont les suivants :

- le **transport passif**, dû aux **canaux ioniques**, qui peut être :
 - indépendant du voltage,
 - dépendant du voltage,
- le **transport actif**, dû aux **pompes ioniques**.

Dans cette section, nous nous intéresserons à l'électrophysiologie passive du neurone, où seuls le transport passif indépendant du voltage et le transport actif sont en jeu. Dans la section suivante, où nous présenterons le potentiel d'action, nous nous intéresserons surtout au transport passif dépendant du voltage.

1.4.1 Transport membranaire passif indépendant du voltage

Le potentiel de membrane

Les quatre types d'ions présents dans les milieux intracellulaire et extracellulaire, K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , se trouvent dans des concentrations différentes de part et d'autre de la cellule. Le tableau 1.1 donne les concentrations approximatives de ces ions chez le mammifère. On constate que le potassium est présent en bien plus grande concentration à l'intérieur de la cellule, alors que le sodium, le chlorure et le calcium se trouvent en plus grande concentration à l'extérieur.

Ces différences de concentration ainsi que le transport membranaire passif indépendant du voltage expliquent une différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Cette différence de potentiel s'appelle le **potentiel de membrane**, ou voltage : c'est la variable représentant l'état du neurone. Le potentiel à l'extérieur est pris comme potentiel de référence, et on a :

$$V = V_{\text{intérieur}} - V_{\text{extérieur}}$$

Au repos, le potentiel de membrane est polarisé aux alentours de -70 mV . Lorsque V se rapproche de 0, on parle de dépolarisation, tandis que lorsque V s'éloigne de 0, on parle d'hyperpolarisation. Dans la suite de cette section, nous présentons les phénomènes expliquant le potentiel de repos.

Le potentiel de réversion de Nernst

Bien que la membrane cellulaire soit quasiment imperméable à ces ions, elle comporte des protéines transmembranaires de transport passif appelés **canaux io-**

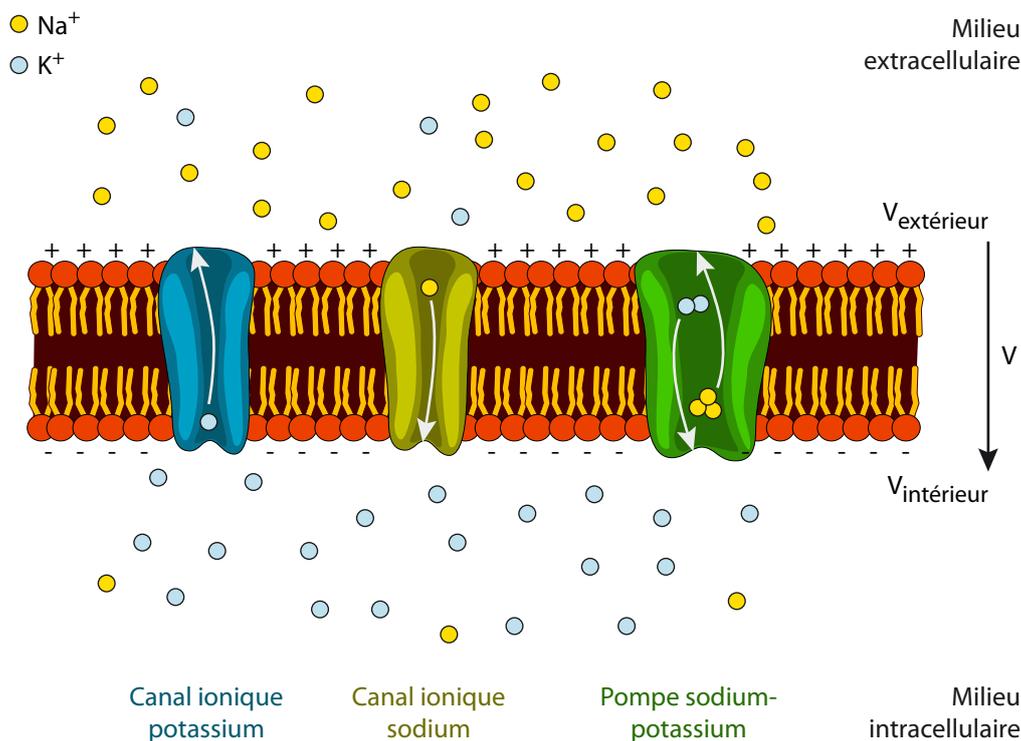


Figure 1.6 – Transport passif et actif à travers la membrane cellulaire. Seuls les ions potassium et sodium sont représentés. Figure adaptée d'une image du domaine public, obtenue sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Cell_membrane_detailed_diagram_fr.svg.

riques (voir la figure 1.6, où seuls les ions sodium et potassium sont représentés). Ces canaux ioniques peuvent laisser passer sélectivement à travers la membrane certains ions selon leur gradient de concentration : on parle de **perméabilité membranaire**. Ces canaux peuvent s'ouvrir et se fermer de manière dynamique (dépendant du voltage), ce qui explique précisément la dynamique complexe des neurones. Le caractère dynamique des canaux ioniques fera l'objet de la section suivante concernant le potentiel d'action. Dans cette section, les canaux ioniques sont donc supposés statiques.

Les ions sont soumis à deux forces contraires.

1. **La force de diffusion.** Selon la loi de Fick, un ion a tendance à diffuser dans le sens contraire et proportionnellement à son gradient de diffusion. Ainsi, lorsque les canaux ioniques perméables au potassium sont ouverts, ce qui est le cas lorsque la cellule est au repos, le potassium diffuse vers l'extérieur de la cellule, tandis que le sodium diffuse vers l'intérieur de la cellule. La force de diffusion s'équilibre lorsque les concentrations ioniques à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule sont identiques.
2. **La force électrique.** Les ions portant une charge électrique, le flux d'ions est responsable d'un transport de charges électriques. Cela entraîne une différence de charges de part et d'autre de la membrane, donc une différence de potentiel. Par la loi d'Ohm, cette différence de potentiel génère un champ électrique qui tend à freiner la diffusion de concentration des ions.

Il est possible de quantifier ces phénomènes et d'obtenir la condition d'équilibre entre ces deux forces contraires. Lorsqu'un seul type d'ion est considéré (que l'on notera A), on peut montrer que ces forces s'équilibrent lorsque le voltage est égal au **potentiel de réversion de Nernst** :

$$E_A = -\frac{RT}{zF} \log \frac{[A_{\text{in}}]}{[A_{\text{ex}}]}$$

où $R = 8.31 \text{ S.I.}$ est la constante des gaz parfaits, T est la température en Kelvin (pour un Homme, environ 310 Kelvin), $F = 96.5 \times 10^3 \text{ S.I.}$ est la constante de Faraday, z est la valence de l'ion A , et $[A_{\text{in}}]$ et $[A_{\text{out}}]$ sont les concentrations respectives de l'ion A à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

Lorsque $V = E_A$, s'il n'y a que l'ion A en jeu, le neurone est à l'équilibre : il n'y a pas de transport de charges à travers la membrane et le courant électrique est nul. On trouve ainsi que chez le mammifère, le potentiel de réversion du potassium vaut $E_{K^+} = -90 \text{ mV}$ et le potentiel de réversion du sodium vaut environ $E_{Na^+} = +50 \text{ mV}$.

1.4.2 Transport membranaire actif

La situation se complique lorsqu'il y a plusieurs types d'ions différents en jeu, ce qui est le cas dans un neurone au repos. Les canaux ioniques potassium, sodium et chlorure sont alors ouverts et la membrane est traversée par trois courants électriques. Comme les rapports de concentrations sont différents pour ces ions, les potentiels de réversion le sont aussi. Ainsi, comme on le verra par la suite, le potentiel de membrane se trouve à l'équilibre à une valeur intermédiaire entre ces potentiels de réversion. Cet état d'équilibre est alors caractérisé par la présence de courants ioniques stationnaires non nuls (puisque un courant ionique n'est nul que lorsque le voltage est égal au potentiel de réversion de cet ion). Par comparaison, lorsqu'un seul ion est en jeu, le courant ionique est nul. Ainsi, à l'équilibre, le potassium diffuse continuellement vers l'extérieur tandis que le sodium diffuse vers l'intérieur de la cellule. Sans mécanisme supplémentaire, les concentrations évolueraient jusqu'à ce que le potentiel de membrane soit nul.

Le **transport actif** permet de contrebalancer cette diffusion ionique constante à l'équilibre. Il est rendu possible par des pompes ioniques, protéines enzymatiques transmembranaires de transport actif dont le rôle est de déplacer les ions à l'encontre de leur gradient de concentration. La pompe sodium-potassium est la pompe ionique la plus importante pour le bon fonctionnement du neurone : elle pompe continuellement trois ions sodium vers l'extérieur pour deux ions potassium vers l'intérieur. Cette opération consomme une molécule d'ATP. Cela compense la diffusion passive continue de potassium vers l'extérieur et celle du sodium vers l'intérieur et permet ainsi de garder ces concentrations ioniques constantes à l'équilibre.

Le transport actif rend donc possible l'existence d'un **potentiel de repos** polarisé. Ce dernier peut être obtenu par une généralisation de la formule de

Nernst, appelée **formule de Goldman-Hodgkin-Katz** (Sterratt *et al.* 2011) :

$$E_L = \frac{RT}{F} \log \frac{P_K[K^+]_{\text{ex}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{ex}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{in}}}{P_K[K^+]_{\text{in}} + P_{\text{Na}}[\text{Na}^+]_{\text{in}} + P_{\text{Cl}}[\text{Cl}^-]_{\text{ex}}}.$$

Les coefficients P_{ion} sont les perméabilités des espèces ioniques. Nous allons maintenant voir l'analogie permettant de modéliser le fonctionnement physiologique de base du neurone à l'aide d'un circuit électrique équivalent.

1.4.3 Le neurone comme circuit électrique

On peut décrire le fonctionnement biophysique de la membrane à l'aide d'un **circuit électrique équivalent** :

1. Un canal ionique est représenté par une résistance et une pile (pour le potentiel de Nernst) en série.
2. La capacité de la membrane est représentée par un condensateur.

Pour un canal ionique donné, la **pile** représente la différence de potentiel due au gradient de concentration de l'ion à travers la membrane. La tension aux bornes de cette pile est égale au potentiel de Nernst du canal ionique.

La **résistance** représente la résistance électrique lors du passage des ions à travers le canal ionique. On peut aussi considérer la résistance du point de vue opposé, c'est-à-dire comme une **conductance**. On la note alors g , quantité s'exprimant en mS/cm^2 . Elle est obtenue en divisant la conductance ionique totale par l'aire du neurone A . Lorsque l'on considère seulement les mécanismes passifs, comme c'est le cas dans cette section, les conductances sont supposées constantes et notamment indépendantes du potentiel de membrane V .

Enfin, le **condensateur** provient de la capacité de la membrane à stocker des charges de part et d'autre. Cette capacité électrique joue un rôle crucial dans la dynamique temporelle du potentiel de membrane. La capacité spécifique du condensateur est notée c et s'exprime en $\mu\text{F}/\text{cm}^2$. Elle est obtenue en divisant la capacité totale C de la membrane par l'aire du neurone A .

La figure 1.7 représente le circuit électrique équivalent de la membrane. Le **courant de fuite** i_L représente les courants passant à travers les canaux ioniques passifs perméables aux ions potassium, sodium, et chlorure. La conductance de fuite est notée g_L . Le courant externe (surfaccique) i (en pA/cm^2) provient des courants postsynaptiques et représente l'entrée du neurone. Le potentiel E_L est obtenu par la formule de Goldman-Hodgkin-Katz. On déduit alors des lois de Kirchhoff l'équation différentielle régissant l'évolution de V :

$$\tau \frac{dV}{dt} = -(V - E_L) + ri.$$

Cette équation décrit la dynamique passive du neurone due au canal de fuite. La résistance spécifique r s'exprime en $\text{M}\Omega \cdot \text{cm}^2$. La **résistance membranaire totale** du neurone est $R = r/A$. Enfin, la valeur $\tau = rc = RC$ s'appelle la **constante de temps membranaire** du neurone et s'exprime en ms. Elle représente l'échelle de temps caractéristique à laquelle le neurone traite ses entrées.

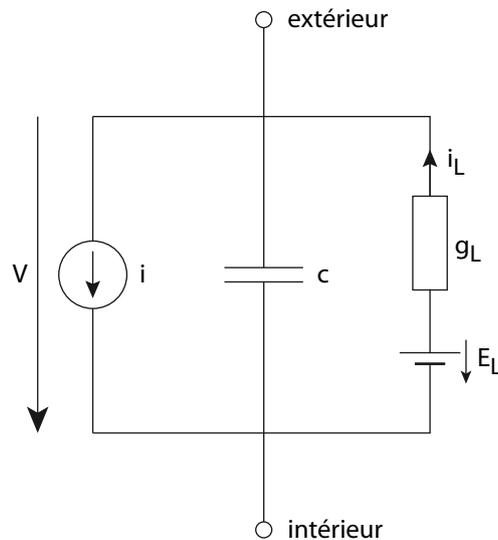


Figure 1.7 – Circuit électrique équivalent. Création originale.

Nous allons maintenant détailler les propriétés actives des membranes permettant notamment la génération du potentiel d'action.

1.5 Le potentiel d'action

1.5.1 Diversité des canaux ioniques

Les canaux ioniques considérés dans la section précédente possèdent une perméabilité ionique statique. Ils nous ont permis d'expliquer l'électrophysiologie de base du neurone et notamment l'origine du potentiel de repos. Il existe cependant des canaux ioniques dont la perméabilité est dynamique et dépend de plusieurs facteurs extérieurs. La liste suivante donne quelques-uns des types de canaux ioniques parmi les plus importants.

- Les **canaux ioniques dépendant du voltage** : c'est le cas qui nous intéresse dans cette section. La perméabilité ionique de ces canaux dépend du potentiel de membrane et donne lieu à une dynamique électrophysiologique riche et complexe.
- Les **canaux ioniques dépendant d'un ligand** : ils sont notamment localisés au niveau des synapses (côté postsynaptique) et permettent la transmission synaptique en s'activant par la liaison de neurotransmetteurs. Ils feront l'objet de la section 1.6.
- Les **canaux ioniques mécano-sensibles** : ils sont activés par des changements d'ordre mécanique. Ils permettent la sensation du toucher (mécanorécepteurs cutanés), l'audition ou la perception du mouvement (cellules ciliées dans l'oreille interne).
- Les **canaux ioniques sensibles à la température**, présents dans les

thermorécepteurs, permettent la perception de la température.

Il existe aussi des canaux ioniques activés indirectement par transduction du signal. Par exemple, des **récepteurs métabotropes couplés aux protéines G** peuvent être activés par des signaux externes et déclencher une cascade de réactions conduisant à l'ouverture de canaux ioniques. C'est le mécanisme permettant la transmission synaptique pour certains types de synapses. Citons aussi comme exemple les photorécepteurs de la rétine comme la rhodopsine, qui commandent indirectement la perméabilité de certains canaux ioniques lors de la réception de photons.

Dans cette section, nous nous intéressons aux canaux ioniques dépendant du voltage. Ces canaux sont fondamentaux puisqu'ils permettent la génération du potentiel d'action, le signal élémentaire de transmission dans le système nerveux.

1.5.2 Conductances dépendant du voltage

Les physiologistes anglais Alan Lloyd Hodgkin (1914-1998) et Andrew Huxley (1917-) ont été les premiers à décrire la dynamique des canaux ioniques dépendant du voltage en étudiant le potentiel d'action dans le neurone du calamar. Ils ont reçu pour cela le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1963.

Un canal ionique dépendant du voltage laisse plus ou moins passer un type d'ions en fonction du potentiel de membrane. Notons g la conductance ionique d'un tel canal. On peut considérer que ce canal a des portes par lesquelles passent les ions et qui peuvent être ouvertes ou fermées. Une porte fermée s'ouvre à un taux $\alpha(V)$ (dépendant du potentiel de membrane) et une porte ouverte se ferme à un taux $\beta(V)$. Hodgkin et Huxley ont pu mesurer expérimentalement ces fonctions à l'aide de la méthode du **voltage imposé** (*voltage clamp*). En notant m la probabilité qu'une porte soit ouverte, on trouve que m vérifie l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(V)(1 - m) - \beta(V)m.$$

On utilise aussi souvent la notation suivante, où $m_\infty(V)$ est la courbe d'activation de la porte et $\tau_m(V)$ est la constante de temps d'activation :

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= (m_\infty(V) - m)/\tau_m(V) \\ m_\infty(V) &= \frac{\alpha(V)}{\alpha(V) + \beta(V)} \\ \tau_m(V) &= \frac{1}{\alpha(V) + \beta(V)}. \end{aligned}$$

Le canal peut posséder un nombre a de portes indépendantes. On considère alors que la conductance s'écrit sous la forme $g = \bar{g}m^a$ où \bar{g} est la conductance maximale et le terme m^a représente la probabilité que toutes les portes soient ouvertes.

Certains canaux possèdent deux types de portes : les portes d'activation et les portes d'inactivation. Les portes d'activation et les portes d'inactivation doivent

être ouvertes simultanément pour permettre le passage des ions. En notant h la probabilité qu'une porte d'inactivation soit ouverte et b le nombre de portes d'inactivation, on a alors $g = \bar{g}m^a h^b$. Sous l'hypothèse d'une conductance ohmique, le courant ionique est donné par :

$$i_{\text{ion}} = \bar{g}m^a h^b (V - E).$$

Nous pouvons maintenant préciser le déroulement du potentiel d'action.

1.5.3 Déroulement du potentiel d'action

La génération du potentiel d'action a pour origine une dépolarisation du potentiel de membrane. Cette dépolarisation a lieu lorsque la sommation des potentiels postsynaptiques provenant des dendrites est positive. Comme nous le verrons dans la section suivante sur la transmission synaptique, les potentiels postsynaptiques peuvent être inhibiteurs (conduisant à une hyperpolarisation du potentiel de membrane) ou excitateurs (conduisant à une dépolarisation). Les potentiels postsynaptiques sont sommés algébriquement au niveau du soma, et c'est lorsque cette somme est suffisamment positive (donc lorsque le potentiel de membrane est suffisamment dépolarisé) qu'un potentiel d'action peut être généré.

Lorsqu'il subit une légère dépolarisation, le potentiel de membrane se repolarise rapidement à sa valeur de repos. Mais lorsque la dépolarisation est suffisamment importante et dépasse un certain seuil, un phénomène d'amplification non linéaire dû à la dépendance des conductances en V conduit le potentiel de membrane à se dépolariser rapidement et significativement avant de se repolariser : c'est le **potentiel d'action**. Il a une forme caractéristique et relativement stable : on parle de phénomène de tout-ou-rien. Un potentiel d'action est surtout caractérisé par sa présence ou son absence plutôt que par ses caractéristiques propres.

Le **modèle d'Hodgkin-Huxley** décrit la génération et le déroulement du potentiel d'action. Trois conductances sont prises en compte : le potassium, le sodium, et la fuite.

1. Le canal ionique potassium dépend du voltage et possède quatre portes d'activation indépendantes (variable d'activation n).
2. Le canal ionique sodium dépend du voltage et possède trois portes d'activation (variable d'activation m) ainsi qu'une porte d'inactivation (variable d'inactivation h).
3. Enfin, la conductance de fuite ne dépend pas du voltage.

Ainsi, le modèle d'Hodgkin-Huxley est décrit par un système de quatre équations

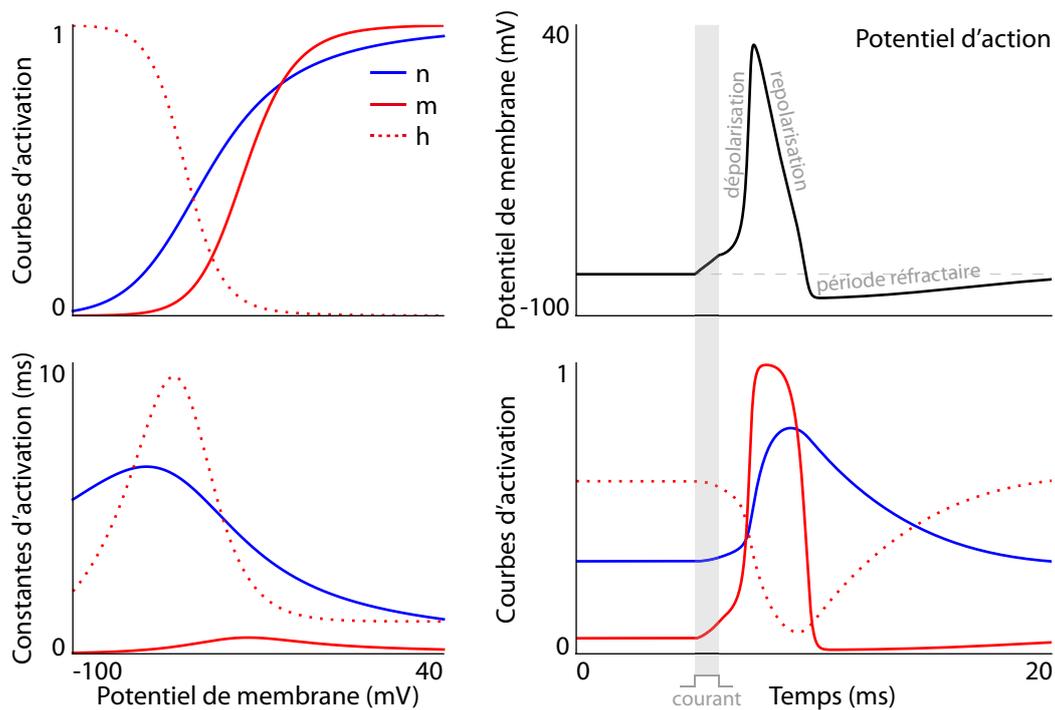


Figure 1.8 – Le potentiel d'action dans le modèle d'Hodgkin-Huxley. Panneau gauche : les courbes d'activation (haut) et les constantes d'activation (droite) pour les canaux potassium (porte d'activation n) et sodium (porte d'activation m et porte d'inactivation h). Panneau droit : le potentiel d'action (haut) et l'évolution des variables n , m et h en fonction du temps (bas). Le pulse de courant injecté a une amplitude de $10 \mu\text{A}$ et une durée de 1 ms. Création originale.

différentielles non linéaires couplées :

$$\begin{aligned}
 c \frac{dV}{dt} &= i - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) \\
 \frac{dn}{dt} &= (n_\infty(V) - n) / \tau_n(V) \\
 \frac{dm}{dt} &= (m_\infty(V) - m) / \tau_m(V) \\
 \frac{dh}{dt} &= (h_\infty(V) - h) / \tau_h(V)
 \end{aligned}$$

Hodgkin et Huxley ont mesuré expérimentalement les six fonctions $X_\infty(V)$ et $\tau_X(V)$ ($X = n, m, h$) correspondant au cas du calamar et en ont fourni des expressions sous forme exponentielle. Ces fonctions sont tracées dans le panneau gauche de la figure 1.8. La génération du potentiel d'action s'explique à l'aide de ces courbes et se décompose en plusieurs phases successives. Le panneau droit de la figure montre le potentiel d'action généré lorsque l'on injecte un pulse de courant d'une milliseconde dans le neurone (surface grisée).

1. **Phase ascendante.** Lors d'une dépolarisation suffisamment importante du potentiel de membrane, la conductance d'activation du sodium m s'ouvre

rapidement, conduisant à un flux entrant d'ions sodium et donc à une dépolarisation plus importante. Comme m dépend de V de manière croissante, l'ouverture de la porte se poursuit avec la dépolarisation du potentiel de membrane. Il s'agit d'une boucle de rétroaction positive : c'est la phase ascendante du potentiel d'action.

2. **Phase descendante.** La dépolarisation se termine et se poursuit par une repolarisation pour trois raisons. D'abord, le potentiel de membrane s'approche du potentiel de réversion du canal sodium, ce qui réduit le flux entrant d'ions sodium. Ensuite, la porte d'inactivation h se ferme, mais à une vitesse plus lente que la porte d'activation ne s'est ouverte. Enfin, la porte d'activation m du potassium s'ouvre, ce qui conduit à un flux sortant d'ions potassium. Ces trois phénomènes conduisent à une dépolarisation rapide.
3. **Période réfractaire.** Le potentiel de membrane devient hyperpolarisé pendant quelques millisecondes après le potentiel d'action, et un nouveau potentiel d'action ne peut pas avoir lieu durant cette période. Cela s'explique par deux raisons. D'abord, la porte d'activation du potassium n reste ouverte, ce qui conduit à un flux entrant d'ions potassium. De plus, la porte d'inactivation du sodium h reste fermée et ne s'ouvre que lentement.

Notons l'importance des canaux sodium et potassium dans la génération du potentiel d'action. Certaines neurotoxines agissent sur ces canaux pour empêcher la génération des potentiels d'action et ont des conséquences souvent très graves pour l'organisme. La tétrodotoxine (TTX) est présente notamment chez le fugu, poisson japonais, et bloque les canaux sodium. Les dendrotoxines sont présentes dans le venin de certains serpents comme les mambas et bloquent les canaux potassium. Ces neurotoxines sont aussi utilisées par les neurophysiologistes pour étudier l'électrophysiologie des canaux ioniques. Nous utiliserons ces outils dans notre travail sur la compensation d'électrode (section 9).

La génération du potentiel d'action dans un neurone a généralement lieu au niveau du cône d'émergence de l'axone, partie du soma sur laquelle se connecte l'axone. Ce cône d'émergence contient en effet un grand nombre de canaux sodium qui sont justement à l'origine du potentiel d'action. Nous allons maintenant voir comment le potentiel d'action se propage alors le long de l'axone.

1.5.4 Propagation du potentiel d'action

Le potentiel d'action en un point de l'axone conduit à des courants ioniques rapides et importants à travers la membrane. Ces courants se propagent de manière passive le long de l'axone (qui agit donc comme un câble électrique). Cette propagation provient du déplacement d'électrons à l'intérieur de l'axone. Ce courant passif voit cependant son amplitude diminuer exponentiellement en fonction de la variable d'espace à cause des fuites de courant à travers la membrane. La conduction passive ne permet donc pas la propagation du potentiel d'action sur des distances suffisantes. Il y a pour cette raison deux mécanismes permettant la propagation fiable et rapide du potentiel d'action sur de grandes distances.

D'abord, la conduction passive conduit à la dépolarisation du potentiel de membrane dans la partie juste en amont de l'axone. Cette dépolarisation conduit à l'ouverture des canaux sodium adjacents et à la régénération active d'un nouveau potentiel d'action. La propagation du potentiel d'action le long de l'axone se fait donc par une conduction passive et active du courant. La vitesse de propagation à l'aide de ce mécanisme actif est d'environ 1m/s.

D'autre part, la myélinisation de l'axone permet d'augmenter la vitesse de propagation d'un facteur pouvant aller jusqu'à 100. Le long d'une partie myélinisée de l'axone, le courant se propage rapidement et efficacement de manière passive car la myéline agit comme un isolant électrique et réduit donc considérablement les fuites du courant à travers la membrane. Au niveau du nœud de Ranvier, entre deux parties myélinisées, la très grande densité de canaux sodium permet la régénération du potentiel d'action. La propagation du potentiel d'action se fait donc de manière saltatoire : passive le long d'une partie myélinisée, active au niveau des nœuds de Ranvier.

La modélisation mathématique de la propagation du potentiel d'action le long de l'axone peut se faire par la théorie du câble à l'aide d'équations aux dérivées partielles de type réaction-diffusion. Cela permet aussi de modéliser la propagation des potentiels postsynaptiques dans les dendrites jusqu'au soma et au cône d'émergence où se produit l'intégration spatiotemporelle des potentiels postsynaptiques.

1.5.5 Le potentiel d'action comme signal élémentaire de transmission

Le potentiel d'action est un signal binaire, caractérisé uniquement par sa présence ou son absence. Ses caractéristiques comme son amplitude, sa durée, ou sa forme, sont relativement stables en général (même s'il peut exister de la variabilité au niveau du soma) et bien décrites par les modèles à conductances dépendant du voltage de type Hodgkin-Huxley. De plus, selon l'acceptation classique, la transmission synaptique ne dépend pas en général des caractéristiques du potentiel d'action, même si des études récentes semblent montrer une dépendance dans certains cas (Shu *et al.* 2006). L'arrivée du potentiel d'action dans le bouton présynaptique déclenche la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, qui eux-mêmes donnent lieu à la génération de courants postsynaptiques dans l'épine dendritique. La modulation de la transmission synaptique peut se faire par des messagers chimiques au niveau de la synapse ou au niveau des récepteurs postsynaptiques, mais pas au niveau du potentiel d'action présynaptique.

Toutes ces raisons expliquent que les neurosciences théoriques sont basées sur le principe fondamental suivant : le potentiel d'action constitue le signal élémentaire de transmission de l'information au sein du système nerveux. L'activité d'un neurone est décrite par la succession temporelle des potentiels d'action émis (théorie impulsionnelle) ou par la fréquence moyenne d'émission des potentiels d'action (théorie fréquentielle). Ce point précis concernant les différentes théories du codage neuronal et de la computation neuronale sera abordé en détail dans la section 3.7.

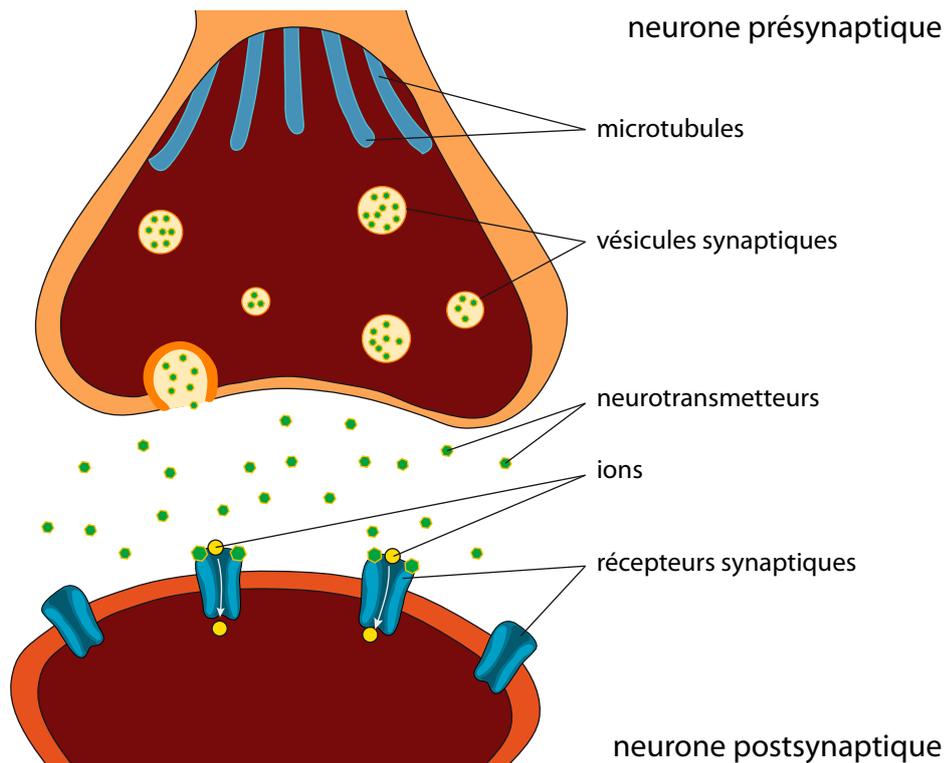


Figure 1.9 – La transmission synaptique. Figure adaptée d'une image du domaine public, obtenue sur http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_en.svg.

Dans tous les cas néanmoins, ces théories sont basées sur le même principe fondamental du potentiel d'action comme signal élémentaire de l'information nerveuse.

Il nous reste à présenter la transmission synaptique pour terminer l'étude de la biophysique neuronale.

1.6 La transmission synaptique

1.6.1 Déroulement de la transmission synaptique

La transmission synaptique commence lorsqu'un potentiel d'action généré par le neurone parcourt l'axone et parvient à l'un des boutons synaptiques de la terminaison axonale. Elle se déroule en plusieurs étapes, dont les principales sont illustrées sur la figure 1.9.

1. L'arrivée du potentiel d'action dans le bouton synaptique s'accompagne d'une dépolariation du potentiel de membrane qui déclenche l'ouverture des canaux calciques dépendant du voltage. Les ions calcium entrent alors dans le cytoplasme du bouton synaptique.
2. Le bouton contient des vésicules synaptiques remplies de messagers chimiques appelés **neurotransmetteurs**. L'arrivée du calcium à l'intérieur du

bouton synaptique fait fusionner les vésicules par **exocytose** avec la membrane.

3. Les neurotransmetteurs sont libérés dans la **fente synaptique** et se lient aux **récepteurs synaptiques** de la membrane postsynaptique.
4. Ces récepteurs déclenchent l'ouverture de canaux ioniques, soit directement lorsqu'il s'agit de récepteurs ionotropes dépendant d'un ligand, soit indirectement (par l'intermédiaire de messagers secondaires) lorsqu'il s'agit de récepteurs métabotropes.
5. Différents courants ioniques traversent alors la membrane postsynaptique selon le type de synapse. Ces **courants postsynaptiques** sont alors conduits de manière passive et/ou active par les dendrites jusqu'au soma où ils sont intégrés spatiotemporellement.

Nous allons maintenant présenter les neurotransmetteurs plus en détail.

1.6.2 Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont les messagers chimiques des synapses. Ils sont synthétisés au niveau présynaptique à partir de précurseurs, puis stockés dans les vésicules synaptiques. Libérés par exocytose dans la fente synaptique, ils se lient ensuite aux récepteurs postsynaptiques, avant d'être finalement éliminés ou recapturés au niveau présynaptique. Les neurotransmetteurs sont généralement soit excitateurs, soit inhibiteurs, selon que leur liaison avec leurs récepteurs génère des courants postsynaptiques excitateurs ou inhibiteurs. La réalité est néanmoins plus complexe et certains neurotransmetteurs peuvent être considérés comme excitateurs ou inhibiteurs selon le type de récepteurs qu'ils activent.

Il existe un très grand nombre de neurotransmetteurs, que l'on peut classer de la manière simplifiée suivante.

- Les acides aminés, comprenant notamment :
 - Le **glutamate** : c'est le principal neurotransmetteur excitateur.
 - L'acide γ -aminobutyrique, ou **GABA** : c'est le principal neurotransmetteur inhibiteur.
 - La **glycine**, un autre neurotransmetteur inhibiteur.
- Les monoamines régulent un grand nombre de fonctions cognitives et comprennent notamment :
 - La **dopamine**, qui joue un rôle dans de nombreuses fonctions comme la motivation ou le circuit de la récompense.
 - La **noradrénaline** est impliquée dans l'attention ou le sommeil.
 - L'**adrénaline** intervient essentiellement en tant que régulateur dans le système nerveux autonome, notamment au niveau cardiaque.
 - L'**histamine** et la **sérotonine** régulent principalement l'état de veille et le sommeil.

De par leurs nombreux rôles, les monoamines ont une grande importance en pharmacologie. Beaucoup de psychotropes ciblent les synapses monoaminergiques pour réguler l'humeur ou le comportement, que ce soit lors d'une thérapie ou lors

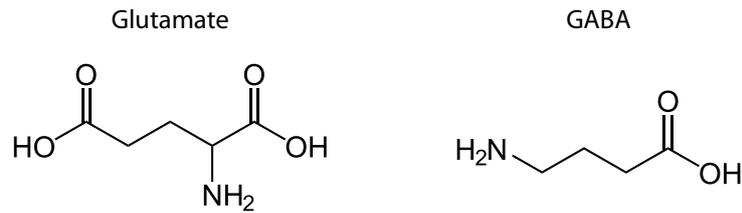


Figure 1.10 – Le glutamate et le GABA, principaux neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. Figures adaptées d’images dans le domaine public, disponibles sur http://en.wikipedia.org/wiki/File:Glutamins%C3%A4ure_-_Glutamic_acid.svg et http://en.wikipedia.org/wiki/File:Gamma-Aminobutters%C3%A4ure_-_gamma-aminobutyric_acid.svg.

de l’usage de drogues. Par exemple, les inhibiteurs de la recapture empêchent la recapture présynaptique de certains neurotransmetteurs, les laissant ainsi plus longtemps dans la fente synaptique. La cocaïne est un inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine qui accentue et prolonge les effets de la dopamine comme l’euphorie en laissant activés les récepteurs plus longtemps. Cela engendre notamment des phénomènes de dépendance. Le chlorhydrate de fluoxétine, un médicament antidépresseur, agit de manière similaire sur la sérotonine.

L’**acétylcholine** est un autre type de neurotransmetteur que l’on trouve dans le système nerveux central, où il est impliqué notamment dans la mémorisation et l’apprentissage. On le trouve aussi et surtout dans le système périphérique où c’est le neurotransmetteur excitateur impliqué dans le contrôle moteur au niveau de la plaque motrice, ou jonction neuromusculaire (synapse entre un neurone et une fibre musculaire). Certains neurotoxiques paralysants agissent en bloquant la neurotransmission au niveau des synapses cholinergiques de la plaque motrice, comme par exemple la toxine botulique qui empêche l’exocytose des vésicules contenant les molécules d’acétylcholine.

Les phénomènes étudiés dans cette thèse feront la plupart du temps intervenir seulement les deux principaux neurotransmetteurs que sont le glutamate (excitateur) et le GABA (inhibiteur) (figure 1.10). Ils interviennent en effet dans la majorité des synapses excitatrices et inhibitrices du système nerveux.

1.6.3 Les récepteurs synaptiques

La diversité des neurotransmetteurs explique celle des récepteurs synaptiques. Ces derniers sont responsables de la génération de courants postsynaptiques lors du liage des neurotransmetteurs aux récepteurs. Il existe principalement deux sortes de récepteurs synaptiques.

- Les **récepteurs ionotropes sensibles à un ligand** possèdent un site de réception spécifique à un neurotransmetteur ainsi que des canaux ioniques qui peuvent s’ouvrir lors du liage du neurotransmetteur. Ils ont généralement une action très rapide.
- Les **récepteurs métabotropes** possèdent aussi un site de réception spécifique à un neurotransmetteur mais pas de canaux ioniques. Ils sont liés

indirectement à des canaux ioniques par transduction du signal faisant intervenir des messagers secondaires. Ces messagers sont souvent des protéines G, on parle alors de récepteurs couplés aux protéines G. Ils ont une action plus lente que les récepteurs ionotropes et peuvent de plus induire des changements assez longs au niveau de la synapse.

On peut généralement écrire le courant postsynaptique de la même manière que pour les courants des canaux ioniques dépendants du voltage :

$$I_{\text{synapse}}(t) = \bar{g}\alpha(t)(V(t) - E_{\text{synapse}})$$

où \bar{g} est la conductance maximale, E_{synapse} est le potentiel de réversion de la synapse (directement lié aux potentiels de réversion des canaux ioniques commandés par le récepteur synaptique) et $\alpha(t)$ est une fonction décrivant la dynamique de la conductance synaptique. Plus précisément, cette fonction représente la fraction de canaux ioniques ouverts et dépend de la concentration du neurotransmetteur dans la fente synaptique.

Il y a trois principaux récepteurs du glutamate :

- le **récepteur AMPA**,
- le **récepteur kaïnate**,
- le **récepteur NMDA**.

Il y a deux principaux récepteurs du GABA :

- le **récepteur GABA_A**,
- le **récepteur GABA_B**.

Le récepteur AMPA/kaïnate

Les récepteurs AMPA et kaïnates sont des récepteurs ionotropes sensibles à un ligand (le glutamate notamment). Le nom du récepteur AMPA provient du fait qu'il est activé non seulement par le glutamate mais aussi par un agoniste artificiel du glutamate appelé acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique, ou AMPA. C'est le récepteur synaptique le plus répandu dans le système nerveux. Les synapses AMPA sont rapides : la montée de la conductance se fait en une fraction de milliseconde tandis que la descente se fait en quelques millisecondes. On modélise ainsi souvent cette conductance $\alpha(t)$ comme une exponentielle décroissante avec une constante de temps de quelques millisecondes. Les synapses AMPA commandent des canaux ioniques perméables au potassium et au sodium, et ont un potentiel de réversion $E_{\text{AMPA}} = 0$ mV.

Le récepteur NMDA

Le récepteur NMDA est un récepteur ionotrope. Il tient son nom de l'acide N-méthyl-D-aspartique, ou NMDA, un agoniste de ce récepteur. Le récepteur NMDA a un effet plus complexe que le récepteur AMPA. Il contient un canal ionique perméable au potassium, au sodium et aussi au calcium. De plus, ce canal peut être bloqué par l'ion magnésium, sauf lorsque le potentiel de membrane postsynaptique est suffisamment dépolarisé (ce qui débloque le canal). Ainsi, un courant postsynaptique traverse la membrane seulement lorsque le potentiel de membrane

est dépolarisé : pour cette raison, le récepteur NMDA agit comme un détecteur de coïncidences entre l'activité pré- et postsynaptique. Le récepteur NMDA a aussi un rôle important dans la plasticité synaptique.

Par ailleurs, la montée de la conductance et surtout la descente sont plus longues pour le récepteur NMDA que pour le récepteur AMPA. Le courant ionique généré au niveau d'un récepteur NMDA est généralement non linéaire en V . Le potentiel de réversion est $E_{\text{NMDA}} = 0$ mV.

Le récepteur GABA_A

Le récepteur GABA_A est un récepteur ionotrope et c'est le principal récepteur inhibiteur du système nerveux. Il contient un canal ionique perméable à l'ion chlorure. Le potentiel de réversion est d'environ $E_{\text{GABA}} = -75$ mV. Les synapses GABA_A sont relativement rapides : les conductances descendent en quelques millisecondes.

Les récepteurs GABA_A sont ciblés par de nombreux psychotropes comme les benzodiazépines, les barbituriques, les anesthésiques ou les alcools. Ces molécules se lient aux récepteurs GABA_A, augmentant ainsi l'action inhibitrice de ces synapses. Les effets sur l'organisme sont sédatifs, anxiolytiques ou anesthésiques.

Le récepteur GABA_B

Le récepteur GABA_B est un récepteur métabotrope inhibiteur couplé aux protéines G. Il agit indirectement par transduction cellulaire sur les canaux potassium, ce qui hyperpolarise le neurone postsynaptique. Le messenger secondaire impliqué dans la transduction cellulaire est la protéine G. Les effets du récepteur GABA_B sont lents, non linéaires et peuvent avoir des effets durables. Le potentiel de réversion est d'environ $E_{\text{GABA}_B} = -100$ mV.

Les récepteurs GABA_B sont aussi ciblés par certaines molécules comme par exemple le gamma-hydroxybutyrate (GHB) qui a des effets anesthésiques et amnésiques.

Les principaux récepteurs synaptiques que nous utiliserons dans cette thèse sont les récepteurs AMPA pour les synapses excitatrices, et les récepteurs GABA_A pour les synapses inhibitrices. Nous modéliserons généralement les conductances postsynaptiques comme des exponentielles décroissantes, correspondant à un temps de montée instantané et une décroissance exponentielle de la conductance.

1.6.4 L'intégration synaptique

L'intégration synaptique décrit la sommation spatiotemporelle des courants postsynaptiques. Cette sommation permet la génération du potentiel d'action sous certaines conditions.

D'abord, les courants postsynaptiques sont sommés temporellement au niveau de la synapse, lorsque plusieurs potentiels d'action parviennent à la même synapse en peu de temps. Ils sont ensuite conduits de manière passive et active à travers les dendrites jusqu'au corps cellulaire. En effet, les dendrites peuvent

conduire les courants postsynaptiques de manière passive à la manière d'un câble électrique, mais ils contiennent aussi des canaux ioniques qui peuvent moduler la conduction des courants. De plus, les potentiels d'action générés au niveau du soma peuvent se rétropropager dans les dendrites, modulant ainsi la conduction des courants postsynaptiques. Ce phénomène joue probablement un rôle dans la plasticité synaptique.

Ensuite, les courants postsynaptiques provenant de toutes les synapses parviennent au soma. Ces courants sont alors sommés algébriquement : les courants excitateurs dépolarisent le potentiel de membrane tandis que les courants inhibiteurs l'hyperpolarisent. Cette opération algébrique est à la base de la computation neuronale. L'effet global des courants postsynaptiques sur le potentiel de membrane dépend donc de l'importance relative des courants excitateurs par rapport aux courants inhibiteurs. Si les courants excitateurs sont plus importants, l'intégration synaptique provoque alors une dépolarisation du potentiel de membrane. Suffisamment importante, cette dépolarisation provoque alors la génération d'un potentiel d'action.

On peut ainsi représenter schématiquement l'opération d'un neurone comme la combinaison d'une opération linéaire (sommation algébrique des courants excitateurs et inhibiteurs) et d'une opération fortement non linéaire (seuil). Cette idée est à la base de la modélisation en neurosciences, et sera largement développée dans les chapitres suivants. L'un des thèmes de cette thèse, la détection de coïncidences, a pour objet l'étude de l'impact de la synchronisation des potentiels d'action présynaptiques sur l'intégration synaptique et sur la probabilité de génération d'un potentiel d'action postsynaptique.

Nous terminons cette section par une présentation de la plasticité synaptique.

1.6.5 La plasticité synaptique

Toute synapse est caractérisée à un instant donné par son **poids synaptique** : cette valeur quantifie la contribution d'un courant postsynaptique élémentaire (généralisé par un unique potentiel d'action présynaptique) à la dépolarisation ou l'hyperpolarisation du potentiel de membrane. Le poids peut être positif (excitation), négatif (inhibition) ou nul. La **plasticité synaptique** est le phénomène selon lequel les poids synaptiques évoluent au cours du temps en fonction notamment de l'activité pré- et postsynaptique.

La plasticité synaptique joue un rôle crucial au sein du système nerveux et constitue notamment le substrat biologique de l'apprentissage et de la mémoire. On distingue généralement les différents phénomènes de plasticité selon leur durée et leur effet sur le poids synaptique. Cet effet peut être potentialisateur lorsque le poids augmente ou dépressif lorsque le poids diminue. Les différentes catégories de plasticité sont les suivantes.

- La **plasticité à court terme**, qui agit sur une durée de quelques secondes.
- La **potentialisation à court terme** (*short-term potentiation* ou STP) a lieu lorsque la transmission synaptique au niveau d'une synapse donnée se renforce sur une durée de quelques secondes suite à l'arrivée successive

- de potentiels d'action.
- La **dépression à court terme** (*short-term depression* ou STD) a lieu lorsque l'efficacité de la transmission synaptique diminue pendant quelques secondes suite à l'arrivée de plusieurs potentiels d'actions présynaptiques. Cet effet peut être dû à l'épuisement des neurotransmetteurs dans les vésicules synaptiques.
 - La **plasticité à long terme**, qui agit sur une durée de plusieurs minutes au moins.
 - La **potentialisation à long terme** (*long-term potentiation* ou LTP) a lieu lorsque la transmission synaptique au niveau d'une synapse donnée se renforce sur une longue durée. Cette potentialisation synaptique arrive lorsque les neurones pré- et postsynaptiques ont tendance à émettre des potentiels d'action quasiment simultanément. On parle alors de règle de Hebb, ou de plasticité hebbienne. On verra dans la suite de cette partie comment la STDP précise ce phénomène.
 - La **dépression à long terme** (*long-term depression* ou LTD) a lieu lorsque l'efficacité de la transmission synaptique diminue sur de longues durées. La STDP peut aussi expliquer ce phénomène. Les origines moléculaires de la plasticité à long terme sont encore mal connues.

La **règle de Hebb**, du nom du psychologue canadien Donal O. Hebb (1904-1985), postule que deux neurones connectés synaptiquement et ayant tendance à produire des potentiels d'action simultanément vont renforcer leur connexion synaptique en augmentant le poids de la synapse. Cette règle empirique de base est largement utilisée dans le domaine des réseaux de neurones artificiels pour l'apprentissage.

Récemment, cette règle a été précisée par la découverte de la STDP, ou *spike-timing dependent plasticity* (plasticité dépendant du temps des potentiels d'action) (Markram *et al.* 1997, Song *et al.* 2000, Dan et Poo 2004, Van Rossum *et al.* 2000). Une synapse est renforcée si les neurones pré- et postsynaptiques génèrent des potentiels d'action quasiment simultanément (dans une fenêtre temporelle de quelques millisecondes) et *causalement*, c'est-à-dire lorsque le potentiel d'action présynaptique parvient *avant* le potentiel d'action postsynaptique. Cependant, lorsque le potentiel d'action présynaptique est émis *après* le potentiel d'action postsynaptique, le poids de la synapse diminue. Les mécanismes moléculaires de la STDP sont encore mal connus.

La STDP a un lien étroit avec les phénomènes de synchronisation et de détection de coïncidences comme nous le verrons dans cette thèse. En effet, des potentiels d'action présynaptiques synchrones augmentent la probabilité qu'un potentiel d'action postsynaptique soit généré *causalement* (détection de coïncidences), de telle sorte que les synapses en question sont renforcées. La STDP a ainsi tendance à sélectionner naturellement les synapses synchrones. Cela renforce l'idée selon laquelle la synchronie neuronale a un rôle computationnel important au sein du système nerveux.

1.7 Mesure de l'activité neuronale

Nous terminons ce chapitre par une présentation rapide des principales techniques expérimentales de mesure de l'activité neuronale. La compréhension du fonctionnement biophysique et moléculaire des neurones a été rendue possible par le développement de ces techniques expérimentales. Donnons comme seul exemple la compréhension du mécanisme de génération du potentiel d'action par Hodgkin et Huxley rendue possible par l'usage de la technique du voltage imposé (*voltage clamp*). Les techniques expérimentales de mesure de l'activité neuronale sont aujourd'hui variées, et permettent d'enregistrer l'activité d'un ou de plusieurs neurones (techniques microscopiques électrophysiologiques), dans un organisme vivant (*in vivo*) ou dans une tranche de tissu nerveux (*in vitro*), ou l'activité globale de larges assemblées de neurones (techniques macroscopiques).

1.7.1 Échelles d'enregistrement

L'activité cérébrale couvre de nombreuses échelles spatiotemporelles, allant du niveau moléculaire (transmission synaptique par exemple) au niveau de très larges réseaux de neurones comme le cortex. Les échelles temporelles peuvent aller de la milliseconde (échelle de temps d'un potentiel d'action) à l'année (plasticité synaptique à long terme). Les techniques expérimentales de mesure de l'activité neuronale sont aujourd'hui relativement limitées en précision et une technique donnée ne peut pas couvrir simultanément toutes les échelles spatiotemporelles avec une bonne précision. Les méthodes expérimentales se répartissent donc entre celles qui ont une bonne résolution temporelle et celles qui ont une bonne résolution spatiale. La figure 1.11 illustre le principe des différentes méthodes d'enregistrement.

1.7.2 Techniques d'enregistrement macroscopique

Les techniques d'**enregistrement macroscopique** permettent de visualiser l'activité globale de grandes assemblées neuronales avec divers degrés de précision spatiale et temporelle. Voici quelques unes des techniques actuelles les plus courantes.

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'**imagerie par résonance magnétique fonctionnelle** (IRMf), basée sur la résonance magnétique nucléaire, permet de mesurer indirectement le niveau d'oxygénation du sang dans le cerveau. Les propriétés magnétiques des cellules sanguines dépendent en effet de ce niveau d'oxygénation et peuvent être détectées par l'IRM. Par ailleurs, ce niveau est relié à l'activité neuronale locale par l'effet BOLD (*blood-oxygen-level dependence*, dépendance du niveau d'oxygénation cérébrale). Il est ainsi possible de visualiser l'activité cérébrale de manière dynamique. La résolution spatiale est bonne, de l'ordre du millimètre, tandis que la résolution temporelle est mauvaise, de l'ordre de la seconde. Il s'agit d'une méthode non-invasive. Elle permet notamment l'observation des régions cérébrales impliquées

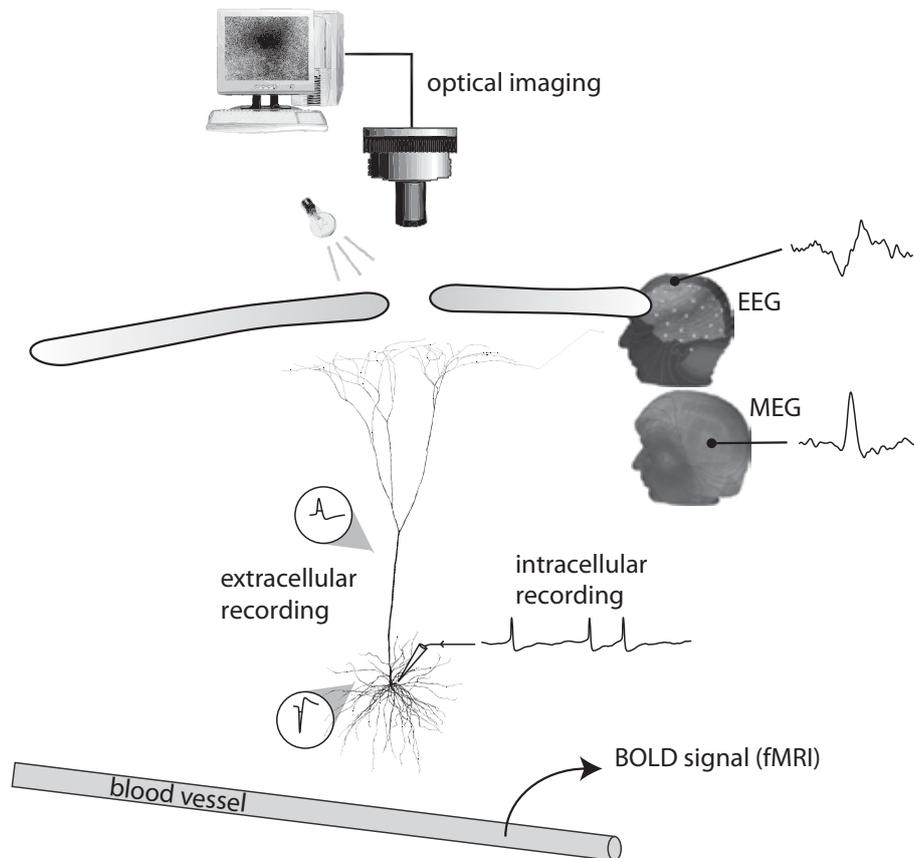


Figure 1.11 – Différentes méthodes d'enregistrement. Une cellule pyramidale est représentée au milieu. Son potentiel de membrane peut être enregistré à l'aide d'une électrode intracellulaire. Les courants passant à travers la membrane créent des potentiels extracellulaires, qui peuvent être enregistrés à l'aide d'une électrode extracellulaire. Ces potentiels peuvent aussi être mesurés à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu (EEG). De même, l'activité neuronale produit des champs magnétiques qui peuvent être mesurés par MEG. Le potentiel de membrane peut aussi être observé à l'aide d'une caméra, en créant une ouverture dans le cuir chevelu et en appliquant des colorants sensibles au voltage sur la surface du cortex (imagerie optique à colorants sensibles au voltage). Le calcium entre dans la cellule lors de la décharge, ce qui peut aussi être observé par les techniques optiques d'imagerie calcique. Plus indirectement, l'activité neuronale a une influence sur le métabolisme, notamment sur les vaisseaux sanguins. Les signaux produits peuvent être enregistrés par imagerie optique intrinsèque ou par imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMf) (Brette et Destexhe 2012).

dans diverses tâches cognitives. Elle est utilisée aussi bien par les neurophysiologistes pour l'étude fonctionnelle du cerveau que par les neurologues pour des applications cliniques.

Électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) consiste à mesurer directement l'activité électrique générée par le cerveau en plaçant plusieurs électrodes sur la surface du cuir chevelu. Le courant mesuré par une électrode provient de la conduction jusqu'au cuir chevelu des potentiels postsynaptiques d'un grand nombre de neu-

rones corticaux (principalement des cellules pyramidales) situés à proximité de l'électrode. S'agissant d'un courant moyenné, l'information enregistrée par l'EEG permet de visualiser directement les phénomènes de synchronisation neuronale à grande échelle. Les travaux expérimentaux basés sur l'EEG peuvent donc être utiles pour l'étude de la synchronie neuronale. La précision spatiale de l'EEG est mauvaise mais la précision temporelle est très bonne (de l'ordre de la milliseconde). C'est une méthode d'enregistrement totalement non-invasive.

Magnétoencéphalographie

La **magnétoencéphalographie** (MEG) consiste à mesurer à l'aide d'un magnétomètre très puissant (le SQUID, *Superconducting Quantum Interference Device*) les courants magnétiques induits par les courants postsynaptiques. Les signaux enregistrés par la MEG ou l'EEG proviennent des mêmes mécanismes biophysiques, mais les signaux magnétiques enregistrés par la MEG sont moins déformés par leur passage au travers des tissus organiques. La MEG permet ainsi d'obtenir une résolution spatiale légèrement meilleure (mais qui reste médiocre dans l'absolu), pour une résolution temporelle aussi bonne. Le traitement des données obtenues par la MEG nécessite la résolution algorithmique d'un problème inverse (résolution inverse des équations de Maxwell).

1.7.3 Techniques d'enregistrement microscopique

Les techniques d'**enregistrement microscopique** permettent d'enregistrer l'activité d'un ou de plusieurs neurones, jusqu'à un nombre de l'ordre de la centaine actuellement.

Les techniques d'enregistrement intracellulaire

Les techniques d'**enregistrement intracellulaire** font partie des premières techniques de mesure de l'activité neuronale. Elles consistent à mesurer l'évolution du potentiel de membrane avec une très grande précision temporelle (de l'ordre de 10 kHz) à l'aide d'une électrode insérée à l'intérieur de la cellule (et d'une autre électrode de référence à l'extérieur). Elles se répartissent en plusieurs catégories.

- La technique du **courant imposé** (*current clamp*) permet de mesurer le potentiel de membrane lorsqu'un courant est injecté dans le neurone à travers l'électrode.
- La technique du **voltage imposé** (*voltage clamp*) permet de mesurer le courant électrique passant dans l'électrode lorsque le potentiel de membrane est maintenu à une valeur fixe.
- La technique de la **conductance imposée** (*dynamic clamp*) permet d'injecter un courant dépendant en temps réel du potentiel de membrane (Robinson et Kawai 1993, Prinz *et al.* 2004). Cela permet par exemple d'injecter des *conductances* dans le neurone plutôt que des courants. Un modèle de la membrane et des conductances est implémenté sur ordinateur et calcule en

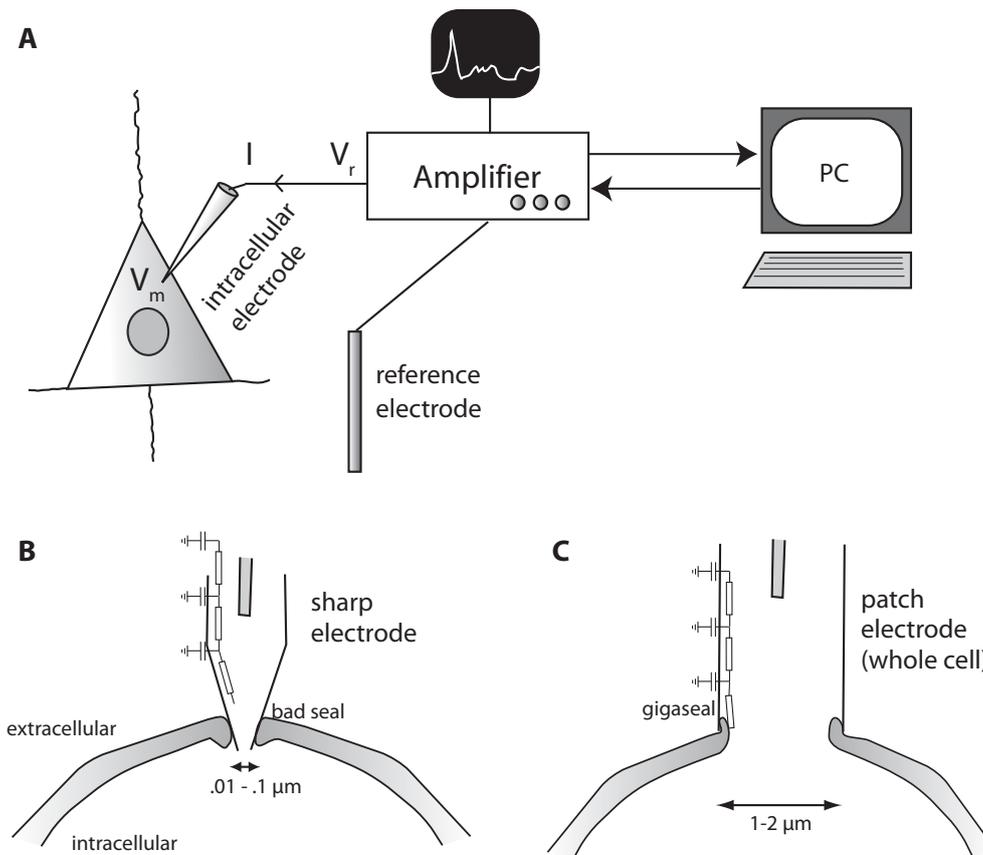


Figure 1.12 – Enregistrements intracellulaires. A. Principe des enregistrements intracellulaires. B. Électrode fine. C. Électrode large. (Brette et Destexhe 2012)

temps réel le courant à injecter (dépendant du potentiel de membrane) pour simuler l'injection de conductances.

L'**électrode** joue un rôle central dans ces techniques expérimentales (voir figure 1.12). L'extrémité peut être fine (*sharp electrode*) (Ling et Gerard 1949, Steriade *et al.* 2001, Crochet *et al.* 2006) pour permettre à l'électrode de traverser la membrane, ou large (*patch-clamp microelectrode*) (Hamill *et al.* 1981, Monier *et al.* 2008). Dans ce dernier cas, une faible surface de la membrane est aspirée de manière à la perforer pour réaliser une jonction imperméable entre l'électrode et la cellule.

Dans des enregistrements de courant imposé, le courant passant à travers l'électrode génère une tension par la loi d'Ohm, car l'électrode possède une résistance intrinsèque. Le voltage enregistré résulte donc de la combinaison du potentiel de membrane et de ce potentiel d'électrode. Le signal recherché étant le potentiel de membrane, il est nécessaire d'éliminer du signal brut le voltage dû à l'électrode, ce que l'on appelle **compensation de l'électrode** (Brette *et al.* 2008). Ce voltage est approximativement égal à $V_e = R_e I$ où I est le courant injecté, connu. La résistance de l'électrode est cependant inconnue, et peut de plus évoluer au cours d'une même expérience. La technique du *bridge balance* consiste à estimer manuellement cette résistance au début de l'expérience, mais elle n'est pas toujours

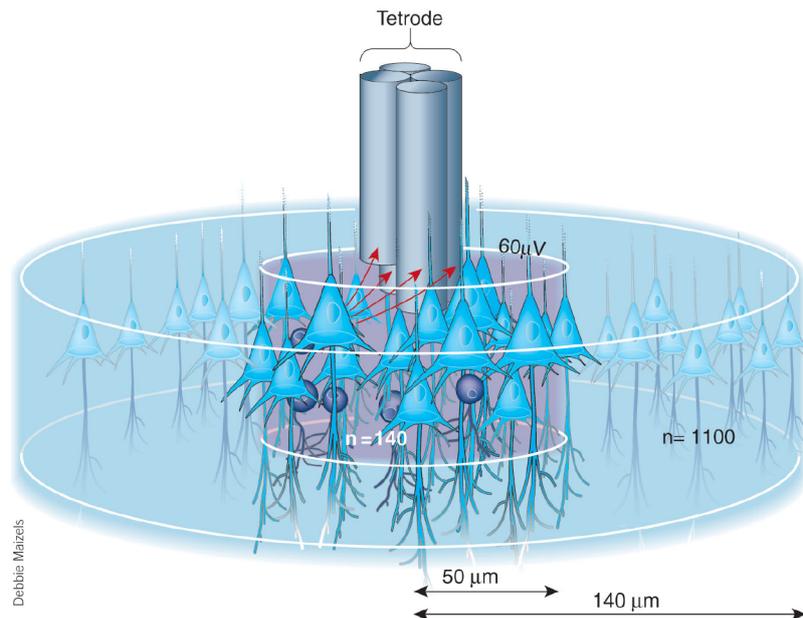


Figure 1.13 – Enregistrements extracellulaires multi-électrodes. Une tétrode contient 4 électrodes et peut enregistrer l'activité de 100 à 1000 neurones simultanément (Buzsáki 2004).

fiable. Une partie de cette thèse a consisté à développer une technique dynamique de compensation d'électrode (voir section 9).

Les techniques d'enregistrement extracellulaire

Les techniques d'**enregistrement extracellulaire** font intervenir des électrodes introduites dans le tissu nerveux mais se trouvant à l'extérieur des cellules. Elles permettent d'enregistrer l'activité électrique générée par un ou plusieurs neurones situés à proximité de l'électrode. Les **potentiels locaux** (*local field potentials*, ou LFP) résultent de l'activité postsynaptique globale des neurones se trouvant dans un rayon de quelques centaines de microns autour de l'extrémité de l'électrode. Le signal est filtré avec un filtre passe-bas pour éliminer les potentiels d'action. Les LFP permettent ainsi d'enregistrer l'activité dendritique locale, représentant les entrées des neurones.

Les **grilles multi-électrodes** (*multielectrode arrays*) contiennent plusieurs dizaines de sites d'enregistrement séparés de quelques dizaines ou centaines de microns (voir figure 1.13). Elles permettent de mesurer l'activité simultanée de nombreux neurones. Chaque électrode enregistre l'activité de plusieurs neurones, et l'extraction des potentiels d'action individuels nécessite une procédure algorithmique de **tri des potentiels d'action** (*spike sorting*) (Einevoll *et al.* 2011). Cette méthode consiste à attribuer chaque potentiel d'action à un neurone individuel en se basant sur le principe que les potentiels d'action d'un même neurone ont tous une forme très similaire. Ces techniques ont permis l'observation et l'étude de corrélations neuronales dans des structures bien isolées comme par exemple la rétine (Meister *et al.* 1995).

Les techniques d'imagerie optique

Les techniques d'**imagerie optique** mesurent l'activité d'un ou de plusieurs neurones à l'aide de dispositifs optiques comme des lasers (Weissleder et Mahmood 2001). Elles sont basées sur le fait que les propriétés d'absorption des membranes cellulaires peuvent dépendre de l'activité électrique des neurones (imagerie optique intrinsèque). Il existe aussi des méthodes d'imagerie optique faisant intervenir des colorants, comme par exemple des colorants sensibles au potentiel (*voltage sensitive dyes*) qui sont constitués de molécules se fixant à la membrane cellulaire et possédant des propriétés spectrales dépendant de l'activité électrique. Dans l'**imagerie calcique**, par exemple, un laser balaye le tissu et permet de visualiser par fluorescence l'activité électrique due aux courants calciques. L'utilisation de l'**excitation biphotonique** permet d'optimiser considérablement cette technique (Svoboda et Yasuda 2006). Il est ainsi désormais possible d'enregistrer avec une bonne résolution temporelle l'activité de nombreux neurones *in vivo* simultanément jusqu'à une profondeur de plusieurs centaines de microns (Stosiek *et al.* 2003).

Optogénétique

Mentionnons enfin de manière annexe les techniques d'**optogénétique**, qui permettent non pas de mesurer mais de *manipuler* l'activité neuronale dynamiquement. Le principe est de contrôler précisément et en temps réel l'activité individuelle des neurones à l'aide d'un faisceau laser (Deisseroth 2010). Ces techniques consistent d'abord à exprimer dans les cellules, par manipulations génétiques, des canaux membranaires sensibles à la lumière, comme par exemple la channelrhodopsine ou la halorhodopsine. L'envoi d'un faisceau laser sur la cellule permet ainsi de contrôler l'ouverture de ces canaux et d'injecter un courant excitateur ou inhibiteur en temps réel. L'optogénétique est une technique aujourd'hui en plein essor (Yizhar *et al.* 2011a).

1.8 Conclusion

Le neurone est une cellule excitable spécialisée dans le traitement et la transmission de l'information électrique. Son comportement dynamique est basé sur le transport transmembranaire de différents types d'ions dont les principaux sont les ions potassium, sodium et chlorure. La génération du potentiel d'action peut ainsi être expliquée par les propriétés non linéaires des canaux ioniques dont la conductance dépend du potentiel de membrane. Cette impulsion électrique brève et stéréotypée est considérée comme discrète, et elle constitue ainsi l'unité élémentaire de la communication neuronale. La transmission de l'information entre neurones fait généralement intervenir des processus biochimiques complexes dont la dynamique couvre de nombreuses échelles temporelles, notamment à travers la plasticité synaptique. Enfin, de nombreuses techniques expérimentales de mesure de l'activité neuronale existent. La multiplicité des échelles spatiotemporelles de

ces techniques permet l'investigation du rôle des corrélations neuronales à tous les niveaux, de la détection de coïncidences aux corrélations entre de larges assemblées de neurones.

CHAPITRE

2

**Modélisation impulsionnelle
de l'activité neuronale**

Résumé

L'approche mathématique en neurosciences a pour objet l'étude quantitative du fonctionnement du système nerveux. Elle a pris son essor suite au développement des techniques expérimentales modernes et de l'outil informatique. Les théories mathématiques impliquées dans la modélisation neuronale comprennent notamment la théorie des processus stochastiques et ponctuels, les systèmes dynamiques, et les équations aux dérivées partielles. Elles permettent l'étude d'un nouvel objet : le modèle impulsionnel de neurone, dont le caractère hybride nécessite le développement d'outils spécifiques d'analyse mathématique et de simulation numérique. Dans ce chapitre, nous présentons ces outils ainsi que plusieurs résultats théoriques sur les modèles impulsionnels.

Sommaire

2.1	Introduction	47
2.2	Généralités sur la modélisation impulsionnelle	47
2.2.1	Vers une modélisation impulsionnelle de l'activité cérébrale	47
2.2.2	Principes de la modélisation impulsionnelle	49
2.3	Les trains de potentiels d'action	51
2.3.1	Les processus ponctuels	51
2.3.2	Le processus de Poisson homogène	52
2.3.3	Le processus de Poisson inhomogène	53
2.4	Les modèles impulsionnels	54
2.4.1	Présentation des modèles impulsionnels	54
2.4.2	L'intégration synaptique	54
2.4.3	Dynamique du potentiel de membrane et mécanisme impulsionnel	57
2.4.4	Quelques exemples de modèles impulsionnels	58
2.4.5	Mécanismes d'adaptation	61
2.4.6	Reproduction de la réponse d'un neurone à un courant injecté	62
2.5	Fonctions de transfert des modèles impulsionnels	64
2.5.1	Intérêt de la fonction de transfert	64
2.5.2	Quelques approches analytiques	64
2.5.3	Fonctions de transfert du modèle intègre-et-tire	67
2.6	Simulation des modèles impulsionnels	70
2.6.1	Algorithmes de simulation	70
2.6.2	Le simulateur Brian	71
2.7	Conclusion	74

2.1 Introduction

Nous présentons dans ce chapitre les bases mathématiques et algorithmiques de la modélisation impulsionnelle des réseaux de neurones. C'est le cadre théorique de choix pour l'étude de la computation temporelle et de la synchronisation neuronale. Nous aborderons d'abord les principes de base des réseaux de neurones impulsionnels (**section 2.2**). Ces réseaux sont parcourus par des trains de potentiels d'action, modélisés à l'aide de la théorie des processus ponctuels (**section 2.3**), et transmis par les modèles impulsionnels de neurones (**section 2.4**). Nous verrons ensuite des approches d'analyse mathématique de ces modèles ainsi que quelques résultats (**section 2.5**). Enfin, nous présenterons les principes de base de la simulation numérique des réseaux de neurones impulsionnels (**section 2.6**).

2.2 Généralités sur la modélisation impulsionnelle

2.2.1 Vers une modélisation impulsionnelle de l'activité cérébrale

L'intérêt de la modélisation

Notre étude de la computation temporelle et de la synchronisation neuronale se place dans le cadre de la **modélisation** des réseaux de neurones. De manière générale, la modélisation possède deux caractéristiques fondamentales. Il s'agit d'abord de simplifier le système au maximum pour n'en garder que les propriétés les plus indispensables pour la compréhension du problème étudié. Ensuite, il s'agit de mettre en *équations* le fonctionnement ainsi simplifié des neurones. Ces équations peuvent alors être étudiées mathématiquement ou à l'aide de simulations numériques. Finalement, les résultats obtenus par la modélisation donnent lieu à une interprétation biologique. Cette approche nécessite de porter une attention continue à l'adéquation entre le système biologique et les modèles.

Dans cette section, nous allons justement examiner comment les nouvelles découvertes biologiques sur le fonctionnement cérébral ont motivé un renouvellement de la modélisation des réseaux de neurones, passant d'un paradigme fréquentiel à un paradigme temporel.

Vers une troisième génération de réseaux de neurones artificiels

L'idée que le fonctionnement du cerveau peut être comparé à celui d'un ordinateur, les neurones jouant le rôle des transistors, date de l'apparition même des ordinateurs dans les années 1940. Le modèle de McCulloch-Pitts (McCulloch et Pitts 1943), développé en 1943 par les chercheurs américains Warren McCulloch et Walter Pitts, est le tout premier modèle de neurone. Il représente un neurone comme la composition d'une somme moyennée d'entrées et d'un seuil binaire. Les

réseaux de tels neurones artificiels ont fait l'objet de nombreux développements (perceptrons, réseaux de Hopfield, etc.) et d'applications. Il a notamment été montré que ces réseaux de neurones artificiels ont une puissance de calcul d'une machine de Turing (Siegelmann et Sontag 1995). Ces modèles peuvent être vus comme la première génération de réseaux de neurones artificiels (Maass 1997).

La seconde génération comporte des modèles avec une fonction d'activation continue (comme par exemple le perceptron multicouche). D'un point de vue neurocomputationnel, on peut les voir comme des réseaux de **modèles fréquentiels**. En effet, les variables manipulées par ces neurones peuvent être vues comme des *fréquences de décharge*. Ces modèles sont justifiés biologiquement par une hypothèse implicite sous-jacente d'indépendance des neurones. Ces modèles ont été très largement étudiés et ont eu de nombreuses applications en informatique (intelligence artificielle, reconnaissance de formes, apprentissage statistique...).

Les réseaux de neurones impulsionnels

Cependant, comme nous le verrons plus en détail dans les chapitres suivants, les études sur le fonctionnement cérébral ont montré au cours des dernières décennies un rôle de plus en plus important de l'aspect temporel des potentiels d'action dans le traitement neurocomputationnel de l'information. Notamment, l'observation de corrélations et de phénomènes de synchronisation neuronale a montré les limites des modèles fréquentiels, basés sur l'hypothèse d'indépendance. Cela a conduit à l'élaboration d'une troisième génération de réseaux de neurones artificiels : les **réseaux de neurones impulsionnels**, ou *spiking neural networks* (SNN). Ces réseaux permettent de modéliser l'activité cérébrale en se basant sur l'hypothèse que les potentiels d'action forment la base de la communication et de la computation neuronale, et que l'aspect temporel de ces potentiels d'action a son rôle à jouer dans le traitement de l'information.

Les réseaux de neurones impulsionnels sont de plus en plus étudiés depuis plusieurs décennies et constituent un domaine de recherche actif. Les chercheurs en informatique étudient leur propriétés théoriques concernant leur calculabilité et complexité algorithmique ainsi que leurs possibilités d'apprentissage (Maass 2001), et les utilisent en intelligence artificielle ou en apprentissage statistique. Ils développent aussi des algorithmes efficaces de simulation (Brette *et al.* 2007), notamment sur des architectures parallèles (Jahnke *et al.* 1997). Les chercheurs en électronique tentent d'implémenter des réseaux de neurones impulsionnels sur des circuits analogiques pour dépasser l'informatique basée sur le calcul binaire et les transistors (Maass et Bishop 2001). Les mathématiciens ou physiciens étudient plutôt leurs propriétés dynamiques, par exemple à l'aide de méthodes de champs moyens (Cessac et Samuelides 2007). Les chercheurs en neurosciences computationnelles les utilisent pour modéliser des tâches cérébrales spécifiques, comme la vision (Izhikevich et Edelman 2008) ou l'audition (Goodman *et al.* 2009), l'apprentissage ou la mémoire à l'aide de la plasticité impulsionnelle (Song *et al.* 2000). Les modèles eux-mêmes, à la base de ces réseaux, font aussi l'objet d'études mathématiques sur leur dynamique et leur comportement neurophysiologique (Touboul et Brette 2009 2008).

Dans la suite de ce chapitre, nous introduirons les propriétés élémentaires des réseaux de neurones impulsionnels, en nous penchant plus particulièrement sur la dynamique des modèles de neurones eux-mêmes. Ces derniers forment en effet le cadre théorique de notre étude de la computation temporelle et de la synchronisation que nous présenterons dans les chapitres suivants.

2.2.2 Principes de la modélisation impulsionnelle

La modélisation impulsionnelle consiste à modéliser un réseau de neurones comme un réseau d'unités mathématiques élémentaires (les modèles de neurones) s'échangeant des signaux discrets (les potentiels d'action). La complexité algorithmique d'un réseau provient moins de la complexité intrinsèque des éléments qui le composent que de l'émergence de phénomènes complexes (non linéaires et/ou stochastiques) à partir de l'interaction des neurones à travers le réseau. Autrement dit, la modélisation impulsionnelle vise à reproduire une caractéristique fondamentale du système nerveux, à savoir que des comportements complexes proviennent de l'interaction d'un très grand nombre de cellules élémentaires s'échangeant des signaux élémentaires.

Rappelons comment s'effectue la transmission de l'information au niveau d'un neurone :

1. des potentiels d'action parviennent aux nombreuses synapses du neurone,
2. les courants postsynaptiques déclenchés par ces potentiels d'action sont sommés spatiotemporellement au niveau du soma, ce qui modifie le potentiel de membrane dynamiquement,
3. lorsque le potentiel de membrane dépasse un certain seuil, le neurone émet un potentiel d'action,
4. ce potentiel d'action se propage le long de l'axone et génère des événements synaptiques dans les synapses avec les neurones efférents.

Nous partons de ce schéma élémentaire de fonctionnement pour introduire la modélisation impulsionnelle des réseaux de neurones. Elle fait intervenir trois éléments (voir figure 2.1) : un modèle de neurone, un graphe décrivant l'interconnexion des neurones, ainsi que les trains de potentiels d'action décrivant les signaux échangés par les neurones à travers le réseau.

Le graphe de connectivité

Les neurones sont interconnectés en un réseau que l'on peut modéliser comme un **graphe orienté**. Les nœuds représentent les neurones, et les arêtes représentent les connexions synaptiques unidirectionnelles. Souvent, des poids sont affectés aux arêtes, et représentent les **poids synaptiques**. Il s'agit en général, selon le point de vue adopté, soit du maximum du potentiel postsynaptique au niveau du soma (norme infinie) généré par l'arrivée d'un unique potentiel d'action présynaptique, soit de l'intégrale de ce potentiel postsynaptique (norme 1).

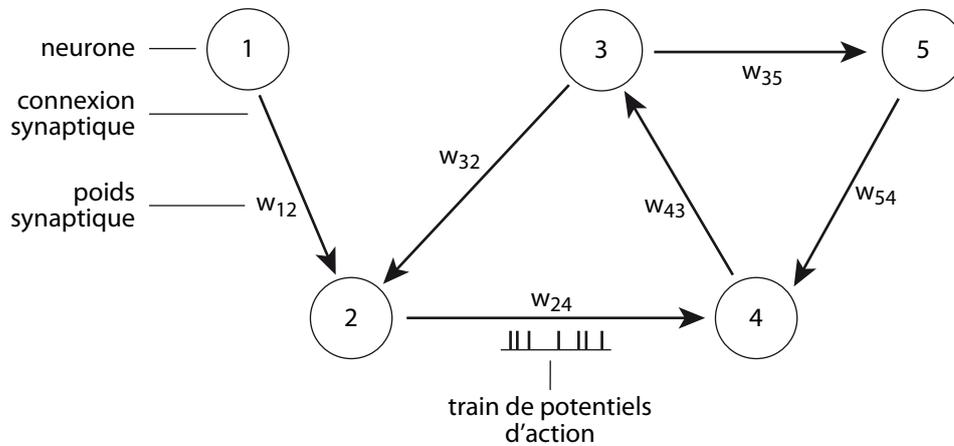


Figure 2.1 – Modélisation impulsionnelle d'un réseau de neurones. Création originale.

Le modèle de neurone

Les nœuds du graphe représentent les neurones. Formellement, ce sont des **modèles impulsionnels de neurones**. Schématiquement, un modèle impulsionnel agit comme un opérateur mathématique qui associe à un ensemble de trains de potentiels d'action d'entrée (un par synapse) un train de potentiels d'action de sortie. Ce dernier est transmis à son tour aux neurones efférents. Le modèle décrit la génération des potentiels postsynaptiques, leur sommation, et le déclenchement par phénomène de seuil d'un potentiel d'action.

Le train de potentiels d'action

Une suite temporelle de potentiels d'action est appelée **train de potentiels d'action**. C'est une succession temporelle d'événements discrets et binaires (principe du tout ou rien). Un potentiel d'action dure environ une milliseconde et a une forme caractéristique et relativement invariante, ce qui justifie sa considération comme un évènement instantané et binaire. Selon le postulat de base des neurosciences, le potentiel d'action constitue le signal élémentaire de transmission dans le système nerveux et les neurones communiquent donc essentiellement par l'intermédiaire des trains de potentiels d'action.

Un neurone dans un réseau impulsionnel transforme plusieurs trains de potentiels d'action présynaptiques en un unique train de potentiel d'action postsynaptique. Nous décrivons dans la suite de cette section les principales propriétés mathématiques des trains de potentiels d'action. La dynamique impulsionnelle, qui décrit la transformation réalisée par les nœuds du graphe de connectivité sur les trains de potentiels d'action, sera présentée dans la section suivante.

2.3 Les trains de potentiels d'action

Un neurone donné émet des potentiels d'action à divers instants. Ainsi, la communication neuronale est essentiellement temporelle. Un potentiel d'action n'a de signification principalement qu'en présence d'autres potentiels d'action, au sein d'un train de potentiels d'action, de la même manière qu'une note de musique n'a de signification harmonique qu'au sein d'un accord ou d'une phrase musicale. L'information neuronale est ainsi portée par un train de potentiels d'action plutôt que par un potentiel d'action individuel.

Mathématiquement, on représente un train de potentiels d'action comme une suite $(t_k)_{k \in \mathbb{N}}$ de nombres réels de \mathbb{R}_+ ou de \mathbb{R} selon que l'on considère une origine temporelle ou non. Chaque instant t_k correspond à l'émission d'un potentiel d'action instantané. Comme nous le verrons en détail dans le chapitre 3, une caractéristique fondamentale du système nerveux est la présence de **bruit**. L'activité neuronale est en effet sujette à des fluctuations aléatoires à tous les niveaux : canaux ioniques, transmission synaptique, intégration synaptique, génération du potentiel d'action, etc. Pour cette raison, la modélisation impulsionnelle se fait souvent dans un cadre probabiliste. Notamment, les trains de potentiels d'action sont la plupart du temps considérés comme des objets fondamentalement stochastiques : les processus ponctuels.

2.3.1 Les processus ponctuels

Un **processus ponctuel réel** est une suite *aléatoire* $(t_k)_{k \in \mathbb{N}}$. Formellement, on peut le définir comme une mesure aléatoire de comptage sur \mathbb{R} finie sur les compacts. On écrit généralement un processus ponctuel sous la forme suivante :

$$s(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \delta_{t_k}(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \delta(t - t_k)$$

où δ_t est la mesure de Dirac en $t \in \mathbb{R}$, et où on note aussi $\delta = \delta_0$. Rappelons que les t_k sont des variables aléatoires réelles.

Deux objets souvent associés à un processus ponctuel sont les suivants.

1. Les intervalles entre les points $t_{k+1} - t_k \in \mathbb{R}_+$, aussi appelés ISI (*interspike intervals*). La distribution de ces intervalles peut donner des informations sur la régularité du train de potentiels d'action.
2. Le nombre de points dans un intervalle I , appelé *spike count*, noté $N(I)$, est une variable aléatoire qui peut aussi donner des informations sur les propriétés statistiques du train de potentiel d'action. On a :

$$N(I) = \int_I s(t) dt.$$

Un processus ponctuel est un objet parfois difficile à manipuler. Pour cette raison, il est courant de réaliser l'approximation consistant à discrétiser le temps en petits intervalles (appelés *bins*), d'une courte durée (de l'ordre de la milliseconde).

Le processus ponctuel est alors réduit à un processus stochastique à temps discret et à valeurs dans $\{0, 1\}$.

Un processus ponctuel peut aussi être manipulé à l'aide du processus intégré $N(t)$:

$$N(t) = N([0, t]) = \int_0^t s(u) du.$$

C'est le nombre de potentiels d'action émis jusqu'au temps t .

Donnons quelques mesures parfois utiles pour étudier les propriétés statistiques d'un train de potentiels d'action.

1. Le **facteur de Fano**, ou rapport variance sur moyenne, est le quotient entre la variance et la moyenne du nombre de potentiels d'action $N(I)$ dans un intervalle I donné :

$$F = \frac{\text{Var}(N(I))}{\mathbb{E}[N(I)]}.$$

2. Le **coefficient de variation** CV est le quotient entre l'écart-type et la moyenne de l'ISI (les moyennes sont ici temporelles) :

$$CV = \frac{\sqrt{\langle (ISI - \langle ISI \rangle)^2 \rangle}}{\langle ISI \rangle}.$$

3. La **fréquence moyenne de décharge** (*mean firing rate*) est le nombre moyen de potentiels d'action par seconde :

$$r = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T s(t) dt = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{N([0, T])}{T}.$$

2.3.2 Le processus de Poisson homogène

Le processus ponctuel le plus important est le **processus de Poisson homogène**. Il joue un rôle majeur dans la modélisation impulsionnelle, car il apparaît assez naturellement sous certaines hypothèses. Il est paramétré par une seule valeur, la fréquence moyenne de décharge $\lambda > 0$, et il est en un certain sens (taux d'entropie maximum (Daley et Vere-Jones 2008)) le processus ponctuel *le plus aléatoire* parmi les processus ayant une fréquence moyenne de décharge donnée. On a ainsi $r = \lambda$ pour un processus de Poisson homogène. On modélise souvent un train de potentiel d'action comme un processus de Poisson lorsque l'on a aucune information sur lui. La figure 2.2 illustre la réalisation d'un processus de Poisson homogène.

Les principales propriétés du processus de Poisson homogène sont les suivantes.

1. **Propriété des incréments indépendants.** Si I_1, \dots, I_k sont des intervalles réels *disjoints*, alors les nombres de potentiels d'action sur ces intervalles $N(I_1), \dots, N(I_k)$ sont des variables aléatoires *indépendantes*.
2. La variable $N(I)$ suit une loi de Poisson de paramètre $\lambda\mu(I)$ où μ est la mesure de Lebesgue sur \mathbb{R} :

$$\forall k \in \mathbb{N}, \mathbb{P}[N(I) = k] = e^{-\lambda\mu(I)} \frac{(\lambda\mu(I))^k}{k!}.$$



Figure 2.2 – Processus de Poisson homogène. Création originale.

3. Les ISI sont des variables aléatoires deux à deux indépendantes, et suivent une loi exponentielle de paramètre λ . La densité de cette distribution est :

$$\forall t \in \mathbb{R}_+, f_\lambda(t) = \lambda e^{-\lambda t}.$$

Notons aussi que le processus de Poisson est un processus de renouvellement (les ISI sont indépendants et identiquement distribués), et c'est aussi en particulier un processus de Markov à temps continu.

2.3.3 Le processus de Poisson inhomogène

Le processus de Poisson homogène est un processus stationnaire, ce qui signifie que les propriétés statistiques de ce processus sont invariantes par translation dans le temps. Ainsi, la fréquence moyenne de décharge est une valeur stationnaire puisque c'est une moyenne temporelle. Il est cependant possible de considérer des processus ponctuels non stationnaires, notamment lorsque l'on étudie l'activité d'un neurone suite à un stimulus donné. On définit ainsi de manière générale la **fréquence de décharge instantanée** $r(t)$ d'un train de potentiel d'action par :

$$r(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\delta t} \mathbb{E} \left[\int_t^{t+\delta t} s(u) du \right] = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{\mathbb{E} [N([t, t + \delta t])] }{\delta t}.$$

C'est une fonction continue déterministe qui représente le nombre moyen instantané de potentiels d'action en fonction du temps. Pour un processus stationnaire, on a $r(t) = r$, autrement dit, la fréquence de décharge instantanée est égale à la fréquence moyenne de décharge.

Le processus de Poisson inhomogène est l'analogue non-stationnaire du processus de Poisson homogène. Il est paramétré par une fonction continue positive $\lambda(t)$ et il est le processus ponctuel le plus aléatoire parmi ceux ayant une fréquence instantanée égale à $\lambda(t)$. On a ainsi $r(t) = \lambda(t)$. Il satisfait à la propriété des incréments indépendants. Le nombre de potentiels d'action dans un intervalle I suit une loi de Poisson de paramètre $\int_I \lambda(t) dt$.

La notion de fréquence de décharge (moyenne ou instantanée) est fondamentale pour la question du codage neuronal, comme nous le verrons dans le chapitre 3. En effet, selon le point de vue fréquentiel, la fréquence de décharge caractérise entièrement l'activité d'un neurone. Or, dès lors que l'on considère *plusieurs* trains de potentiels d'action émis par différents neurones (ce qui arrive systématiquement lors de l'étude de la synchronie neuronale!), la question de l'*indépendance* ou non

de ces trains, ou des corrélations entre ces trains, est cruciale. La fréquence de décharge est une quantité du premier ordre et ne permet pas de quantifier les corrélations. La théorie fréquentielle est ainsi fondamentalement basée sur l'hypothèse d'indépendance dont la validité est, comme nous le verrons, parfois discutable.

2.4 Les modèles impulsionnels

2.4.1 Présentation des modèles impulsionnels

Le **modèle impulsionnel de neurone** décrit le comportement des nœuds du graphe dans un réseau de neurones impulsionnels, c'est-à-dire le processus mathématique permettant de passer de l'entrée d'un neurone (les trains de potentiels d'action présynaptiques) à un unique train de potentiels d'action en sortie. Ce processus se déroule en deux étapes :

1. l'**intégration synaptique**, qui décrit l'intégration des trains de potentiels d'action présynaptiques en un courant postsynaptique total,
2. la **dynamique du potentiel de membrane** et la **génération du potentiel d'action**, qui modélisent la transformation du courant postsynaptique total en un train de potentiels d'action en sortie.

Dans cette section, nous décrivons d'abord l'intégration synaptique, qui est généralement modélisée comme un processus linéaire, avant de nous intéresser à la dynamique du potentiel de membrane et à la génération du potentiel d'action, ce dernier phénomène étant profondément non linéaire.

2.4.2 L'intégration synaptique

La modélisation de l'intégration synaptique décrit l'influence des trains de potentiels d'action des neurones afférents sur l'évolution du courant postsynaptique total.

Les conductances postsynaptiques

Nous avons vu au chapitre précédent que le courant postsynaptique faisant suite à l'arrivée d'un unique potentiel d'action présynaptique au temps $t = 0$ s'écrit :

$$I_{\text{synapse}}^0(t) = \bar{g}\alpha(t)(V(t) - E_{\text{synapse}})$$

où $\alpha(t)$ est une fonction décrivant l'évolution de la dynamique de la conductance synaptique. Cette fonction est donnée pour $t \geq 0$ uniquement et elle est nulle pour $t < 0$. On prend la convention algébrique suivante : le courant est positif lorsque des charges positives entrent à l'intérieur de la cellule. Souvent, les synapses considérées ont un temps de montée rapide (synapses AMPA et GABA_A notamment), et on modélise alors la fonction $\alpha(t)$ de l'une des manières suivantes :

- *Forme instantanée* : $\alpha(t) = \delta_0(t)$, le potentiel de membrane subissant alors une discontinuité de hauteur w (poids synaptique).

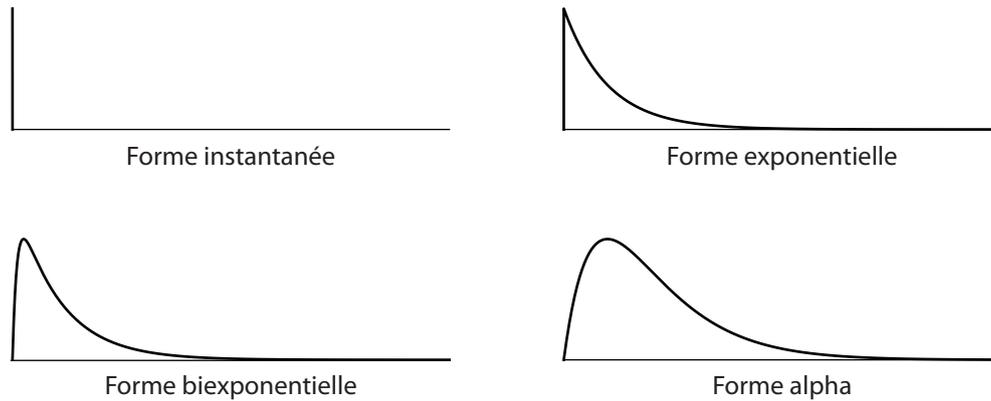


Figure 2.3 – Différents types de dynamiques synaptiques. Création originale.

- *Forme exponentielle* : $\alpha(t) = k \exp(-t/\tau_s)$, avec τ_s la constante de temps synaptique.
- *Forme biexponentielle* : $\alpha(t) = k(\exp(-t/\tau_s) - \exp(-t/\tau_r))$, avec τ_r la constante de temps de montée synaptique.
- *Forme α* : $\alpha(t) = kt \exp(-t/\tau_s)$.

Le coefficient de normalisation k est généralement choisi de telle sorte que $\|\alpha\|_\infty = 1$ ou $\|\alpha\|_1 = 1$, selon le point de vue considéré. Ces différentes dynamiques synaptiques sont représentées à la figure 2.3.

Les courants postsynaptiques

Il est courant de réaliser une approximation permettant de considérer des **courants postsynaptiques** indépendants de V , c'est-à-dire de supposer V constant. On a alors :

$$I_{\text{synapse}}^0(t) = w\alpha(t)$$

avec w le poids synaptique. Nous aurons souvent recours à cette approximation dans notre étude.

Extension à un train de potentiels d'action

Les expressions du courant postsynaptique vues précédemment concernent le cas d'un unique potentiel d'action arrivant à l'instant $t = 0$. Le courant postsynaptique déclenché par l'arrivée d'un train de potentiel d'action $s(t) = (t_k)_{k \in \mathbb{N}}$ s'obtient par le principe de superposition linéaire :

$$I_{\text{synapse}}(t) = \sum_k I_{\text{synapse}}^0(t - t_k).$$

Dans le cas des courants postsynaptiques, on peut obtenir une expression alternative si l'on considère le train de potentiels d'action $s(t)$ comme une somme de masses de Dirac :

$$s(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \delta(t - t_k).$$

On obtient :

$$I_{\text{synapse}}(t) = w \sum_k \alpha(t - t_k) = w \int_0^\infty s(u) \alpha(t - u) du = w s * \alpha(t)$$

où $*$ est le produit de convolution.

Le courant postsynaptique total

Nous avons vu les différentes expressions pour les courants postsynaptiques générés au niveau d'une seule synapse. Au niveau du soma, le **courant postsynaptique total** est la somme des courants postsynaptiques pour toutes les synapses du neurone :

$$I_{\text{total}}(t) = \sum_{\text{synapse}} I_{\text{synapse}}(t).$$

Nous pouvons préciser cette expression dans l'approximation des courants postsynaptiques. En indexant les synapses par $i \in \{1, \dots, N\}$ où N est le nombre de synapses, et en notant w_i le poids synaptique de la synapse i et $(t_k^i)_{k \in \mathbb{N}}$ le train de potentiels d'action correspondant, nous obtenons :

$$I_{\text{total}}(t) = \sum_{i=1}^N w_i \sum_{k=1}^{\infty} \alpha(t - t_k^i).$$

Cette formule donne le courant postsynaptique total au niveau du soma en fonction des entrées synaptiques. Il s'agit la plupart du temps d'un processus stochastique (lorsque les trains de potentiels d'action sont des processus ponctuels) dont on souhaite obtenir les propriétés statistiques. Cela a une grande importance puisque le courant postsynaptique total détermine de quelle manière le neurone intègre ses entrées. Il est possible dans certains cas de calculer explicitement les moments du premier et du second ordre de ce processus, ou de l'approcher par un processus de diffusion.

Les formules de Campbell

Lorsque les trains de potentiels d'action sont modélisés par des processus de Poisson homogènes *indépendants* de paramètres λ_i , il est possible de calculer les moments du premier et du second ordre du courant postsynaptique total. Les formules de Campbell (Campbell 1909) donnent en effet :

$$\begin{aligned} \mathbb{E}[I_{\text{total}}(t)] &= \sum_i \lambda_i w_i \|\alpha\|_1, \\ \text{Var}(I_{\text{total}}(t)) &= \sum_i \lambda_i w_i^2 \|\alpha\|_2^2. \end{aligned}$$

L'approximation de diffusion

Il est aussi possible dans certains cas d'approcher le courant postsynaptique total par un processus de diffusion. Cela se produit lorsque le nombre de synapses

est grand (comme dans le cortex par exemple) et que les poids synaptiques sont faibles : on obtient ainsi un processus de diffusion (continu) en passant à la limite $N \rightarrow \infty$. Plus précisément, dans les mêmes hypothèses que pour les formules de Campbell (entrées poissonniennes indépendantes), et si l'on suppose de plus que les courants postsynaptiques sont instantanés ($\alpha(t) = \delta(t)$) et que :

$$\sum_{i=1}^N \lambda_i w_i \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \mu, \quad \sum_{i=1}^N \lambda_i w_i^2 \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \sigma^2$$

alors :

$$I_{\text{total}}(t) \simeq \mu + \sigma \xi(t)$$

où $\xi(t)$ est un bruit blanc (Tuckwell 1988b).

Dans le cas où les courants postsynaptiques sont modélisés sous la forme exponentielle avec une constante de temps synaptique τ_s , le courant postsynaptique total est approché par un processus d'Ornstein-Uhlenbeck de moyenne μ et de variance $\sigma^2 \tau / 2$ satisfaisant à l'équation de Langevin :

$$dI_{\text{total}}(t) = \left(\frac{\mu - I_{\text{total}}(t)}{\tau_s} \right) dt + \sigma dW(t).$$

2.4.3 Dynamique du potentiel de membrane et mécanisme impulsionnel

Dans un modèle impulsionnel, la dynamique du potentiel de membrane décrit l'évolution du potentiel de membrane V en fonction du courant postsynaptique total $I(t)$. La caractéristique fondamentale du modèle impulsionnel provient du mécanisme de génération du potentiel d'action qui est instantané et discontinu. Plus précisément, trois éléments caractérisent un modèle impulsionnel en dehors de l'intégration synaptique :

1. la **dynamique du potentiel de membrane**,
2. la **condition de seuil** (*threshold*) correspondant à l'émission d'un potentiel d'action instantané,
3. le **mécanisme de réinitialisation** (*reset*) correspondant à une discontinuité du potentiel de membrane suite à l'émission d'un potentiel d'action.

Dynamique du potentiel de membrane

On peut généralement écrire la dynamique du potentiel de membrane sous la forme d'une équation différentielle autonome du premier ordre :

$$\frac{dV}{dt}(t) = f(V(t), I(t)).$$

La dynamique du potentiel de membrane est ainsi entièrement caractérisée par la fonction $f(v, i)$. Il est aussi possible de considérer une équation non-autonome : $f(t, v, i)$. Par ailleurs, il existe des modèles multidimensionnels :

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt}(t) = f(\mathbf{X}(t), I(t))$$

où $\mathbf{X}(t)$ est un vecteur, avec généralement $X_1 = V$. Les autres composantes du vecteur décrivent des variables d'état supplémentaires (d'adaptation par exemple).

Ces dynamiques proviennent essentiellement d'une réduction de l'équation du circuit électrique équivalent (section 1.4). Diverses approximations permettent de considérer des dynamiques plus simples que celles des canaux ioniques dépendant du voltage.

Condition de seuil

L'émission du potentiel d'action dans un neurone est binaire (loi du tout-ou-rien) : lorsque le potentiel de membrane dépasse un certain seuil, une boucle de rétroaction positive est responsable de la génération d'un potentiel d'action très rapide, suivie d'une réinitialisation du potentiel de membrane à sa valeur de repos et d'une période réfractaire. Dans un modèle impulsionnel, ce phénomène est simplifié au maximum. Une valeur seuil θ ou une fonction de seuil $\theta(t)$ est définie, et un potentiel d'action est généré dès lors que :

$$V(t) = \theta(t).$$

Ainsi, la condition de seuil est la plupart du temps caractérisée par une valeur ou une fonction θ . Il est aussi possible de considérer θ comme une variable d'état du vecteur \mathbf{X} : dans ce cas, la dynamique $\theta(t)$ dépend de celle de $V(t)$ (seuil adaptatif) (Platkiewicz et Brette 2010 2011). Lorsque cette condition de seuil est réalisée, un potentiel d'action est généré à l'instant t , et le potentiel de membrane est réinitialisé.

Mécanisme de réinitialisation

Lorsqu'un potentiel d'action est généré à l'instant t^* , le mécanisme de réinitialisation décrit l'évolution de $V(t)$ ou de $\mathbf{X}(t)$ à l'instant t_+ ou durant un intervalle $]t^*, t^* + \delta]$ où δ est la période réfractaire. Le cas le plus courant correspond à une réinitialisation instantanée au potentiel de réinitialisation V_r suivi d'une période réfractaire éventuelle :

$$V(t_+) = V_r, \quad \text{ou} \quad \forall t \in]t^*, t^* + \delta], V(t) = V_r.$$

Il est aussi possible de considérer une réinitialisation plus complexe :

$$\forall t \in]t^*, t^* + \delta], \frac{dV}{dt}(t) = g(t^*, t, V(t)).$$

A l'instant t_+ , ou juste après la fin de la période réfractaire, l'évolution du potentiel de membrane $V(t)$ est de nouveau dirigée par la fonction f .

2.4.4 Quelques exemples de modèles impulsionnels

Nous présentons maintenant quelques exemples de modèles impulsionnels parmi les plus utilisés. Nous ne donnerons que l'évolution du potentiel de membrane sous

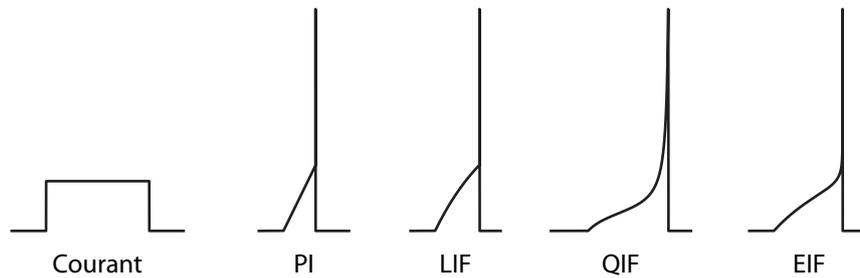


Figure 2.4 – Réponses de modèles impulsionnels de neurones à un courant constant. Le courant ainsi que quatre modèles sont représentés : l'intégrateur parfait (PI), l'intègre-et-tire à fuite (LIF), l'intègre-et-tire quadratique (QIF), l'intègre-et-tire exponentiel (EIF). Création originale.

le seuil, car le mécanisme impulsionnel consiste la plupart du temps en un seuil fixe θ et une réinitialisation à V_r avec ou non une période réfractaire. La figure 2.4 illustre la réponse de ces modèles à un courant constant.

L'intégrateur parfait

L'**intégrateur parfait** est le modèle impulsionnel le plus simple car il néglige tous les canaux ioniques :

$$\tau \frac{dV}{dt} = RI$$

où R est la résistance de membrane et $\tau = RC$ est la constante de temps membranaire. Ce modèle revient à représenter la membrane comme un condensateur de capacité C . C'est en fait la représentation impulsionnelle d'un modèle fréquentiel (Brette 2003), et son comportement est relativement éloigné de celui des neurones biologiques.

Le modèle intègre-et-tire à fuite

Le modèle impulsionnel le plus répandu est le **modèle intègre-et-tire à fuite** (il apparaît pour la première fois dans un article de Lapicque de 1907 (Lapicque 1907)), où le terme de fuite correspond aux conductances indépendantes du voltage.

$$\tau \frac{dV}{dt} = (V_0 - V) + RI.$$

Le circuit équivalent est un condensateur C en parallèle avec une résistance R . Malgré sa simplicité, il est capable de reproduire avec une relative fidélité la réponse de certains neurones biologiques en réponse à un courant fluctuant injecté *in vitro* (Jolivet *et al.* 2004). Les propriétés dynamiques d'excitabilité du modèle intègre-et-tire sont cependant limitées à l'excitabilité de type 1, l'émission tonique de potentiels d'action et la propriété d'intégrateur, selon la terminologie d'Izhikevich (Izhikevich 2007).

Le modèle intègre-et-tire quadratique

Le modèle **intègre-et-tire quadratique** (Ermentrout et Kopell 1986) est obtenu comme forme normale pour la bifurcation *saddle-node* d'un modèle biophysique de type Hodgkin-Huxley (Izhikevich 2007). Le potentiel d'action correspond à l'explosion en temps fini du potentiel de membrane lorsque ce dernier dépasse une valeur critique. Ce modèle possède une fonction courant-fréquence plus réaliste que le modèle intègre-et-tire à fuite (Brunel et Latham 2003).

$$\tau \frac{dV}{dt} = a(V - V_0)(V - V_c) + RI.$$

où $a > 0$ et $V_c > V_0$ sont des paramètres. Le paramètre V_c peut être interprété comme la valeur critique au-delà de laquelle le neurone émet un potentiel d'action en réponse à une brève impulsion (Gerstner et Kistler 2002).

Le modèle intègre-et-tire exponentiel

Le **modèle intègre-et-tire exponentiel** (Fourcaud-Trocmé *et al.* 2003) est une autre version non linéaire du modèle intègre-et-tire.

$$\tau \frac{dV}{dt} = (V_0 - V) + \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) + RI$$

Le terme exponentiel décrit l'activation dépendant du voltage du canal sodium sous l'hypothèse que cette activation est instantanée (Gerstner et Brette 2009). Cela permet de modéliser l'initiation du potentiel d'action de manière relativement réaliste. Le paramètre $\Delta_T > 0$ représente l'inflexion du potentiel de membrane à l'initiation du potentiel d'action, tandis que le paramètre V_T représente le seuil (rhéobase).

Spike-Response Model

Le ***Spike-Response Model***, développé par Gerstner (Gerstner et Kistler 2002), est une généralisation du modèle intègre-et-tire à fuite. Ce modèle est exprimé en notation intégrée à l'aide de filtres plutôt qu'en notation différentielle. Le potentiel de membrane s'exprime de la manière suivante :

$$V(t) = \eta(t - t^*) + \int_0^\infty \kappa(t - t^*, s)I(t - s)ds$$

où t^* est l'instant du dernier potentiel d'action émis par le neurone, $I(t)$ est le courant injecté et $\kappa(t, s)$ est la réponse linéaire du neurone (filtre) à une impulsion de courant. Ce modèle peut intégrer un mécanisme de période réfractaire ou un seuil variable. Il permet aussi d'exprimer des généralisations du modèle intègre-et-tire à fuite.

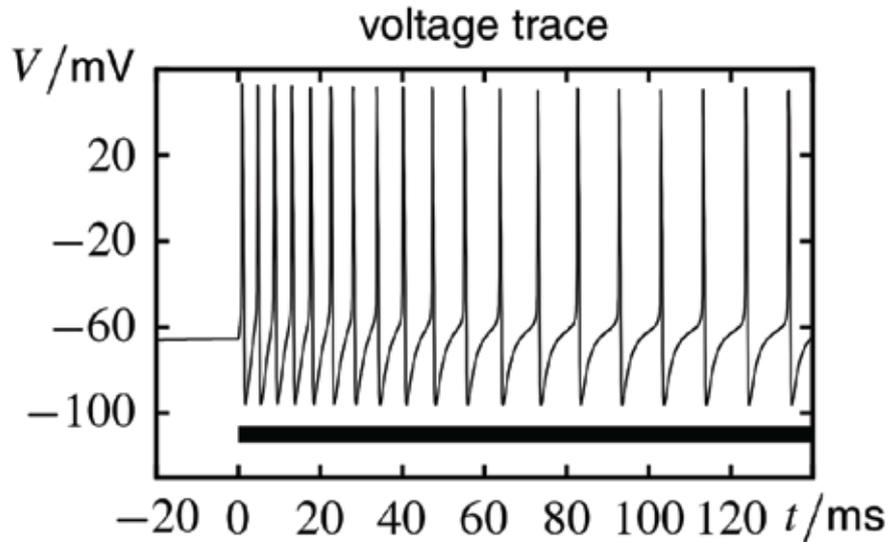


Figure 2.5 – Adaptation dans un modèle biophysique de neurone. Il s’agit du modèle de Traub-Miles (Benda et Herz 2003).

2.4.5 Mécanismes d’adaptation

Adaptation

Les modèles impulsionnels classiques ne capturent pas le phénomène électrophysiologique d’**adaptation de la fréquence de décharge** (*spike-frequency adaptation*), qui est pourtant observé dans pratiquement tous les types de neurones biologiques (Benda et Herz 2003). Soumis à un courant constant d’intensité suffisamment importante, la plupart des neurones tendent en effet à émettre une succession de potentiels d’action de plus en plus espacés (voir figure 2.5). Ce phénomène est dû principalement à des courants d’adaptation générés par des canaux dépendant du voltage ou du calcium, activés lors de l’émission de potentiels d’action.

Il est possible de capturer ce phénomène de manière artificielle dans les modèles impulsionnels en ajoutant une variable d’adaptation. Donnons comme exemple le **modèle exponentiel adaptatif** (Brette et Gerstner 2005) :

$$\begin{aligned} \tau \frac{dV}{dt} &= (V_0 - V) + \Delta_T \exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) - w + RI \\ \tau_w \frac{dw}{dt} &= a(V - V_0) - w \\ V = \theta : &\begin{cases} V \rightarrow V_r \\ w \rightarrow w + b \end{cases} \end{aligned}$$

Le courant d’adaptation est couplé au potentiel de membrane de manière linéaire par le paramètre a , et de manière impulsionnelle (à chaque potentiel d’action) par le paramètre b . Ce modèle peut reproduire de nombreuses propriétés électrophysiologiques.

Il est possible d'implémenter ce mécanisme d'adaptation sur n'importe quel modèle impulsionnel. Les modèles impulsionnels qui implémentent un tel mécanisme d'adaptation permettent de reproduire la réponse d'un neurone biologique avec une meilleure fidélité que les mêmes modèles privés de ce mécanisme (Jolivet *et al.* 2006a 2008a).

Seuil adaptatif

Le seuil est la valeur critique du potentiel de membrane au-delà de laquelle le neurone émet un potentiel d'action. Cette valeur peut être bien définie dans un contexte d'enregistrements *in vitro* où l'entrée du neurone est contrôlée. Il n'y a au contraire pas de définition évidente *in vivo*, car l'entrée du neurone n'est pas contrôlée par l'expérimentateur, et seule la forme des potentiels d'action peut donner des informations sur le seuil. On prend généralement pour valeur le point d'initiation des potentiels d'action (Platkiewicz et Brette 2010). Il a alors été observé au cours d'enregistrements *in vivo* que la valeur du seuil présente une variabilité au cours du temps (Azouz et Gray 1999). Cette variabilité peut être expliquée par le comportement de certains canaux ioniques, notamment l'inactivation du canal sodium (Platkiewicz et Brette 2011). Il est alors possible d'en dériver une implémentation d'un mécanisme de seuil adaptatif dans les modèles impulsionnels. Donnons comme exemple un modèle intègre-et-tire à fuite avec un seuil adaptatif.

$$\begin{aligned}\tau \frac{dV}{dt} &= (V_0 - V) + RI \\ \tau_\theta \frac{dV_\theta}{dt} &= aV - V_\theta \\ V = \theta + V_\theta : &\begin{cases} V \rightarrow V_r \\ V_\theta \rightarrow V_\theta + b \end{cases}\end{aligned}$$

Le seuil dépend du voltage de manière linéaire par le paramètre a , et de manière impulsionnelle par le paramètre b . Ainsi, à chaque potentiel d'action, le seuil est augmenté d'une valeur b . Les modèles impulsionnels implémentant un mécanisme de seuil adaptatif permettent eux aussi de reproduire la réponse d'un neurone biologique avec une très bonne fidélité (Rossant *et al.* 2010 2011b).

2.4.6 Reproduction de la réponse d'un neurone à un courant injecté

Comme nous l'avons mentionné plus haut, les modèles impulsionnels sont, de manière assez surprenante, particulièrement bien adaptés pour reproduire et prédire la réponse d'un neurone biologique à un courant injecté (Rauch *et al.* 2003, Jolivet *et al.* 2006b 2008a), surtout lorsqu'ils intègrent des mécanismes d'adaptation. Plus précisément, lorsqu'un enregistrement *in vitro* est effectué sur un neurone biologique, où l'évolution du potentiel de membrane est enregistré pendant qu'un courant fluctuant est injecté à travers la membrane (*current-clamp*), il

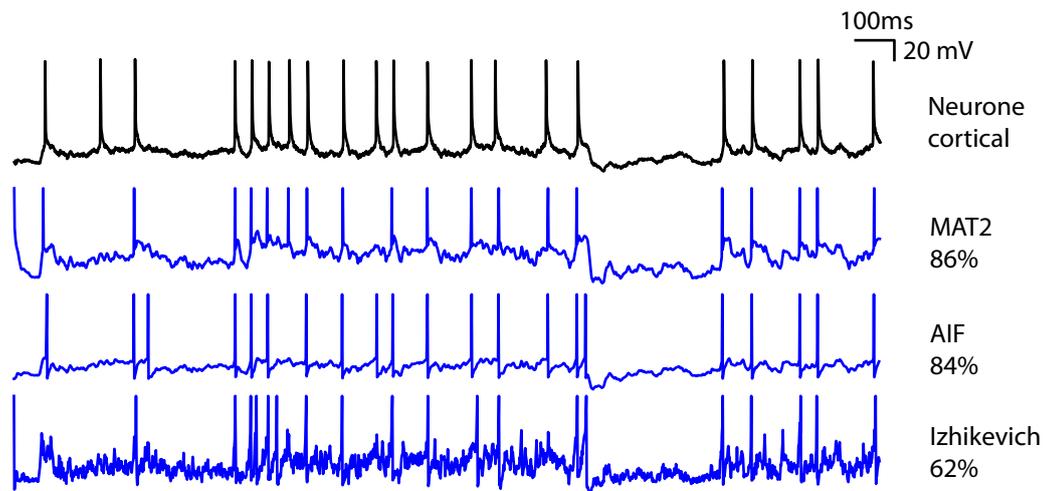


Figure 2.6 – Reproduction de la réponse d’un neurone à un courant injecté par des modèles impulsionnels (Rossant *et al.* 2011b). La trace du haut représente la réponse d’une cellule pyramidale à un courant injecté. Les traces suivantes représentent les réponses de différents modèles une fois calibrés : MAT2 (Kobayashi *et al.* 2009), le modèle intègre-et-tire adaptatif (AIF), et le modèle d’Izhikevich (Izhikevich 2003).

est fréquent que l’on cherche à trouver un modèle de neurone qui reproduise le plus fidèlement possible la réponse du neurone. On peut vouloir reproduire la dynamique complète du potentiel de membrane, ou seulement les temps des potentiels d’action. Ce processus passe par deux étapes : trouver un modèle candidat, et trouver les paramètres du modèle qui correspondent le mieux aux données (*model fitting*).

Les modèles biophysiques à conductances de type Hodgkin-Huxley sont les plus réalistes, pourtant ils ne sont guère adaptés à ce problème de reproductibilité de la réponse. Les paramètres de ces modèles sont bien trop nombreux pour qu’ils puissent être calibrés de manière adéquate aux données électrophysiologiques. En revanche, les modèles impulsionnels permettent de reproduire les *instants* des potentiels d’action avec une grande précision (Jolivet *et al.* 2004 2006a). Leur calibrage peut se faire relativement aisément du fait de leur faible nombre de paramètres (Jolivet *et al.* 2008a). Une partie de notre travail a d’ailleurs eu pour objet de développer un outil informatique générique de calibrage de modèles impulsionnels à de telles données électrophysiologiques (Rossant *et al.* 2010 2011b). Ce travail s’est fait dans le cadre de la compétition de l’INCF *Quantitative Single-Neuron Modeling* en 2009, où il s’agissait de prédire la réponse d’un neurone biologique à un courant injecté (Jolivet *et al.* 2008a). Le modèle gagnant, un neurone intègre-et-tire à fuite intégrant des mécanismes d’adaptation (Kobayashi *et al.* 2009), put prédire 85% des potentiels d’action du neurone (voir figure 2.6).

Cela explique le succès des modèles impulsionnels en tant qu’opérateurs mathématiques simples et efficaces transformant un courant injecté en un train de potentiels d’action.

2.5 Fonctions de transfert des modèles impulsionnels

2.5.1 Intérêt de la fonction de transfert

L'étude mathématique des modèles impulsionnels consiste entre autres à essayer de caractériser la relation entre les trains de potentiels d'action en entrée et en sortie. Ce problème est en général difficile, de par la particularité des modèles impulsionnels. Ce sont en effet des modèles hybrides définis par une équation différentielle pour la dynamique sous le seuil, et par une discontinuité pour la génération du potentiel d'action. Les méthodes analytiques classiques ne s'appliquent donc pas directement. Des méthodes spécifiques ont cependant été développées et des résultats partiels ont été obtenus pour certains cas.

De manière plus précise, l'analyse quantitative des modèles impulsionnels consiste généralement à relier :

1. l'**entrée** : les propriétés statistiques des trains de potentiels d'action présynaptiques (fréquence de décharge, facteur de Fano, etc.) ou du courant postsynaptique total (moyenne, variance), sous certaines hypothèses (processus de Poisson, indépendance ou corrélations, etc.),
2. et la **sortie** : les propriétés statistiques du train de potentiels d'action de sortie (fréquence de décharge, facteur de Fano, coefficient de variation) ou du potentiel de membrane (distribution stationnaire).

Nous utilisons le terme de **fonction de transfert** au sens large, pour caractériser toute relation quantitative entre l'entrée et la sortie d'un modèle impulsionnel. Dans cette section, nous présentons plusieurs approches analytiques avant de donner quelques résultats pour les modèles les plus courants. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux résultats établis sous l'hypothèse d'indépendance des entrées. Ceux liés aux corrélations et à la détection de coïncidences seront présentés dans le chapitre 4. Notre travail sur la détection de coïncidences s'inscrit précisément dans ce cadre.

2.5.2 Quelques approches analytiques

Approximation gaussienne

L'**approximation gaussienne** consiste à approcher le courant postsynaptique total par un processus stochastique gaussien. En pratique, il s'agit d'exprimer la moyenne et la variance du courant, et de le remplacer par un processus gaussien (par exemple un processus d'Ornstein-Uhlenbeck). Les développements analytiques qui s'ensuivent sont alors simplifiés en général. Cette approximation peut être par exemple faite à l'aide des formules de Campbell (voir section 2.4.2).

Équation de Fokker-Planck

Une approche couramment utilisée dans le cadre de l'approximation de diffusion consiste d'abord à écrire la dynamique sous le seuil du potentiel de membrane sous la forme d'une équation différentielle stochastique :

$$dV(t) = a(t, V(t)) dt + b(t, V(t)) dW(t).$$

L'équation de Fokker-Planck correspondante est une équation aux dérivées partielles portant sur la densité de probabilité $p(t, v)$ de $V(t)$ (Brunel 2000, Caceres *et al.* 2010). Elle s'écrit¹ :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial v}(ap) + \frac{1}{2} \cdot \frac{\partial^2}{\partial v^2}(bp).$$

La prise en compte du mécanisme de seuil et de réinitialisation se traduit par des conditions aux bords spécifiques. Réécrivons l'équation de Fokker-Planck sous la forme suivante :

$$\begin{aligned} \frac{\partial p}{\partial t} &= -\frac{\partial J}{\partial v} \\ J &= ap - \frac{1}{2} \cdot \frac{\partial}{\partial v}(bp). \end{aligned}$$

La fonction $J(t, v)$ est le flux de probabilité. Les conditions aux bords sont :

$$\begin{aligned} \lim_{v \rightarrow -\infty} p(t, v) &= 0 \\ p(t, \theta) &= 0 \\ J(t, V_r^+) - J(t, V_r^-) &= J(t, \theta) \\ \int_{-\infty}^{\theta} p(t, v) &= 1. \end{aligned}$$

Des conditions supplémentaires peuvent être considérées selon les caractéristiques du modèle (il est par exemple possible d'inclure la période réfractaire). La fréquence instantanée de décharge est alors :

$$r(t) = J(t, \theta).$$

La distribution stationnaire peut quant à elle être obtenue par l'équation $J(v) = \text{constante}$. Par ailleurs, des méthodes perturbatives pour les équations aux dérivées partielles peuvent être utilisées dans ce formalisme, permettant par exemple de donner des résultats sur la détection de coïncidences (voir section 4.4.2).

1. Cette formulation peut se généraliser à plusieurs dimensions.

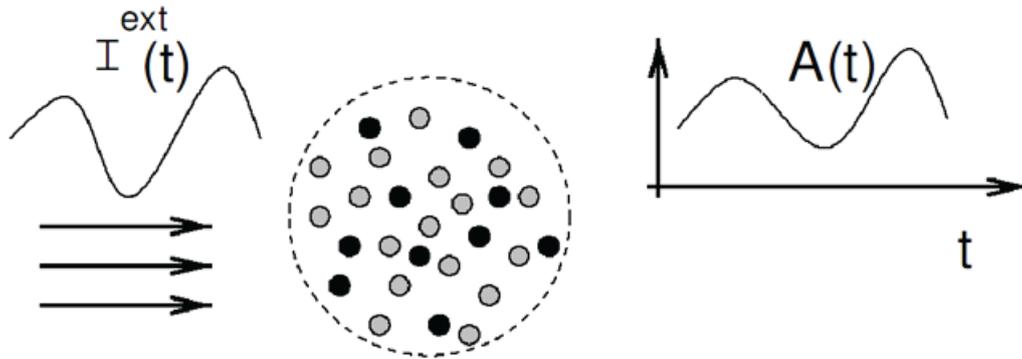


Figure 2.7 – Fréquence instantanée de décharge en réponse à un courant injecté (Gerstner 2000).

Temps de premier passage

Lorsque le potentiel de membrane $V(t)$ est modélisé comme un processus stochastique, il est souvent intéressant d'étudier le temps de premier passage de $V(t)$ au seuil $\theta(t)$. Dans le cas stationnaire par exemple, c'est-à-dire lorsque les statistiques de l'entrée ne dépendent pas du temps, le temps de premier passage peut donner la fréquence de décharge moyenne ainsi que la distribution des ISI. Soit T le temps de premier passage au seuil θ (supposé constant ici) et $f(t)$ la densité de T . Alors la fréquence moyenne de décharge est $r = 1/\mathbb{E}[T]$. La distribution des ISI est précisément $f(t)$.

Le calcul du temps de premier passage peut par exemple se faire à l'aide de la transformée de Laplace (Tuckwell 1988a). Dans le cadre d'un processus de renouvellement, on peut écrire l'équation de renouvellement :

$$p(t, v) = \int_0^t f(s)p(t-s, v-\theta)ds.$$

Le passage à la transformée de Laplace dans cette équation peut alors permettre d'obtenir $f(t)$.

Il existe d'autres méthodes dérivées de la théorie des processus stochastiques, comme l'utilisation d'équations de Volterra ou de Feynmann-Kac (Touboul et Faugeras 2007).

Fréquence instantanée de décharge

Une autre approche consiste à étudier directement la réponse d'un neurone à un courant injecté fixé. En présence de bruit, l'étude de la fonction de transfert revient dans ce cas au calcul de la fréquence de décharge instantanée du neurone. Cette approche est utile notamment dans l'étude du comportement de populations de neurones (méthodes de champs moyens, voir figure 2.7) (Gerstner 2000, Gerstner et Kistler 2002, Brunel *et al.* 2001).

La transformation peut être explicitée à l'aide de modèles linéaires généralisés, comme par exemple le modèle linéaire-non linéaire. Ce procédé consiste à appliquer

successivement un opérateur linéaire suivi d'un opérateur non linéaire au courant injecté pour obtenir la fréquence de décharge instantanée :

$$r(t) = F(D * I(t))$$

où D est un opérateur linéaire et F une fonction non linéaire. Il est possible d'exprimer sous cette forme des modèles impulsionnels bruités (dans l'approximation d'un bruit suffisamment important) comme le modèle intègre-et-tire à fuite ou exponentiel ainsi que le modèle de Wang-Buzsáki (Ostojic et Brunel 2011).

2.5.3 Fonctions de transfert du modèle intègre-et-tire

Nous donnons dans cette section quelques résultats de fonctions de transfert du modèle intègre-et-tire et de ses variantes, à courants ou conductances, à synapses instantanées ou non, etc. Les références pour cette section sont principalement les articles de revue (Burkitt 2006ab). Par simplification, on considère ici que la période réfractaire est nulle, que $V_r = V_0 = 0$.

Entrée constante

Le cas le plus simple est celui de l'entrée constante. Il permet d'avoir une idée générale du comportement dynamique du modèle. On considère donc ici $I = \text{constante}$.

Intégrateur parfait

Pour le cas de l'intégrateur parfait, l'équation s'écrit, pour la dynamique sous le seuil :

$$\tau \frac{dV}{dt} = RI.$$

Le potentiel de membrane évolue donc linéairement entre le potentiel de réinitialisation et le seuil :

$$V(t) = RI \cdot \frac{t}{\tau}.$$

La fréquence de décharge peut donc se calculer :

$$r = \frac{RI}{\theta\tau}.$$

Intègre-et-tire à fuite

Pour le cas de l'intègre-et-tire à fuite, l'équation s'écrit, pour la dynamique sous le seuil :

$$\tau \frac{dV}{dt} = -V + RI.$$

Le potentiel de membrane s'obtient immédiatement :

$$V(t) = RI \cdot (1 - e^{-t/\tau}).$$

Le potentiel de membrane n'atteint le seuil que si $RI > \theta$, auquel cas la décharge est périodique de période :

$$r = \left(-\tau \log \left(1 - \frac{\theta}{RI} \right) \right)^{-1}.$$

Entrées poissonniennes et diffusives

Dans cette section, le neurone reçoit des entrées poissonniennes homogènes indépendantes excitatrices et inhibitrices de taux λ_e et λ_i , respectivement. Les poids synaptiques sont w_e et w_i .

Intégrateur parfait à synapses instantanées

Lorsque les entrées ne sont qu'excitatrices, le temps de premier passage s'obtient immédiatement d'une distribution de Poisson. Lorsque les entrées sont excitatrices et inhibitrices, le potentiel de membrane suit une marche aléatoire markovienne. La densité du temps de premier passage peut être obtenue par la méthode de la transformée de Laplace (Tuckwell 1988b) :

$$f(t) = m \left(\frac{\lambda_e}{\lambda_i} \right)^{m/2} \cdot \frac{e^{-(\lambda_e + \lambda_i)t}}{t} \cdot I_m \left(2t\sqrt{\lambda_e \lambda_i} \right)$$

où $m = \theta/w$ avec $w = w_e = w_i$, λ_e et λ_i sont les fréquences de décharge excitatrice et inhibitrice, respectivement, et I_m est la fonction de Bessel modifiée. Notons qu'une autre approche pour obtenir la fréquence de décharge consiste à utiliser l'application impulsionnelle (Brette 2004).

Dans l'approximation de diffusion, on obtient un mouvement brownien à dérive. On pose d'abord :

$$\begin{aligned} \mu &= w_e \lambda_e - w_i \lambda_i, \\ \sigma^2 &= w_e^2 \lambda_e + w_i^2 \lambda_i. \end{aligned}$$

On a alors (Tuckwell 1988b) :

$$f(t) = \frac{\theta}{\sqrt{2\pi\sigma^2 t^3}} \exp \left(-\frac{(\theta - \mu t)^2}{2\sigma^2 t} \right).$$

Il s'agit d'une distribution gaussienne inverse, distribution du temps de premier passage d'un mouvement brownien à dérive à un seuil fixe (Gerstein et Mandelbrot 1964).

Intègre-et-tire à fuite et synapses instantanées

On considère maintenant un modèle intègre-et-tire à fuite et synapses instantanées recevant des entrées poissonniennes indépendantes homogènes excitatrices et inhibitrices, aussi appelé modèle de Stein (Stein 1965). L'approximation de

diffusion donne lieu au processus d'Ornstein-Uhlenbeck, qui vérifie l'équation de Langevin :

$$dV(t) = \frac{\mu - V(t)}{\tau} dt + \sigma \sqrt{\frac{2}{\tau}} dW(t).$$

où :

$$\begin{aligned} \mu &= \tau(w_e \lambda_e - w_i \lambda_i) \\ \sigma^2 &= \frac{\tau^2}{2}(w_e^2 \lambda_e + w_i^2 \lambda_i). \end{aligned}$$

Dans cette approximation, la formule de Siegert donne la fréquence de décharge moyenne (Siegert 1951, Ricciardi et Smith 1977) :

$$r = \left(\frac{\tau}{\sigma} \sqrt{\frac{\pi}{2}} \int_0^\theta \exp\left(-\frac{(u-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \cdot \left(1 + \operatorname{erf}\left(\frac{u-\mu}{\sigma\sqrt{2}}\right)\right) du \right)^{-1}.$$

La distribution stationnaire est (Brunel et Hakim 1999) :

$$p(v) = \frac{r\tau}{\sigma} \exp\left(-\frac{(v-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \cdot \int_{\max(0,v)}^\theta \exp\left(-\frac{(u-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) du.$$

Intègre-et-tire à conductances

Le cas du modèle intègre-et-tire à conductances est plus difficile mais des expressions existent (Burkitt 2001, Richardson 2004, Richardson et Gerstner 2005). Mentionnons une approximation couramment réalisée, qui permet de remplacer un modèle intègre-et-tire à conductances par un modèle à courants (Richardson et Gerstner 2005). On part de l'équation d'un intègre-et-tire à conductances :

$$C \frac{dV}{dt} = -g_l(V - E_l) - g_e(t)(V - E_e) - g_i(t)(V - E_i)$$

où g_l est la conductance totale, $g_e(t)$ et $g_i(t)$ sont les conductances excitatrices et inhibitrices, respectivement. On pose $g_{\text{tot}} = 1 + \langle g_e \rangle + \langle g_i \rangle$ la conductance totale moyenne, et $\tau_{\text{eff}} = \tau/g_{\text{tot}}$ la constante de temps membranaire effective, et V_0 le potentiel de membrane moyen :

$$V_0 = \frac{E_l + \langle g_e \rangle E_e + \langle g_i \rangle E_i}{1 + \langle g_e \rangle + \langle g_i \rangle}.$$

On a alors l'équation approchée suivante :

$$\tau_{\text{eff}} \frac{dV}{dt} = -(V - E_l) - \frac{1}{g_{\text{tot}}} (g_e(t)(V_0 - E_e) + g_i(t)(V_0 - E_i)).$$

Intègre-et-tire à fuite et synapses exponentielles

Le cas des synapses non instantanées (courants synaptiques exponentiels) est plus difficile. Des méthodes perturbatives ont permis d'obtenir des développements de la fréquence de décharge au premier ordre en $k = \sqrt{\tau_s/\tau}$, où τ_s est la constante de temps synaptique (Brunel et Sergi 1998, Fourcaud et Brunel 2002) :

$$r = \left(\frac{\tau}{\sigma} \sqrt{\frac{\pi}{2}} \int_{k\alpha\sigma}^{\theta+k\alpha\sigma} \exp\left(\frac{(u-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \cdot \left(1 + \operatorname{erf}\left(\frac{u-\mu}{\sigma\sqrt{2}}\right)\right) du \right)^{-1}$$

et de la distribution stationnaire :

$$p(v) = \frac{r\tau}{\sigma} \exp\left(\frac{(v-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \cdot \int_{\max(0,v)+k\alpha\sigma}^{\theta+k\alpha\sigma} \exp\left(\frac{(u-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) du$$

avec $\alpha = |\zeta(1/2)|$ où ζ est la fonction zêta de Riemann.

2.6 Simulation des modèles impulsionnels

Nous avons vu dans la section précédente que l'analyse mathématique de la fonction de transfert d'un modèle impulsionnel implique souvent des méthodes complexes et n'est même possible que dans certains cas particuliers. Plus difficile encore est l'analyse mathématique de la dynamique des *réseaux* de neurones impulsionnels. Pour ces raisons, la simulation numérique des réseaux de neurones impulsionnels est très souvent utilisée. Elle nécessite l'élaboration d'algorithmes spécifiques, que nous présentons brièvement dans cette section.

2.6.1 Algorithmes de simulation

La dynamique d'un modèle impulsionnel est décrite par une équation différentielle classique pour la dynamique sous le seuil, et par un mécanisme impulsionnel discontinu. La simulation d'un réseau de neurones impulsionnels passe donc par la simulation de ces deux dynamiques. La simulation de l'équation différentielle se fait de manière classique, soit de manière asynchrone (exacte) lorsque l'équation peut être résolue analytiquement, soit de manière synchrone (approchée) en discrétisant le temps (Brette *et al.* 2007). La propagation des potentiels d'action aux neurones afférents nécessite quant à elle d'utiliser des structures de données adéquates et des algorithmes efficaces. Les algorithmes sont relativement simples dans les cas les plus courants, mais peuvent devenir plus complexes lorsque l'on considère des délais synaptiques, de la plasticité synaptique, etc., et que l'on souhaite garder une bonne efficacité d'implémentation.

Algorithmes synchrones

Dans un **algorithme synchrone**, la simulation avance d'un petit pas de temps dt au suivant (souvent $dt \leq 0.1$ ms). Chaque itération consiste à mettre à jour les

variables selon l'équation différentielle à l'aide d'un schéma numérique d'intégration (le schéma d'Euler par exemple, ou n'importe quel autre schéma), à détecter les potentiels d'action à l'instant considéré en évaluant la condition de seuil, et à propager les potentiels d'action.

Les algorithmes synchrones sont plus simples à implémenter et plus généraux que les algorithmes asynchrones, car ils permettent de simuler tous les modèles. Ils sont cependant légèrement moins précis car les potentiels d'action sont alignés sur une grille (multiples du pas de temps, même si la précision peut être augmentée arbitrairement en utilisant un pas de temps plus faible). Ils sont de manière générale aussi performants que les algorithmes asynchrones, sauf lorsqu'il y a peu de connexions synaptiques (Brette *et al.* 2007).

Algorithmes asynchrones

Dans un **algorithme asynchrone**, la simulation avance d'une émission de potentiel d'action à la suivante et met à jour de manière exacte le potentiel de membrane des neurones concernés. Les potentiels d'action doivent être stockés dans des files de priorité pour une bonne efficacité.

Les algorithmes asynchrones permettent une précision limitée par la précision de la machine plutôt que par un pas de temps comme pour les algorithmes synchrones. Ils sont cependant plus complexes à implémenter et moins génériques. En effet, seuls les modèles les plus simples peuvent être implémentés de cette manière, car l'équation différentielle régissant l'évolution des variables doit pouvoir être intégrée de manière exacte. Cela exclut notamment les modèles de type Hodgkin-Huxley. Dans certains cas très particuliers, les algorithmes asynchrones peuvent être plus rapides que les algorithmes synchrones.

2.6.2 Le simulateur Brian

Le **simulateur Brian** a été développé par Goodman et Brette (2008). Il s'agit d'un simulateur de réseaux de neurones impulsionsnels exclusivement synchrone, entièrement écrit dans le langage Python et d'une grande expressivité. Les modèles sont en effet écrits directement sous forme mathématique, ce qui permet une plus grande productivité scientifique (voir figure 2.8). Nous avons utilisé Brian dans toutes les simulations réalisées au cours de cette thèse.

Bien que Python soit un langage interprété et non compilé, le simulateur Brian reste néanmoins assez performant par rapport à des langages compilés de plus bas niveau (comme le C). Il est en effet basé sur les bibliothèques Numpy et Scipy (Jones *et al.* 2001) qui permettent de réaliser efficacement des calculs matriciels à l'aide de la **vectorisation**. Cela signifie que les opérations vectorielles, qui sont du type SIMD (*Single Instruction Multiple Data*, où une opération donnée est réalisée simultanément sur tous les coefficients des matrices), sont effectuées très efficacement à l'aide d'un code compilé au sein de la bibliothèque Numpy. Ce code optimisé peut utiliser des instructions spécialisées des microprocesseurs modernes, comme par exemple les *Streaming SIMD Extensions* (SSE) d'Intel, permettant d'effectuer

```

from brian import *
eqs = '''
dV/dt = (ge+gi-(V+49*mV))/(20*ms) : volt
dge/dt = -ge/(5*ms) : volt
dgi/dt = -gi/(10*ms) : volt
'''
P = NeuronGroup(4000, model=eqs,
                threshold=-50*mV, reset=-60*mV)
Pe = P.subgroup(3200)
Pi = P.subgroup(800)
Ce = Connection(Pe, P, 'ge')
Ci = Connection(Pi, P, 'gi')
Ce.connect_random(Pe, P, p=0.02,
                  weight=1.62*mV)
Ci.connect_random(Pi, P, p=0.02,
                  weight=-9*mV)
M = SpikeMonitor(P)
P.V = -60*mV+10*mV*rand(len(P))
run(.5*second)
raster_plot(M)
show()

```

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -(V - E_L) + g_e + g_i$$

$$\tau_e \frac{dg_e}{dt} = -g_e$$

$$\tau_i \frac{dg_i}{dt} = -g_i$$

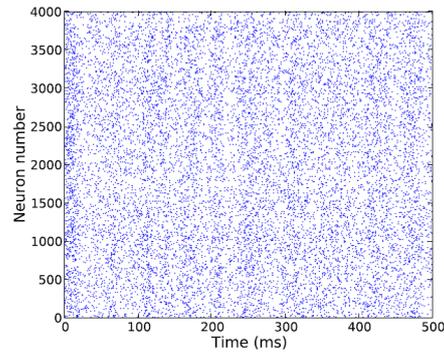


Figure 2.8 – Le simulateur Brian. A gauche se trouve un exemple de script Brian complet, qui simule un réseau CUBA : 4000 neurones intègre-et-tire à fuite et à synapses exponentielles, dont 3200 excitateurs et 800 inhibiteurs, et connectés de manière aléatoire avec une densité de 2%. A droite, les équations du modèle, et le résultat obtenu (*raster plot*) (Goodman et Brette 2008).

plusieurs opérations mathématiques en une seule instruction. La perte de performance due au coût de l'interprétation reste ainsi limitée lorsque les réseaux de neurones sont d'une taille suffisamment importante.

La figure 2.9 illustre le fonctionnement du simulateur Brian. Une matrice d'état S est définie pour un groupe de neurones, contenant autant de lignes que de variables d'état (3 dans l'exemple CUBA de la figure 2.8), et autant de colonnes que de neurones dans le groupe (4000 dans l'exemple). Tous les neurones d'un groupe sont supposés suivre les mêmes équations différentielles, et peuvent donc être simulés de manière vectorisée. Une matrice de connectivité W est aussi construite dynamiquement : elle contient les poids de toutes les synapses. La simulation se fait de manière synchrone, et à chaque pas de temps, quatre opérations sont réalisées. D'abord, la mise à jour de la matrice d'état S , correspondant à l'intégration numérique du système différentiel sur un pas de temps dt (figure 2.9a). Ensuite, les neurones dont le potentiel de membrane dépasse le seuil sont détectés de manière vectorisée (panneau b). Puis, la propagation des potentiels d'action consiste à ajouter les poids synaptiques des neurones déchargeant à la matrice d'état (panneau c). Enfin, les neurones déchargeant voient leur potentiel de membrane réinitialisé à la valeur de réinitialisation (panneau d). Ce schéma de base devient plus complexe avec la prise en compte de délais synaptiques ou de règles de plasticité.

Les performances peuvent être améliorées à l'aide de plusieurs techniques. D'abord, la génération de code consiste à générer dynamiquement du code C implémentant la simulation du réseau tel qu'il est spécifié par l'utilisateur en

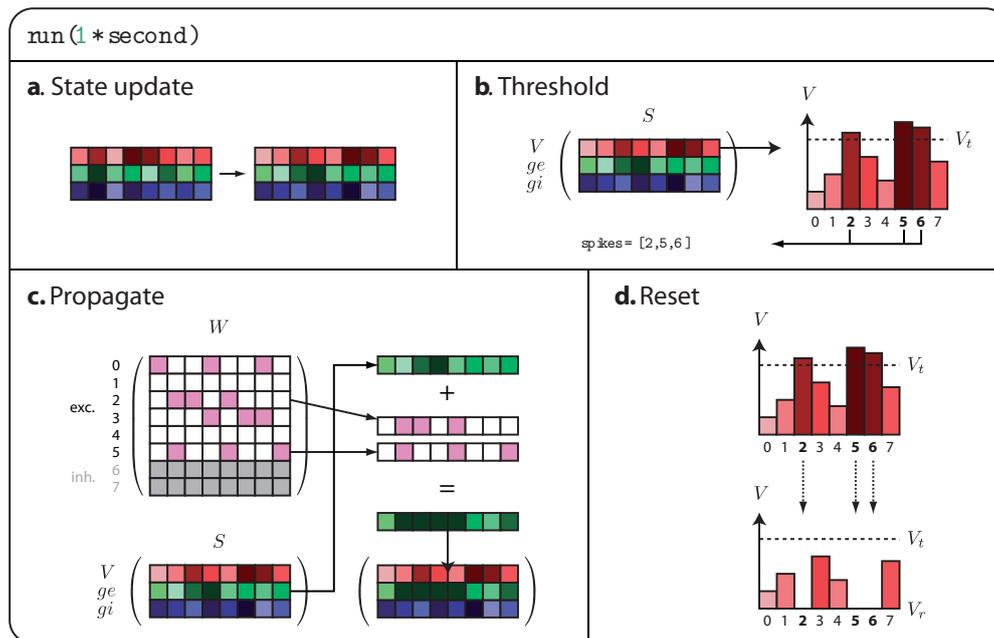


Figure 2.9 – Fonctionnement du simulateur Brian. La simulation de chaque pas de temps fait intervenir quatre étapes. **a.** Mise à jour de la matrice d'état S . **b.** Détection des neurones émettant un potentiel d'action. **c.** Propagation des potentiels d'action dans le réseau. **d.** Réinitialisation (Goodman et Brette 2008).

Python (Goodman 2010). La compilation se fait aussi à la volée à l'aide de la bibliothèque Weave, incluse dans Scipy (Jones *et al.* 2001). Le gain en performance peut être significatif, surtout pour de longues durées de simulation (un gain de performance de 40 a été constaté dans Goodman (2010)).

Implémentation sur GPU

Les mêmes techniques permettent de générer du code C adapté pour être compilé sur **carte graphique**, à l'aide de la bibliothèque CUDA, développée par la société NVIDIA (Nickolls *et al.* 2008). Ces composants informatiques bon marché, développés initialement pour le marché du jeu vidéo, sont spécialisés dans le calcul parallèle haute performance. Ils peuvent contenir des centaines d'unités arithmétiques et logiques (ALU) fonctionnant en parallèle au sein de la même carte et partageant plusieurs niveaux de mémoire. Ces composants offrent aujourd'hui une puissance maximale de calcul de l'ordre du téraflop (10^{12} opérations en virgule flottante par seconde) pour quelques centaines de dollars, puissance équivalente à celle des superordinateurs de la fin des années 1990.

La programmation sur ces architectures est très spécifique et fait intervenir le modèle de parallélisme SIMD : une même fonction écrite en C est exécutée en parallèle sur de nombreux processeurs et effectuent chacune la même opération sur des valeurs scalaires différentes. La structure des données stockées en mémoire doit respecter certaines contraintes de localité pour atteindre une efficacité maximale (accès coalescent) (Ueng *et al.* 2008).

L'élaboration d'algorithmes efficaces sur GPU pour la simulation de réseaux de neurones impulsionnels est un projet de recherche à part entière. L'implémentation sur GPU du simulateur Brian est en cours.

2.7 Conclusion

La modélisation des réseaux de neurones biologiquement réalistes se fait à l'aide des réseaux de modèles impulsionnels dès lors que l'on souhaite prendre en compte la temporalité des potentiels d'action. Ces derniers sont représentés par des processus ponctuels, dont la stochasticité permet de rendre compte des observations du bruit neuronal. Les neurones en eux-mêmes sont représentés par des modèles impulsionnels, systèmes dynamiques hybrides particulièrement efficaces pour reproduire la réponse impulsionnelle de neurones biologiques à un courant synaptique donné. Leur analyse mathématique, et notamment le calcul de leur fonction de transfert, est cependant assez difficile. La simulation de ces modèles permet de compléter l'étude mathématique quand nécessaire. Nous utiliserons ces deux approches dans notre étude de la détection de coïncidences.

CHAPITRE

3

**Codage neuronal et
computation**

Résumé

La présence de bruit et de variabilité est observée depuis les premiers enregistrements de l'activité neuronale. Cela semble en contradiction avec la capacité du cerveau à traiter l'information de manière fiable et robuste. Ces observations expérimentales doivent ainsi être prises en compte dans les théories de codage et de computation neuronale, qui tentent d'expliquer comment les neurones représentent et traitent l'information. Une question importante est celle du rôle de la temporalité des potentiels d'action, et constitue le point de désaccord de deux points de vue différents sur le codage et la computation. Notre travail s'inscrit dans cette problématique que nous présentons donc dans ce chapitre.

Sommaire

3.1	Introduction	77
3.2	Notions fondamentales	77
3.2.1	Codage et computation	77
3.2.2	Notion de bruit neuronal	77
3.2.3	Sources du bruit	78
3.3	Irrégularité de la décharge neuronale	79
3.3.1	Irrégularité de la décharge corticale	79
3.3.2	Irrégularité de la décharge dans les structures non corticales	81
3.4	Fiabilité de la décharge neuronale	82
3.4.1	Fiabilité de la décharge corticale <i>in vivo</i>	82
3.4.2	Fiabilité de la décharge dans les structures non corticales	84
3.4.3	Fiabilité de la décharge neuronale <i>in vitro</i>	85
3.4.4	Résultats théoriques	86
3.5	Dynamique du potentiel de membrane <i>in vivo</i>	87
3.5.1	Les états de haute conductance	87
3.5.2	L'équilibre entre excitation et inhibition	88
3.6	Le codage neuronal	90
3.6.1	Qu'est-ce que le codage neuronal?	90
3.6.2	Bruit neuronal et codage	90
3.6.3	Différents codages	91
3.7	Théories fréquentielles et temporelles	93
3.7.1	Présentation des théories fréquentielles et temporelles	93
3.7.2	Un exemple de débat : intégrateur ou détecteur de coïncidences?	94
3.7.3	Un autre débat : le chaos implique-t-il un codage fréquentiel?	98
3.7.4	Les principaux arguments	99
3.8	Conclusion	102

3.1 Introduction

Nous abordons dans ce chapitre les notions au cœur de notre problématique sur la manière dont l'information est représentée et traitée dans le cerveau. Nous commencerons par définir les notions fondamentales de bruit, de codage et de computation (**section 3.2**). Puis nous présenterons les observations expérimentales de l'irrégularité (**section 3.3**) et de la variabilité (**section 3.4**) de l'activité neuronale. Nous verrons aussi quelques caractéristiques des fluctuations du potentiel de membrane (**section 3.5**). Nous aborderons ensuite les notions de codage et de computation (**section 3.6**). Nous terminerons par une discussion sur le débat entre théories fréquentielles et temporelles (**section 3.7**).

3.2 Notions fondamentales

3.2.1 Codage et computation

Comment le cerveau traite-t-il l'information sur le monde extérieur? Nous avons vu dans les chapitres précédents que l'information perceptive est traduite par des neurones sensitifs en trains de potentiels d'action. Ces derniers sont ensuite traités par des réseaux de neurones. Le fonctionnement individuel des neurones est aujourd'hui relativement bien compris, comme exposé dans le chapitre 2 sur la modélisation impulsionnelle. En revanche, la manière dont l'information perceptive est *représentée* en impulsions neuronales, et celle dont un réseau de neurones *traite* l'information neuronale, sont beaucoup moins bien comprises. La première question est celle du **codage neuronal**, tandis que la seconde est celle de la **computation neuronale**.

Ces deux questions sont étroitement liées et ont été largement étudiées depuis plusieurs décennies. Bien que plusieurs théories de codage et de computation existent, il est aujourd'hui encore difficile d'avoir des réponses claires à ces questions. D'abord, il y a les difficultés techniques et éthiques à mesurer précisément l'activité neuronale d'un organisme vivant. La complexité du cerveau, et notamment le grand nombre d'échelles spatiotemporelles impliquées, explique aussi ces difficultés expérimentales (en particulier, on sait mal relier l'activité neuronale macroscopique et microscopique). Un obstacle conceptuel important est aussi la difficulté à *poser* précisément les problèmes de codage et de computation. Les discussions rencontrées dans la littérature scientifique se font rarement en termes mathématiques, alors qu'un cadre formel permettrait de poser plus clairement les questions, les hypothèses, et d'obtenir des résultats rigoureux.

3.2.2 Notion de bruit neuronal

La notion de **bruit neuronal** est centrale dans l'étude du codage et de la computation. L'activité neuronale est en effet caractérisée par la présence de variabilité et d'aléatoire à tous les niveaux, comme nous le verrons en détail dans ce

chapitre. Les processus moléculaires, cellulaires, et physiques à l'œuvre dans le système nerveux sont tous sujets à des fluctuations aléatoires de plus ou moins grande importance. Cela a des conséquences majeures sur la manière dont le cerveau représente et traite l'information, car ce dernier doit le faire de manière robuste malgré le bruit. Les stratégies permettant l'élaboration de processus fiables dans un environnement aléatoire sont à la base des différentes théories de codage et de computation.

La terminologie précise sur les différentes formes du bruit neuronal peut varier selon les auteurs, aussi précisons-nous ici le vocabulaire choisi dans cette thèse. Nous utiliserons le terme de **variabilité** de manière générale, pour exprimer le fait qu'une quantité varie au cours de plusieurs réalisations d'une même expérience, à travers plusieurs neurones à un instant donné, ou pour un neurone donné au cours du temps. Nous réserverons le terme d'**irrégularité** pour caractériser la variabilité au cours du temps d'une quantité associée à un neurone donné. Enfin, nous utiliserons le terme de **fiabilité** lors de la présence d'une faible variabilité à travers différentes réalisations ou différentes conditions.

3.2.3 Sources du bruit

D'où vient le bruit neuronal ? On distingue deux sources différentes. D'abord, lorsque l'on parle de variabilité inter-essais (ou variabilité de la réponse évoquée), une certaine part de la variabilité peut provenir du bruit dû au réseau. Autrement dit, ce qui nous apparaît comme du bruit peut refléter la variabilité de l'état du cortex entre les différents essais (Arieli *et al.* 1996). Il ne s'agit donc pas réellement de bruit, dans le sens où ces fluctuations ne sont pas forcément aléatoires mais peuvent simplement refléter un contexte cognitif ou comportemental différent. Ainsi, selon Deweese et Zador (2004) :

(...) much of the trial-to-trial variability can be attributed to population activity, raising the possibility that what is noise from the experimenter's perspective need not be noise from the perspective of the animal.

Le terme de bruit est donc à réserver, selon nous, aux processus réellement aléatoires à l'œuvre dans le système nerveux. Faisal et ses collègues recensent les sources suivantes (Faisal *et al.* 2008). D'abord, le *bruit sensoriel* : les mécanismes physiques responsables de la perception contiennent une part de variabilité de par leur nature thermodynamique ou quantique (donc fondamentalement stochastique). Ensuite, le *bruit cellulaire* provient de la stochasticité des mécanismes biophysiques comme la production et la dégradation des protéines, ou l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques (qui dépendent d'un changement de conformation de protéines) (White *et al.* 2000). Le bruit des canaux ioniques est suffisamment important pour avoir un impact sur la génération du potentiel d'action (Jacobson *et al.* 2005) et sur sa propagation (Faisal et Laughlin 2007). Le bruit synaptique provient du caractère aléatoire des nombreux processus impliqués dans la transmission synaptique : la variabilité dans le nombre de neurotransmet-

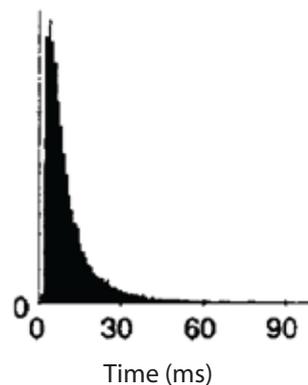


Figure 3.1 – Distribution des intervalles inter-impulsionnels dans un neurone du cortex moteur du singe (Softky et Koch 1993).

teurs d'une vésicule (Sulzer et Edwards 2000), la fusion des vésicules synaptiques, la diffusion et le liage des neurotransmetteurs (Franks *et al.* 2003).

3.3 Irrégularité de la décharge neuronale

Nous passons en revue dans cette section quelques résultats expérimentaux sur l'irrégularité de la décharge neuronale.

3.3.1 Irrégularité de la décharge corticale

L'irrégularité de la décharge corticale *in vivo*, spontanée ou évoquée, a été largement étudiée. Cette irrégularité se mesure typiquement à l'aide de la distribution des intervalles inter-impulsionnels (ISI, voir figure 3.1), du coefficient de variation ou du facteur de Fano (voir section 2.3). Une parfaite régularité, correspondant à un train de potentiels d'action périodique, se traduit par une distribution ISI réduite à une masse de Dirac, un coefficient de variation et un facteur de Fano de 0. À l'autre extrême se trouve le processus de Poisson, processus irrégulier "canonique", avec une distribution ISI exponentielle, et un coefficient de variation et un facteur de Fano de 1. D'autres métriques plus précises ont aussi été utilisées plus récemment (Holt *et al.* 1996, Davies *et al.* 2006, Shinomoto *et al.* 2003, Miura *et al.* 2006). Elles permettent notamment une plus grande indépendance de l'estimation de l'irrégularité par rapport à la fréquence de décharge.

De nombreuses études ont montré que la décharge d'un neurone du cortex visuel primaire est irrégulière (Rieke *et al.* 1999, Softky et Koch 1993). L'irrégularité de la décharge corticale est ainsi reflétée par une distribution ISI proche d'une exponentielle, et un coefficient de variation de l'ordre de 1 (Dean 1981, Oram *et al.* 1999, Tolhurst *et al.* 1981). Dans l'aire visuelle supérieure MT (*middle temporal area*, ou V5), spécialisée dans le traitement de l'information visuelle sur le mouvement, l'irrégularité de la décharge chez le macaque est caractérisée par un facteur de Fano compris entre 1 et 2 (Buracas *et al.* 1998).

No.	Cortical area	Functional category	No. of neurons	LvR		sp/s	
				Mean	SD	mean	SD
1	M1	Primary motor	26	0.51	0.34	23.2	13.9
2	SMA	Higher-order motor	83	0.57	0.34	20.4	11.0
3	PMd	Higher-order motor	188	0.69	0.43	20.5	12.5
4	SEF	Higher-order motor	100	0.69	0.32	15.2	6.2
5	PMv	Higher-order motor	30	0.70	0.36	26.6	18.4
6	CMAr	Higher-order motor	27	0.79	0.30	16.1	8.6
7	FEF	Higher-order motor	45	0.83	0.25	19.7	7.8
8	PreSMA	Higher-order motor	119	0.86	0.35	14.9	9.0
9	SMA	Higher-order motor	27	0.88	0.35	20.0	12.7
10	TE	Visual	102	0.88	0.30	13.8	11.6
11	MST	Visual	76	0.96	0.40	17.9	8.6
12	TE	Visual	62	0.97	0.29	13.0	11.6
13	V1	Visual	35	1.01	0.30	29.3	12.2
14	MST	Visual	94	1.14	0.37	17.7	9.0
15	V4	Visual	29	1.15	0.32	16.3	10.6
16	PF	Prefrontal	21	1.19	0.22	28.8	12.9
17	PF	Prefrontal	36	1.26	0.24	14.0	6.1
18	CIP	Visual	150	1.28	0.44	16.7	7.7
19	MT	Visual	57	1.39	0.33	27.7	15.4

Figure 3.2 – Mesures de l’irrégularité de la décharge dans différentes aires corticales (Shinomoto *et al.* 2009).

Il a ainsi longtemps été admis que la décharge corticale était toujours irrégulière, proche d’un processus de Poisson. Cependant, des études plus récentes ont montré que, si la décharge corticale était bien irrégulière dans le cortex visuel primaire, ce n’était pas forcément le cas dans d’autres aires corticales. Ainsi, la décharge corticale d’un neurone du cortex auditif en réponse à un ton pur est plutôt binaire que Poisson (DeWeese *et al.* 2003). Dans les aires pariétales, et notamment le cortex moteur, certains neurones ont une décharge plus régulière, avec un facteur de Fano nettement inférieur à 1 (Lee *et al.* 1998, Maimon et Assad 2009, Gur *et al.* 1997).

Plus récemment, Shinomoto et ses collègues ont examiné en détail l’irrégularité de la décharge corticale dans différentes aires corticales (Shinomoto *et al.* 2009). Ils ont constaté des variations importantes de l’irrégularité parmi les différentes régions du cortex, en utilisant notamment une mesure précise de la variation locale de la décharge (L_v) (Shinomoto *et al.* 2003). La décharge corticale est ainsi irrégulière dans les aires visuelles, mais plus régulière dans les aires motrices (voir figure 3.2). Les neurones des régions préfrontales ont tendance à présenter des successions très rapides de potentiels d’action (*bursts*). Les auteurs proposent que ces différences statistiques reflètent des différences computationnelles entre les aires corticales : les aires motrices utiliseraient plutôt un code fréquentiel, la décharge des neurones étant principalement caractérisée par leur fréquence de décharge, tandis que les aires préfrontales et visuelles supérieures auraient tendance à utiliser un code plutôt temporel basé sur les corrélations entre neurones. Mais cette interprétation reste encore relativement spéculative à ce stade.

Mentionnons aussi une étude sur l’irrégularité de la décharge corticale en ré-

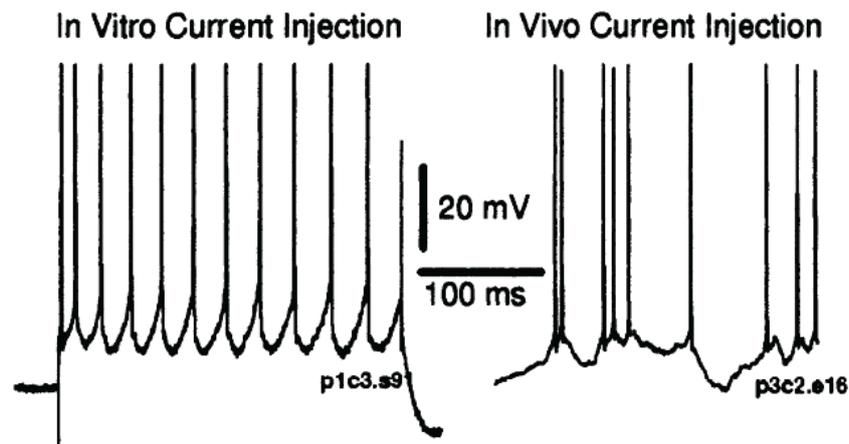


Figure 3.3 – Réponse d'un neurone à un courant constant *in vitro* et *in vivo* (Holt *et al.* 1996).

ponse à un courant constant. Lorsqu'un courant constant est injecté dans un neurone *in vitro*, la réponse de ce dernier est régulière (Connors et Gutnick 1990). Ce n'est cependant pas le cas *in vivo* (Holt *et al.* 1996). La figure 3.3 montre ainsi la réponse d'un neurone cortical (cortex visuel primaire du chat) à un courant constant *in vitro* et *in vivo*. L'irrégularité de la décharge dans ce dernier cas provient des fluctuations synaptiques présentes *in vivo* qui sont responsables d'une activité spontanée.

3.3.2 Irrégularité de la décharge dans les structures non corticales

L'irrégularité de la décharge est en général plus faible dans des structures non corticales comme la rétine (Kara *et al.* 2000), avec un facteur de Fano inférieur à 1 (de l'ordre de 0.8) chez le lapin et la salamandre (Berry *et al.* 1997), ainsi que chez le chat anesthésié (Levine *et al.* 1992 1996, Reich *et al.* 1997). Les résultats sur l'irrégularité de la décharge dans le corps genouillé latéral sont plus contrastés, avec certaines études rapportant une grande variabilité chez le chat anesthésié (Hartveit et Heggelund 1994, Levine *et al.* 1996) et le primate éveillé (Oram *et al.* 1999), tandis que la variabilité est plus faible dans d'autres études chez le chat anesthésié (Reinagel et Reid 2000, Kara *et al.* 2000) et le singe éveillé (Gur *et al.* 1997). De plus, l'irrégularité est d'autant plus importante que la structure est profonde dans le système nerveux. Ainsi, l'irrégularité de la décharge augmente lorsque l'on part de la rétine vers le corps genouillé latéral puis le cortex visuel primaire (Kara *et al.* 2000) (voir figure 3.4).

Les différences sur l'irrégularité de la décharge dans le LGN proviennent probablement des différences de protocole expérimental. Ainsi, les études rapportant une faible irrégularité utilisent des stimuli visuels s'étendant bien au-delà des champs récepteurs des cellules, tandis que celles rapportant une irrégularité plus importante utilisent des stimuli placés juste au centre des champs récepteurs (Kara

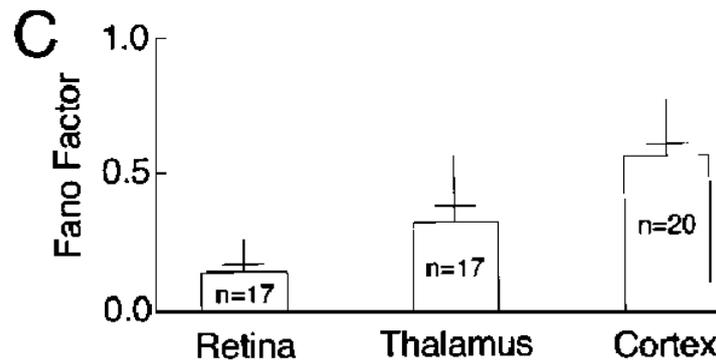


Figure 3.4 – Le facteur de Fano dans la rétine, le corps genouillé latéral, et le cortex visuel primaire chez le chat anesthésié (Kara *et al.* 2000).

et al. 2000).

Notons aussi une observation courante que le facteur de Fano augmente avec la longueur de la fenêtre de temps utilisée, par exemple dans la rétine et le corps genouillé latéral (Teich *et al.* 1997), le tronc cérébral (Teich 1989, Lewis *et al.* 2001), ou le cortex (Baddeley *et al.* 1997, Dayan *et al.* 2001), souvent suivant une loi de puissance. Cette propriété serait le signe d’une activité chaotique, caractérisée par des processus fractals satisfaisant à la propriété d’autosimilarité, ainsi que des corrélations lentes à travers les échelles temporelles (Teich 1992, Lewis *et al.* 2001).

3.4 Fiabilité de la décharge neuronale

3.4.1 Fiabilité de la décharge corticale *in vivo*

Comment le cerveau représente-t-il l’information sur le monde extérieur ? Les premières études ont tenté de répondre à une question plus spécifique : comment un *neurone* donné représente-t-il l’information sur un stimulus précis (Barlow 1972) ? Le protocole expérimental consiste alors à envoyer un stimulus physique (visuel, auditif, tactile, etc.) à un animal, ou à lui faire exécuter une action, et à enregistrer simultanément l’activité d’un neurone (train de potentiels d’action) dans une zone du cerveau supposée être impliquée dans la tâche en question. On parle de **réponse évoquée**, à distinguer d’une **réponse spontanée** obtenue de manière “stationnaire” sans soumettre l’animal à un stimulus particulier.

Ce protocole est souvent réalisé sur différents neurones, et avec plusieurs essais pour chaque neurone et chaque stimulus. Il a alors été découvert dans le cortex visuel une grande *variabilité* inter-essais dans les temps d’émission des trains de potentiels d’action (Rieke *et al.* 1999, Shadlen et Newsome 1998, Softky et Koch 1993, Azouz et Gray 1999, Vogels *et al.* 1989, Britten *et al.* 1993, Gur *et al.* 1997). La figure 3.5 illustre la variabilité de la réponse d’un neurone de V1 à un même stimulus visuel (Shadlen et Newsome 1994). La variabilité inter-essais est aussi importante dans l’aire visuelle supérieure MT chez le macaque (Buracas *et al.* 1998),

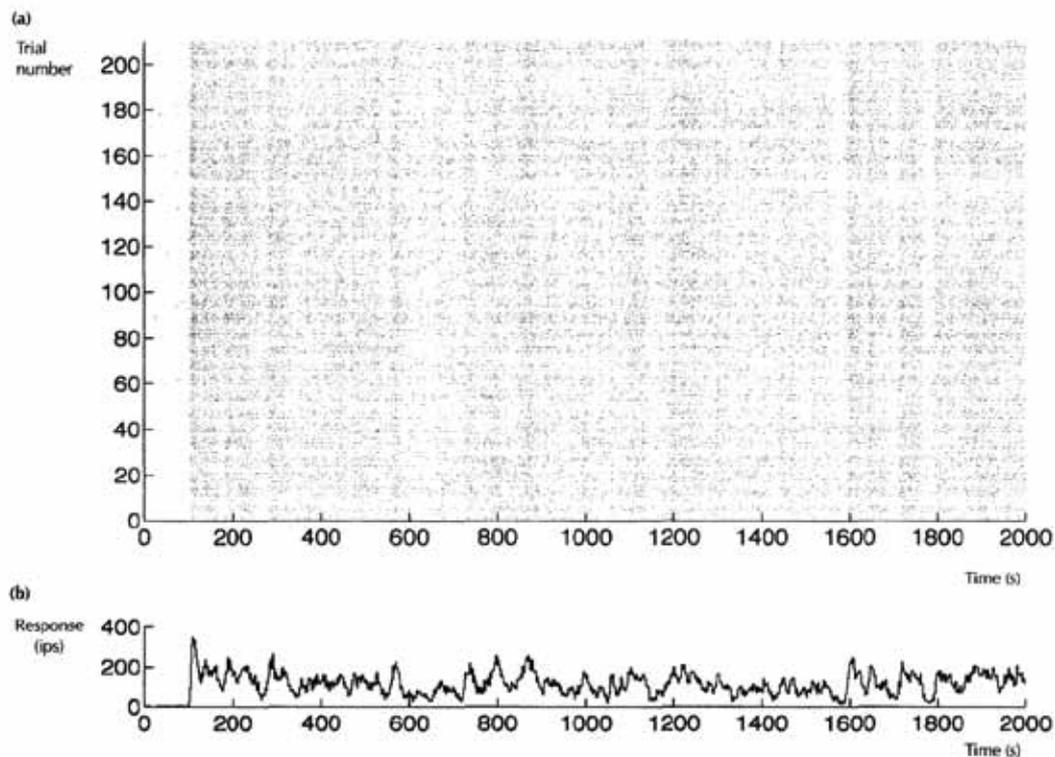


Figure 3.5 – Variabilité de la réponse corticale dans le cortex visuel primaire du singe (Shadlen et Newsome 1994). **a.** *Raster plot* de la réponse d'un neurone à 210 présentations d'un stimulus visuel identique (des points aléatoires). **b.** Fréquence de décharge instantanée du neurone en réponse au stimulus.

bien que les neurones puissent encoder de manière très précise l'information temporelle rapide contenue dans le stimulus. Dans ce cas, le codage de l'information se fait à l'aide d'une fréquence de décharge variant sur une échelle temporelle courte. Une telle variabilité a aussi été observée dans le cortex moteur (Lee *et al.* 1998, Scott et Kalaska 1997).

D'autres études ont au contraire fait état d'une variabilité inter-essais plus faible, notamment dans le cortex auditif (DeWeese *et al.* 2003, Deweese et Zador 2004) ou visuel (Haider *et al.* 2010).

Certaines études ont tenté d'établir un lien entre la variabilité inter-essais et le comportement. Ainsi, chez le macaque lors d'une tâche motrice avec délai, la variabilité inter-essais dans le cortex prémoteur diminue considérablement durant ce délai, lorsque l'animal prépare son mouvement (Churchland *et al.* 2006). De plus, le temps de réaction est positivement corrélé avec la variabilité inter-essais, suggérant une structure temporelle dans la variabilité lors d'une tâche motrice. Plus généralement, les liens entre le stimulus et la variabilité inter-essais ont été systématiquement étudiés dans plusieurs aires corticales (dont des aires visuelles et motrices) chez le macaque (Churchland *et al.* 2010). Dans les 14 études relevées par ce travail, la variabilité diminue au début du stimulus dans tous les cas (voir figure 3.6). Cette diminution de la variabilité est peut-être reliée à l'attention ou à d'autres processus cognitifs. Deco et Hugues (2012) présentent des mécanismes

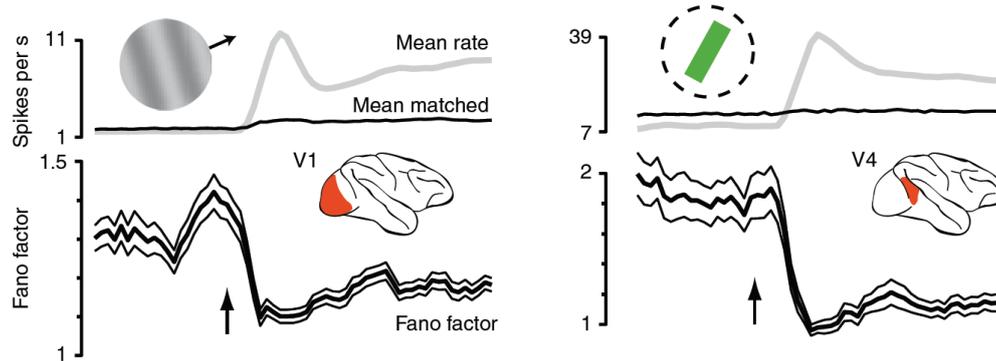


Figure 3.6 – Variabilité inter-essais de la réponse corticale en réponse à un stimulus chez le macaque (Churchland *et al.* 2010).

théoriques, à l'œuvre dans des réseaux de neurones, qui expliquent une baisse de la variabilité consécutive au stimulus ou à l'attention.

3.4.2 Fiabilité de la décharge dans les structures non corticales

La fiabilité de la décharge a beaucoup été étudiée dans le système visuel, que ce soit dans les structures primaires comme la rétine ou le thalamus (corps genouillé latéral), ou dans le cortex (aires visuelles primaires et de niveau supérieur) (Kara *et al.* 2000). La fiabilité est importante dans la rétine *in vitro* chez la salamandre ou le lapin (Berry *et al.* 1997) ainsi que chez le chat anesthésié (Levine *et al.* 1992, Reich *et al.* 1997). Des résultats contradictoires ont été obtenus pour la fiabilité dans le corps genouillé latéral (figure 3.7). Certaines études ont fait état d'une variabilité inter-essais importante chez le chat anesthésié (Levine *et al.* 1996, Hartveit et Heggelund 1994) ou chez le primate éveillé (Oram *et al.* 1999), tandis que d'autres (Reinagel et Reid 2000, Gur *et al.* 1997) ont trouvé une variabilité faible chez les mêmes espèces. Cependant, dans des conditions identiques, la variabilité tend à augmenter le long des différents relais du système visuel (Kara *et al.* 2000).

Les résultats expérimentaux sur la fiabilité neuronale *in vivo* sont donc globalement contrastés. Cela est probablement dû au fait que la fiabilité est une propriété très dépendante du protocole expérimental précis, de l'espèce étudiée, des conditions de l'expérience, etc. Il peut en effet y avoir de nombreuses sources de variabilité inter-essais inconnues et non contrôlables. Il a par exemple été montré que la variabilité inter-essais observées dans V1 était en partie due aux mouvements des yeux (indépendants du stimulus) (Gur *et al.* 1997).

En conclusion, il faut retenir deux choses sur la fiabilité neuronale *in vivo* : d'abord, la fiabilité est importante dans les zones les moins profondes du système nerveux, en réponse à des stimuli dynamiques uniquement (non constants et non fixes). Ensuite, la fiabilité diminue régulièrement dans les zones plus profondes du cerveau, car les sources de variabilité et les connexions récurrentes sont alors

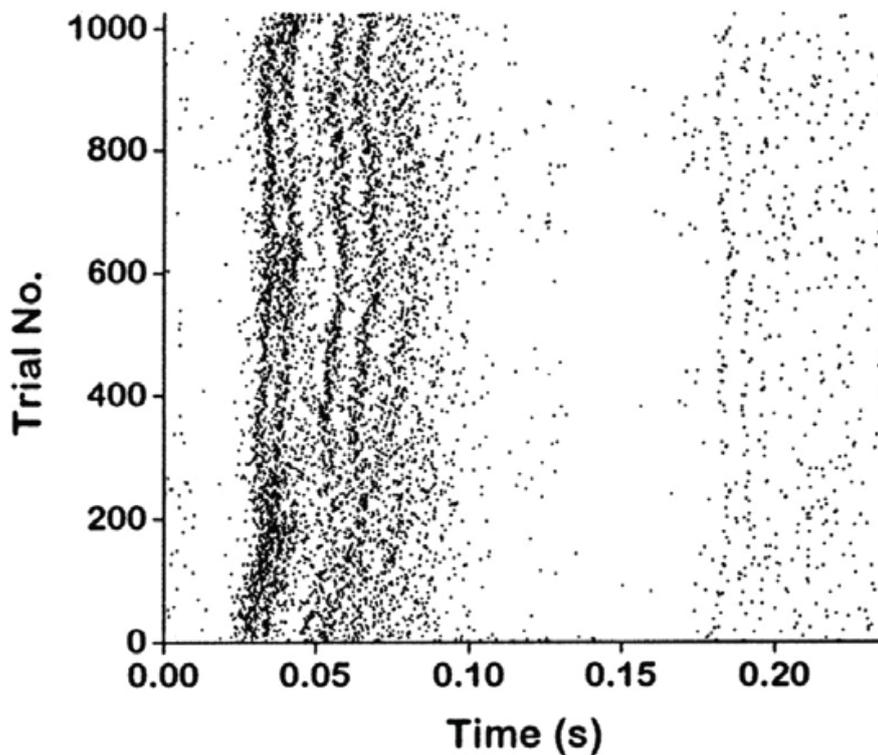


Figure 3.7 – Fiabilité neuronale dans le corps genouillé latéral (Reich *et al.* 1997).

plus importantes. Ces résultats sont à mettre en perspective avec les études de la fiabilité neuronale *in vitro* détaillées dans le paragraphe suivant.

3.4.3 Fiabilité de la décharge neuronale *in vitro*

Quelle est la fiabilité d'un neurone cortical en réponse à un courant postsynaptique donné? Pour tenter de répondre à cette question, Mainen et Sejnowski ont étudié *in vitro* la fiabilité d'un neurone cortical du rat en réponse à divers courants injectés (Mainen et Sejnowski 1995). Ils ont constaté qu'en réponse à un courant constant, le neurone décharge régulièrement (avec un coefficient de variation de l'ordre de 0.1) mais de manière non fiable. Cela signifie que les temps précis d'émission des potentiels d'action varient d'un essai à l'autre (voir figure 3.8). L'imprécision de la décharge, faible au début de la stimulation, semble s'accumuler au cours du temps.

Au contraire, en réponse à un courant fluctuant ressemblant au courant postsynaptique observé dans le cortex *in vivo*, le neurone décharge de manière particulièrement fiable. Les potentiels d'action ont lieu la plupart du temps aux mêmes instants, avec une précision temporelle élevée, de l'ordre de la milliseconde. Une analyse par corrélation inverse (*spike-triggered average*) montre qu'un potentiel d'action est généré lorsque le courant présente une hyperpolarisation suivie d'une dépolarisation rapide.

Cette étude démontre la capacité des neurones à encoder de manière fiable un courant en une séquence précise de potentiels d'action. Cette observation expé-

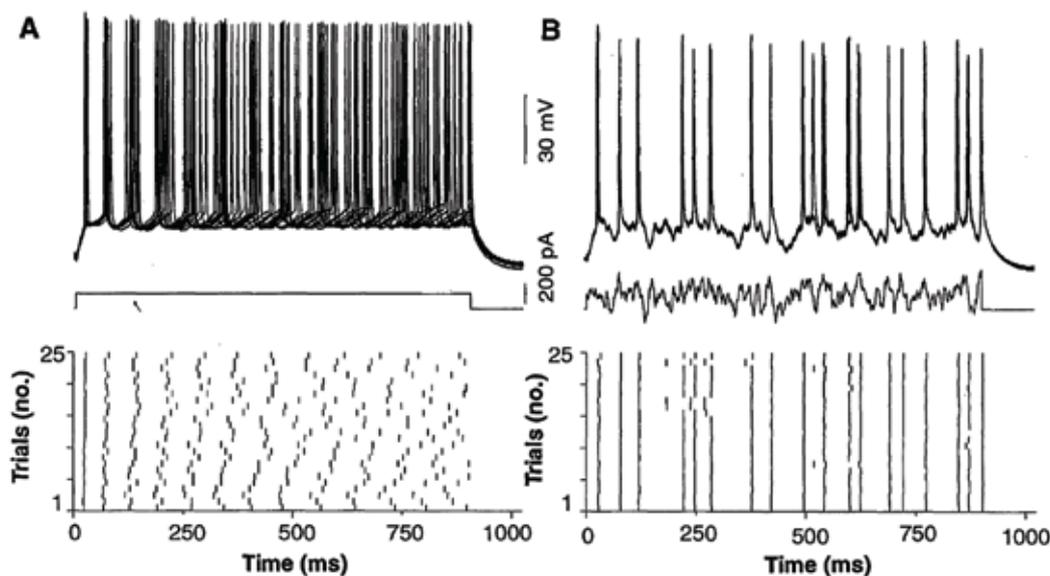


Figure 3.8 – Fiabilité neuronale *in vitro* d'un neurone cortical en réponse à un courant constant ou fluctuant (Mainen et Sejnowski 1995).

rimentale a une grande importance pour la modélisation impulsionnelle, car elle justifie l'utilisation de modèles *déterministes* et non stochastiques pour la génération du potentiel d'action en réponse à un courant postsynaptique. De plus, elle démontre que la génération du potentiel d'action est structurellement stable, c'est-à-dire qu'une petite perturbation sur le temps d'un potentiel d'action ne compromet pas la reproductibilité du temps des impulsions futures.

Des études ultérieures ont confirmé ce résultat, que ce soit dans les neurones du cortex visuel primaire (Nowak *et al.* 1997), dans les motoneurones (Hunter *et al.* 1998), les interneurones spinaux (Beierholm *et al.* 2001) ou corticaux (Fellous *et al.* 2001).

3.4.4 Résultats théoriques

La fiabilité des neurones a beaucoup été étudiée expérimentalement. Qu'en est-il des modèles impulsionnels ? Plus précisément, la question consiste à savoir si la réponse d'un modèle impulsionnel à un courant injecté donné est fiable, c'est-à-dire robuste à un faible bruit éventuel, ainsi qu'à la condition initiale. Cette question est importante pour la problématique du codage neuronal, car la fiabilité des modèles est une condition nécessaire à la possibilité d'un code temporel. Un tel code nécessite en effet qu'un neurone puisse émettre un potentiel d'action de manière précise et fiable à un courant donné, malgré le bruit synaptique et indépendamment de la condition initiale.

Brette et Guigon (2003) ont démontré qu'un modèle impulsionnel $\dot{V} = f(V, t)$ en réponse à un courant *apériodique* est fiable dans le régime sous le seuil si l'une des deux conditions suivantes est vérifiée :

1. $\frac{\partial f}{\partial V} < 0$: cela signifie que le modèle est à fuite,

2. $\forall t, f(V_r, t) > 0$: cela signifie que les trajectoires ne peuvent pas se trouver sous la valeur de réinitialisation.

En pratique, le modèle intègre-et-tire à fuite (mais pas l'intégrateur parfait) ainsi que certains modèles intègre-et-tire non linéaires sont fiables. Ce résultat constitue une prémisse essentielle à l'existence d'une computation temporelle basée sur des modèles impulsionnels de neurones.

3.5 Dynamique du potentiel de membrane *in vivo*

Nous avons passé en revue dans les sections précédentes les caractéristiques statistiques de la décharge neuronale *in vivo*, dans le cortex ou dans d'autres structures cérébrales. Les observations expérimentales étaient alors basées sur des enregistrements extracellulaires, suffisants lorsqu'il s'agit d'étudier les trains de potentiels d'action. Cependant, pour mieux comprendre l'origine et la fonction de ces propriétés statistiques, il est nécessaire d'avoir accès à la dynamique du potentiel de membrane des neurones. Cela permet par exemple de comprendre l'origine de l'irrégularité de la décharge, ou l'intégration synaptique de trains de potentiels d'action irréguliers. Ces mécanismes sont fondamentaux pour la compréhension du codage et de la computation neuronales. Il est donc nécessaire pour cela de réaliser des enregistrements intracellulaires *in vivo*, plus délicats à effectuer expérimentalement que les enregistrements extracellulaires. De tels enregistrements ont pu être réalisés au cours des dernières décennies, nous en présentons ici quelques résultats importants.

3.5.1 Les états de haute conductance

Pour des raisons expérimentales, la plupart des enregistrements intracellulaires *in vivo* sont obtenus sous anesthésie (barbituriques ou xylazine kétamine) (Destexhe *et al.* 2003). L'anesthésie a cependant un impact majeur sur l'activité néocorticale : l'EEG présente en effet des ondes lentes de grande amplitude (état "synchronisé"), similaires à celles observées durant le sommeil profond (*slow wave sleep*). Dans un état éveillé (non anesthésié), l'EEG est au contraire caractérisé par des oscillations rapides de faible amplitude (état "désynchronisé").

Durant l'anesthésie ou le sommeil, l'activité néocorticale est caractérisée par une succession d'états actifs et non actifs, ou *UP* et *DOWN*, durant chacun quelques centaines de millisecondes (voir figure 3.9). L'EEG durant l'état *UP* est similaire à celui observé chez le sujet éveillé, de même que les propriétés d'un neurone individuel. Cet état est caractérisé par une décharge spontanée, une résistance de membrane plus faible, une dépolarisation de potentiel de membrane (en moyenne de l'ordre de -65 mV) et des fluctuations importantes du potentiel de membrane (de l'ordre de $2 - 6$ mV). C'est l'**état de haute conductance** (Destexhe *et al.* 2003). Cet état est principalement dû à l'activité du réseau environnant, responsable d'un bombardement synaptique intense lors de l'éveil ou d'un

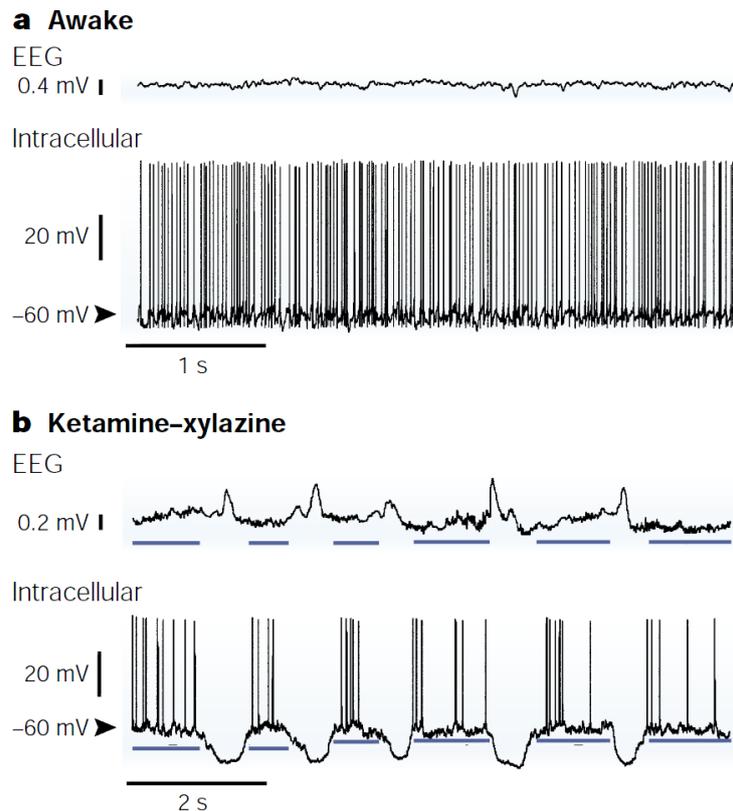


Figure 3.9 – État de haute conductance (Destexhe *et al.* 2003). EEG et enregistrement intracellulaire lors de l'éveil (haut) ou lors de l'anesthésie sous xylazine kétamine (bas). On observe les états UP et DOWN lors de l'anesthésie.

état *UP* (Paré *et al.* 1998, Destexhe et Paré 1999).

Quelles sont les conséquences computationnelles de l'état de haute conductance? Destexhe *et al.* (2003) en recense plusieurs. D'abord, le fait que le niveau des fluctuations soit important comparé à la distance moyenne du potentiel de membrane au seuil fait que la computation neuronale *in vivo* est stochastique, tandis qu'elle est déterministe *in vitro*. La réponse à un événement synaptique est en effet modulée par les fluctuations du bruit de fond. Ensuite, la faible résistance de la membrane entraîne une constante de temps membranaire plus faible, de l'ordre de quelques millisecondes. Cela a pour conséquence une meilleure résolution temporelle de la réponse du neurone à ses entrées (Bernander *et al.* 1991), et une plus grande sensibilité aux corrélations présynaptiques (détection de coïncidences) (Rudolph et Destexhe 2001). Ces propriétés ont une certaine importance pour le type de codage de l'information utilisé dans le néocortex, comme nous le verrons plus loin.

3.5.2 L'équilibre entre excitation et inhibition

Durant un état UP, le potentiel de membrane fluctue autour d'une valeur moyenne proche de -65 mV, avec un écart-type de $2 - 6$ mV et un seuil à environ

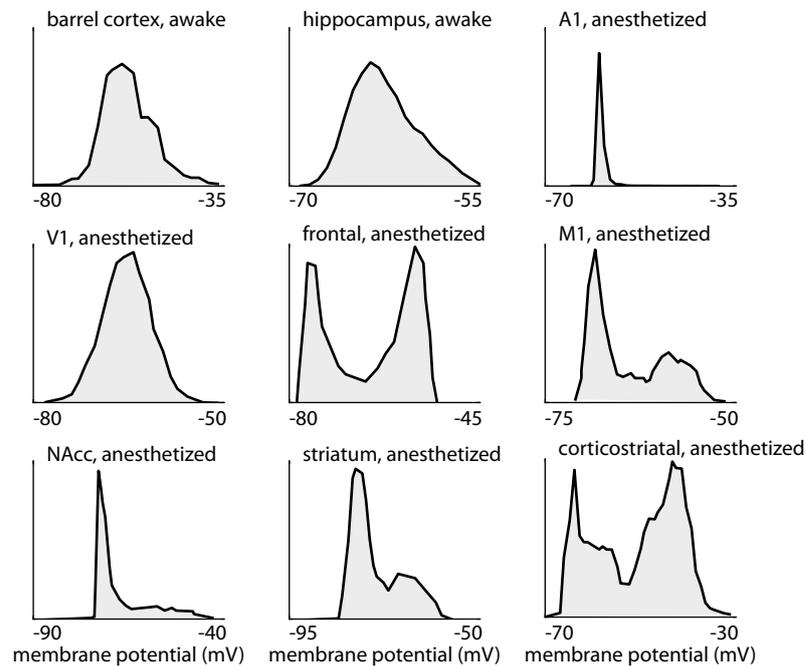


Figure 3.10 – Distribution du potentiel de membrane dans différentes régions cérébrales (Rossant *et al.* 2011c).

–55 mV. La distribution du potentiel de membrane est typiquement gaussienne (voir figure 3.10) avec une moyenne largement sous le seuil. Lorsque la distribution est bimodale, cela reflète la présence d'états UP et DOWN. Dans ce cas, l'état UP est caractérisé par une distribution gaussienne (Constantinople et Bruno 2011).

Ainsi, dans un état de haute conductance, le potentiel de membrane se situe à environ 10 mV du seuil. Autrement dit, le courant postsynaptique total dû au bruit de fond synaptique est équilibré, dans le sens où le courant inhibiteur annule pratiquement le courant exciteur. En moyenne, le potentiel de membrane se trouve donc assez loin du seuil. Le neurone ne décharge alors que lors de fluctuations aléatoires suffisamment importantes pour atteindre le seuil (Gerstein et Mandelbrot 1964, Calvin et Stevens 1968), le potentiel de membrane évoluant aléatoirement au gré des potentiels postsynaptiques excitateurs ou inhibiteurs. Ce modèle explique ainsi l'irrégularité de la décharge corticale (Shadlen et Newsome 1998). L'hypothèse inverse d'un état non équilibré, selon laquelle le courant postsynaptique moyen dépolarise suffisamment le neurone pour amener le potentiel de membrane au delà du seuil, conduit à une décharge régulière. Ce point est central dans le débat sur le codage fréquentiel ou temporel, comme nous le verrons dans la section 3.7.

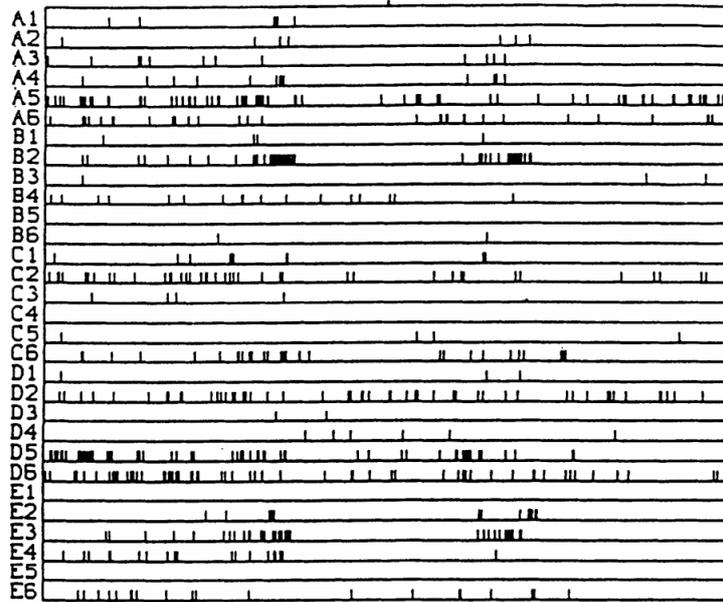


Figure 3.11 – Raster plot de 30 neurones du cortex visuel primaire du singe (Kruger et Aiple 1988).

3.6 Le codage neuronal

3.6.1 Qu'est-ce que le codage neuronal ?

Comment l'information sensorielle, motrice ou cognitive est-elle traduite en impulsions électriques dans le cerveau ? Comment peut-on retrouver cette information à partir de l'observation de la structure spatiotemporelle de ces signaux ? La figure 3.11 illustre l'activité simultanée de 30 neurones dans le cortex visuel du singe. Peut-on, en tant qu'observateur extérieur, retrouver l'information visuelle à partir de ce code neuronal ? Cette question est légitime, car il est certain que la totalité de l'information perceptive que l'animal a de l'image est contenue dans son activité cérébrale. Bien qu'étant l'une des questions fondamentales des neurosciences, ce problème du codage neuronal reste encore largement ouvert.

3.6.2 Bruit neuronal et codage

Nous avons vu dans ce qui précède que l'activité neuronale est caractérisée par une forte irrégularité à tous les niveaux, notamment dans le cortex. La décharge corticale présente ainsi une forte variabilité intrinsèque ou inter-essais, tandis que le potentiel de membrane sous le seuil est lui aussi soumis à des fluctuations aléatoires importantes. Comment le cerveau peut-il représenter et traiter l'information de manière fiable et robuste en présence d'une telle irrégularité ? Cette question est centrale dans toutes les discussions sur la nature du code neuronal, aussi les théories de codage et de computation doivent nécessairement prendre en compte ce bruit neuronal.

Le point de vue classique est de considérer que la variabilité est le reflet d'un

bruit neuronal dans le cortex (Shadlen et Newsome 1994 1998). La réponse d'un neurone cortical est alors vue comme la superposition d'un signal (déterministe, reflétant l'information sur le stimulus) et d'un bruit (aléatoire) qui n'apporte aucune information sur le stimulus (Britten *et al.* 1992, Shadlen *et al.* 1996). Pour retrouver expérimentalement le signal, il faut alors annuler le bruit en effectuant une moyenne sur plusieurs essais. Le cortex pourrait surmonter le problème du bruit en utilisant une population de neurones plutôt qu'un seul neurone (Vogels et Orban 1990, Lee *et al.* 1998).

Cette stratégie ne fonctionne que sous l'hypothèse implicite d'*indépendance* du bruit entre les neurones (Lampl *et al.* 1999). Mathématiquement, cela revient à considérer que la décharge d'un neurone cortical en réponse à un stimulus est un processus de Poisson inhomogène, la fréquence de décharge étant le signal. Différents neurones déchargeraient donc selon des processus de Poisson indépendants mais avec la même fréquence de décharge. Cela constitue précisément la *théorie fréquentielle* du codage neuronal. Nous discuterons de cette théorie plus en détail dans la section suivante.

3.6.3 Différents codages

De nombreuses théories pour le codage neuronal ont été élaborées. Nous nous intéresserons surtout à la manière dont une population de neurones encode une information (*population coding*) plutôt que celle dont un neurone unique encode ses entrées (cela ressort plutôt du chapitre 2). Du point de vue de l'expérimentateur, on parle plutôt de décodage que d'encodage, ce qui consiste à retrouver l'information à partir de l'activité neuronale.

Vecteur de population

Le **vecteur de population** est une méthode simple permettant de décoder une information motrice à partir de l'activité globale d'une assemblée de neurones. Dans une étude classique (Georgopoulos *et al.* 1986), un singe devait diriger son bras dans une direction déterminée. L'activité de nombreux neurones a permis de reconstruire la direction du mouvement. Pour cela, à chaque neurone k est d'abord associé un vecteur préféré \mathbf{X}_k (qui représente la direction pour laquelle le neurone répond le plus). Ensuite, on considère une moyenne des vecteurs pondérée par les fréquences de décharge, de la forme :

$$\mathbf{X} = \sum_k r_k \mathbf{X}_k$$

où r_k est la fréquence moyenne de décharge du neurone k . Ce vecteur de population est ainsi défini par l'activité globale de la population, et donne une estimation de la direction du mouvement. C'est un exemple de codage d'une information spatiale par une assemblée de neurones. Cette méthode a été utilisée dans d'autres études, par exemple sur l'encodage de l'information spatiale par les cellules de lieu dans l'hippocampe (Wilson et McNaughton 1993, Leutgeb *et al.* 2004), par les cellules

du cortex préfrontal lors des saccades oculaires (Takeda et Funahashi 2004), ou sur l'encodage de la courbure de la sangsue (Lewis et Kristan 1998).

Le vecteur de population est une méthode de codage fréquentiel, car il s'agit d'une quantité basée uniquement sur la fréquence moyenne de décharge.

Codage probabiliste

Il existe aussi des approches probabilistes, selon lesquelles les neurones encodent une distribution de probabilité sur le stimulus. Le décodage peut alors se faire dans un cadre bayésien (Zemel *et al.* 1998, Pouget *et al.* 2000 2003). Des questions théoriques d'optimalité peuvent alors s'exprimer dans ce cadre, comme par exemple la recherche de limites sur la précision d'un tel codage probabiliste (Abbott et Dayan 1999, Ma *et al.* 2006).

Codage par rang

Un défaut des théories de codage fréquentiel est qu'elles nécessitent parfois d'effectuer une moyenne temporelle, nécessitant de traiter une longue période d'activité (de plusieurs centaines de millisecondes), alors que le système nerveux est rapide et peut réagir dans certains cas (comme pour la reconnaissance d'images, par exemple) en quelques dizaines de millisecondes seulement (Rolls *et al.* 1994, Rousset *et al.* 2003). Le **codage par ordre** est basé sur des potentiels d'action individuels et permet de coder l'information très rapidement. Le principe est que l'information est codée par le premier potentiel d'action émis par chaque neurone (voir figure 3.12). L'ordre d'émission des potentiels d'action est alors porteur de l'information (Thorpe *et al.* 1996 2001).

Codage de phase

On peut aussi considérer un codage temporel en présence d'oscillations neuronales (voir chapitre 4), on parle alors de **codage de phase**. L'information est encodée par la phase des potentiels d'action par rapport aux oscillations. Le codage de phase est surtout considéré dans l'hippocampe (O'Keefe et Recce 1993). La **précession de phase** concerne l'avance de phase dans les cellules de lieu et constitue un exemple où la phase est reliée au codage de l'information spatiale (Skaggs *et al.* 1996, Tsodyks *et al.* 1996).

Codage de corrélation

Il est aussi possible de considérer un code où les corrélations et les phénomènes de synchronisation entre cellules sont porteurs d'information. Nous détaillerons ce point dans le chapitre suivant.

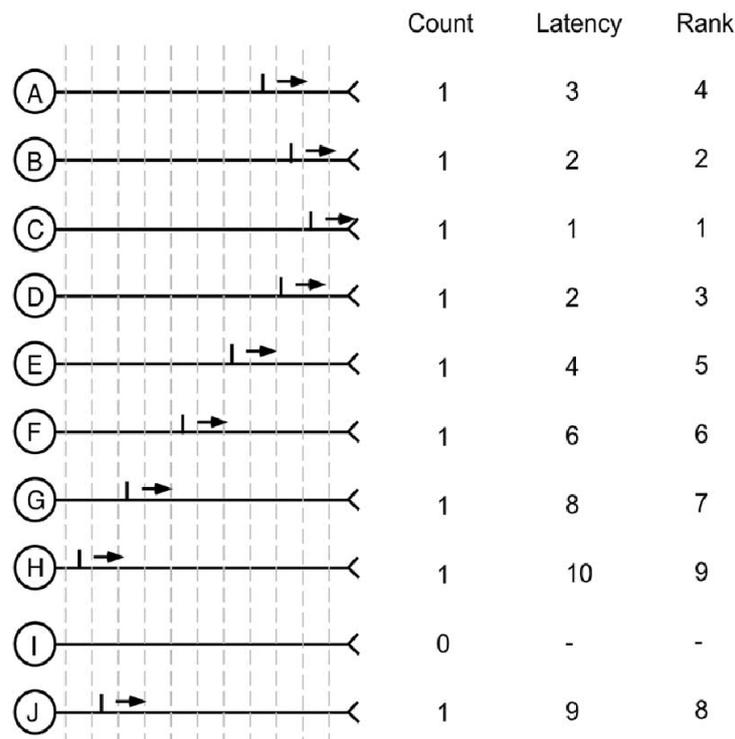


Figure 3.12 – Codage par rang. Trois méthodes de codage différentes sont représentées : codage par nombre de potentiels d'action, codage par latence (avec une précision d'une milliseconde), et codage par rang (Thorpe *et al.* 2001).

3.7 Théories fréquentielles et temporelles

3.7.1 Présentation des théories fréquentielles et temporelles

On peut distinguer deux points de vue opposés dans les discussions théoriques sur le code neuronal, selon l'importance et le rôle qui est donné à la temporalité des potentiels d'action. Le premier point de vue, le plus classique et répandu, considère que les temps précis des potentiels d'action (*spike timing*) sont aléatoires, ne portent aucune information, et n'ont aucun rôle computationnel. Seule la fréquence moyenne de décharge est considérée, aussi nous parlerons du point de vue **fréquentiel** (Adrian 1928). L'autre point de vue, plus minoritaire, considère au contraire que ces temps ne sont pas aléatoires, mais portent de l'information et jouent bien un rôle important dans la computation neuronale. Nous parlerons du point de vue **temporel** (Rieke *et al.* 1999). Les partisans des deux théories débattent depuis plusieurs décennies, de telle sorte que cette question de l'importance de la temporalité est aujourd'hui encore très controversée. Pourtant, comme le font remarquer Decharms et Zador (2000), cette distinction est relativement arbitraire, dans le sens où elle est plus quantitative que qualitative.

On close inspection, this apparent distinction is just one of timescale rather than of category. Mean firing rate is defined as the average

number of spikes over some time. When the time bin is long compared with the length of time between spikes, the mean rate can be estimated reliably from a single spike train because many spikes occur in each bin. However, [...] when using very small bins, one is effectively measuring the position of individual spikes in the bins rather than measuring large numbers of spikes in each bin, making it more a measure of spike timing than spike rate. The difference between rate coding and temporal coding for an individual spike train is a principled but arbitrary distinction that is based upon the interval chosen for counting the spikes. The choice of interval is often based upon timescales believed to be relevant to a particular circumstance, such as how quickly the stimulus changes, the integration time of a neural element, the mechanism of decoding, or the relevant behavioral timescale.

Ainsi, ces théories diffèrent essentiellement par l'échelle de temps utilisée : la fréquence de décharge est généralement considérée à une échelle de l'ordre d'une ou plusieurs dizaines de millisecondes, tandis que la considérer à l'ordre de la milliseconde revient à prendre en compte les potentiels d'action individuels (qui durent environ une milliseconde).

Mentionnons aussi que le terme même de *fréquence de décharge* est ambigu, et plusieurs définitions coexistent (Gerstner et Kistler 2002). Ces définitions diffèrent par la manière donc la moyenne est réalisée. Si la moyenne est réalisée dans le temps (fréquence moyenne de décharge), les aspects temporels plus courts que la taille de la fenêtre temporelle utilisée pour la moyenne sont clairement négligés. En revanche, lorsque c'est la moyenne instantanée de décharge qui est considérée, la moyenne étant réalisée à travers une population de neurones ou à travers plusieurs réalisations, des aspects temporels rapides peuvent être considérés dès lors que la taille de la fenêtre est courte.

Nous présentons maintenant deux débats portant sur le rôle éventuel des temps des potentiels d'action dans le codage neuronal. Nous discuterons ensuite des différents arguments.

3.7.2 Un exemple de débat : intégrateur ou détecteur de coïncidences ?

Nous présentons maintenant un débat célèbre entre des partisans des deux théories. Il est instructif d'en analyser les arguments et les contre-arguments. Ce débat, qui se déroule au début des années 1990, oppose Koch et Sofky, partisans du point de vue temporel, à Shadlen et Newsome, partisans du point de vue fréquentiel. Ces auteurs s'opposent principalement sur la nature de la computation neuronale, qui peut être soit une *intégration temporelle* (le neurone réalise une somme algébrique de ses entrées, indépendamment de leurs temps d'arrivée), soit une *détection de coïncidences* (le neurone ne répond que lorsque suffisamment d'événements arrivent dans un délai très court, inférieur à la constante de temps membranaire).

L'irrégularité de la décharge ne peut pas être expliquée par une intégration temporelle (Softky et Koch, 1993)

Softky et Koch étudient l'irrégularité de la décharge corticale en partant de données extracellulaires du cortex visuel primaire (V1) ou visuel moteur (MT) chez le macaque (Softky et Koch 1993). Ils trouvent une forte irrégularité, de manière consistante avec les données précédemment obtenues. Ils tentent alors d'expliquer cette irrégularité en utilisant des modèles de neurones : un modèle intègre-et-tire (en fait, un intégrateur parfait, sans fuite) et un modèle biophysique à compartiments. Les entrées sont des potentiels postsynaptiques excitateurs uniquement, suivant des processus de Poisson indépendants. Les auteurs trouvent alors une irrégularité beaucoup plus faible que celle observée dans les données expérimentales. Ils en concluent que l'intégration temporelle est incompatible avec l'irrégularité de la décharge, et déduisent que le neurone agit plutôt comme un détecteur de coïncidences.

Ce résultat n'est pas surprenant : dans ce modèle, la moyenne du courant pousse le potentiel de membrane moyen au dessus du seuil et le neurone décharge régulièrement. Ce raisonnement néglige cependant l'inhibition, qui permet notamment l'équilibre entre excitation et inhibition, comme vont le souligner Shadlen et Newsome.

Le neurone cortical n'est pas un détecteur de coïncidences (Shadlen et Newsome, 1994)

En réponse à cette étude, Shadlen et Newsome suggèrent que le modèle de détection de coïncidences défendu par Softky et Koch n'est pas compatible avec les données expérimentales. Leur principal argument est que ce modèle nécessite une constante de temps bien plus faible que celle observée dans le cortex (inférieure à 1 ms au lieu d'une dizaine de millisecondes), ou alors des mécanismes dendritiques non linéaires. Shadlen et Newsome proposent plutôt un modèle de type intégrateur parfait équilibré, ou marche aléatoire équilibrée (Shadlen et Newsome 1994). Selon eux, ce modèle est cohérent avec l'utilisation d'un code fréquentiel plutôt que temporel. Les instants précis des potentiels d'action sont totalement aléatoires, et seule la fréquence de décharge est porteuse d'information. L'estimation robuste et rapide de cette fréquence de décharge se fait à l'aide d'une assemblée d'une centaine de neurones dont les fluctuations sont indépendantes.

Le modèle de marche aléatoire équilibré est bien un détecteur de coïncidences (Softky, 1995)

Dans un commentaire à l'étude précédente de Shadlen et Newsome, Softky prétend que le modèle de marche aléatoire est en fait bien un détecteur de coïncidences, et non un intégrateur comme le prétendent Shadlen et Newsome (Softky 1995). En effet, ce modèle permet de détecter des coïncidences très précises de l'ordre de la milliseconde. Ce résultat n'est pas surprenant : dans le modèle de marche aléatoire, le potentiel de membrane atteint le seuil dès lors qu'il reçoit

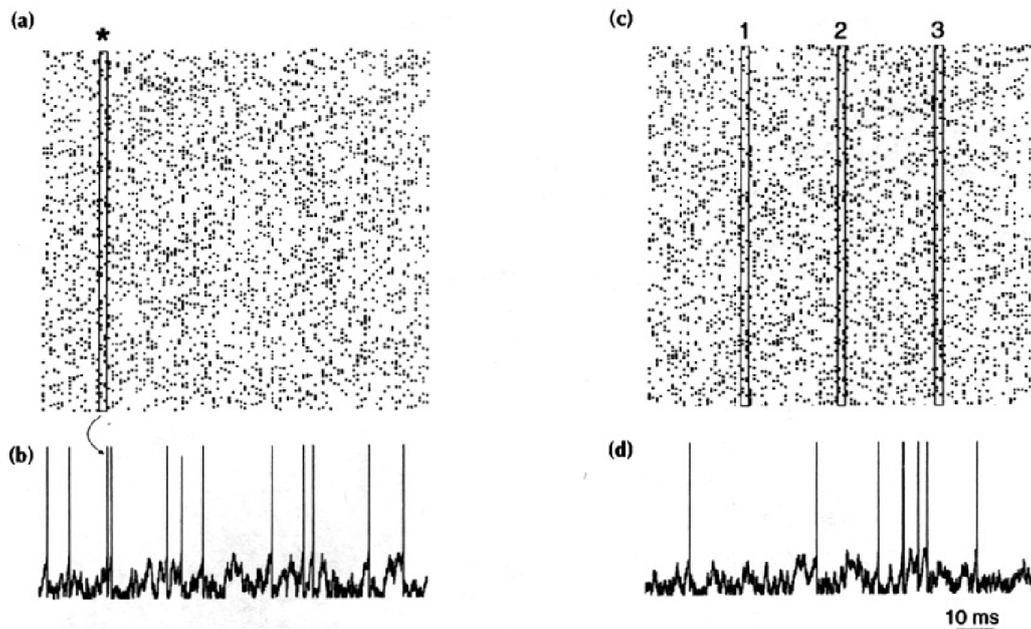


Figure 3.13 – Modèle de marche aléatoire. Un modèle de marche aléatoire avec entrées poissonniennes équilibrées est simulé. Le panneau **a** représente les entrées excitatrices, le panneau **b** représente l'évolution du potentiel de membrane. **c**. Mêmes entrées que dans **a** mais les potentiels d'action se trouvant dans la zone encadrée (d'une taille de 2 ms) et marquée par une étoile sont remplacés artificiellement dans les entrées excitatrices de **c** (zones marquées par 1, 2 ou 3). Tandis que cette activité génère un potentiel d'action dans **b**, ce n'est pas le cas dans **d**. Cela illustre le fait que l'activité présynaptique 2 ms avant un potentiel d'action postsynaptique n'engendre pas systématiquement un potentiel d'action postsynaptique (Shadlen et Newsome 1995).

suffisamment d'évènements excitateurs simultanés et suffisamment peu d'évènements inhibiteurs à un instant donné. Selon Softky, ce modèle est donc compatible avec un code temporel, contrairement à ce qu'affirment Shadlen et Newsome.

Pourtant, cela n'est pas tout à fait correct car le modèle de marche aléatoire est structurellement instable (Brette 2003). Or un détecteur de coïncidences doit nécessairement être robuste à des petites perturbations temporelles.

Le modèle de marche aléatoire équilibré n'est pas un détecteur de coïncidences (Shadlen et Newsome, 1995)

Shadlen et Newsome répondent au commentaire de Softky en contredisant son affirmation que leur modèle de marche aléatoire est un détecteur de coïncidences (Shadlen et Newsome 1995). En effet, en reproduisant le motif des entrées précédant l'émission d'un potentiel d'action postsynaptique, ils ne trouvent pas une réponse reproductible : soit il n'y a pas de réponse postsynaptique, soit elle est décalée dans le temps (voir figure 3.13). Ils en déduisent donc que ce modèle de marche aléatoire n'entre pas dans la définition d'un détecteur de coïncidences.

Cela est exact du fait que le modèle de la marche aléatoire est structurellement instable. Cependant, en ajoutant la fuite à ce modèle, on obtient un intègre-et-

tire à fuite avec des entrées équilibrées, or ce modèle peut effectivement être un détecteur de coïncidences. Mais ce point n'est pas mentionné dans la discussion.

Discussion

Il faut retenir de ce débat plusieurs choses. Avant tout, on constate que les modèles ne sont pas clairement décrits en termes mathématiques, et les différents termes ne sont pas définis formellement, ce qui complique la discussion (qu'appelle-t-on précisément intégrateur ou détecteur de coïncidences?). Sur le fond, Shadlen et Newsome affirment avec justesse que leur modèle de marche aléatoire n'est pas un détecteur de coïncidences, mais pas forcément pour les bonnes raisons. Reprenons leur dernier argument (Shadlen et Newsome 1995) :

For the issue of temporal coding, the critical question is whether a postsynaptic spike indicates that some pattern of inputs occurred within the preceding millisecond or two [...]. At a minimum, we would expect the synaptic activity preceding a spike to cause another spike, if only we could replay these events to the neuron. [...] It is critical [...] that inputs which cause a spike, do so somewhat reliably; otherwise it would be impossible to decode the coincidences.

Cette citation décrit un détecteur de coïncidences *idéal*, qui émettrait un potentiel d'action précisément et systématiquement en réponse à des événements présynaptiques coïncidents. Or on peut très bien concevoir un détecteur de coïncidences *stochastique*, qui répondrait précisément mais aléatoirement à des événements coïncidents. De la même manière qu'il faut considérer une *assemblée* de neurones pour transporter un code fréquentiel, il faudrait alors considérer une *assemblée* de détecteurs de coïncidences stochastiques pour obtenir une unité computationnelle qui détecte les coïncidences de manière à la fois précise et fiable.

En fait, l'argument de Shadlen et Newsome est correct uniquement en ce qui concerne la précision temporelle de la réponse : le modèle de marche aléatoire est instable et ne peut pas répondre de manière précise à des événements coïncidents (Brette 2003). Mais un intègre-et-tire à fuite et équilibré est structurellement stable, et peut répondre de manière très précise à des coïncidences. Toutefois, à cause du bruit synaptique, il ne peut répondre que de manière stochastique. Contrairement à ce que semblent penser Shadlen et Newsome, un tel modèle est bien un détecteur de coïncidences, mais au sens stochastique du terme.

Il s'agit d'un argument majeur de notre travail : nous avons en effet montré qu'un intègre-et-tire à *fuite* et équilibré est bien un détecteur de coïncidences stochastique (Rossant *et al.* 2011c). Il s'agit alors d'un argument en faveur d'un codage temporel non pas déterministe mais stochastique. Ce point est encore largement ignoré de la communauté, comme l'illustre un autre débat beaucoup plus récent.

3.7.3 Un autre débat : le chaos implique-t-il un codage fréquentiel ?

Ce débat illustre un autre point de désaccord qui a trait à l'influence du caractère chaotique et bruité de l'activité d'un réseau récurrent sur la nature du codage neuronal. Il oppose London et ses collègues à Brette et moi-même.

Le chaos implique un codage fréquentiel (London et al., 2010)

London et ses collègues étudient le caractère chaotique d'un réseau récurrent et quantifient le niveau de bruit dû à ces fluctuations totalement aléatoires, et qui ne portent donc aucune information (London *et al.* 2010). Ils trouvent, en utilisant des données expérimentales *in vivo* du cortex somatosensoriel du rat et à l'aide de développements théoriques, que l'activité néocorticale est fortement chaotique. Une petite perturbation correspondant à l'ajout d'un seul potentiel d'action dans le réseau conduit à une amplification drastique de cette perturbation. Une analyse théorique les conduit à estimer à environ ± 4 mV le niveau de telles fluctuations aléatoires sur le potentiel de membrane. Ils en déduisent que seul un code fréquentiel est compatible avec ces résultats. Leur argument est qu'un code temporel ne peut être robuste au bruit que s'il conduit à des dépolarisations à la fois précises et importantes, c'est-à-dire supérieures au niveau de bruit intrinsèque total de 8 mV. Ne trouvant pas de telles dépolarisations dans leurs données *in vivo*, ils en concluent que le cortex utilise un code fréquentiel.

Le chaos est compatible avec un codage temporel stochastique (Brette et Rossant, 2010)

Nous avons répondu à cette étude dans un commentaire non publié (voir annexe A). Selon nous, le résultat que l'activité néocorticale est chaotique n'implique pas nécessairement un codage fréquentiel, contrairement à la déduction de London et ses collègues. En effet, un bruit intrinsèque important est une sérieuse contrainte pour un code temporel idéaliste (déterministe), mais pas pour un code temporel stochastique. Il y a en réalité deux dimensions indépendantes en ce qui concerne un éventuel code temporel : la *résolution temporelle* et l'*efficacité*. La résolution temporelle concerne la précision temporelle à laquelle un potentiel d'action peut être émis ou transmis. L'efficacité concerne la probabilité qu'un potentiel d'action soit émis ou transmis à un instant donné. La résolution temporelle correspond à la largeur du pic dans un cross-corrélogramme entre deux neurones, tandis que l'efficacité correspond à l'intégrale de ce pic. Il s'agit donc bien de deux dimensions indépendantes, or London et al. ne considèrent que l'efficacité. Leur résultat montre qu'un code temporel ne peut pas être parfaitement efficace au niveau d'un seul neurone, mais ne mentionnent pas la précision qui, elle, n'est pas forcément affectée par un bruit intrinsèque fort.

Pour illustrer notre argument, nous montrons un exemple où des neurones sont fortement bruités mais restent sensibles à des coïncidences faibles mais très précises. L'excédent de réponse (efficacité) est très faible, mais est relié très préci-

sément temporellement à ces coïncidences (précision de l'ordre de la milliseconde). Ainsi, au niveau d'une assemblée de neurones, bruités de manière indépendante mais recevant des coïncidences faibles mais précises, une réponse fiable et très précise émerge en réponse à ces événements synchrones. Cela montre que le résultat de London et ses collègues n'écarte pas un code temporel, mais seulement un code temporel déterministe où un neurone donné devrait pouvoir détecter des coïncidences avec une probabilité de 1. Or un code temporel précis stochastique est tout à fait compatible avec un bruit intrinsèque important.

Un codage temporel stochastique ne peut pas être stable dans un réseau chaotique (London et al., 2010)

Dans une réponse (non publiée) à notre commentaire, London et ses collègues affirment qu'un code temporel stochastique ne peut pas être stable dans un réseau chaotique et bruité. Ils comparent en effet un tel code à la propagation d'une chaîne de synchronie (*synfire chain*) dans un réseau bruité (Abeles 1991, Aertsen *et al.* 1996). Or une étude de Diesmann et al. (Diesmann *et al.* 1999) a montré que lorsqu'une telle chaîne de synchronie (excitatrice) se propage dans un réseau *feed forward* (unidirectionnel, non récurrent), elle le fait de manière fiable. Autrement dit, dans le modèle utilisé par Diesmann et ses collègues, des coïncidences ne peuvent pas se propager de manière stochastique, mais seulement de manière déterministe. London et al. concluent donc qu'un code temporel stochastique ne peut pas exister dans un réseau récurrent chaotique et bruité.

Ce point n'est pas tout à fait convaincant car il ne se base que sur un unique résultat, concernant un modèle très précis. Il n'est pas exclu que dans des conditions légèrement différentes, ou avec un modèle différent (qui ne soit pas nécessairement une chaîne de synchronie), un code temporel stochastique soit compatible avec un bruit important dans le réseau. L'inhibition pourrait notamment jouer un rôle dans la stabilisation d'un code temporel stochastique dans un réseau chaotique. Cela reste cependant encore à démontrer : il s'agirait alors d'un argument important en faveur d'un codage temporel stochastique.

3.7.4 Les principaux arguments

Nous dégageons quelques points qui sont fréquemment abordés dans les débats entre théories fréquentielles et temporelles.

Variabilité et fiabilité

La présence de variabilité dans l'activité neuronale, notamment dans le cortex, a été discutée dans les sections 3.3 et 3.4. Cet argument est généralement utilisé par les partisans de la théorie fréquentielle : un code basé sur des potentiels d'action émis à des instants très précis ne peut pas être viable en présence d'un bruit neuronal aussi important que celui observé dans le cortex (Shadlen et Newsome 1998). L'irrégularité de la décharge corticale, avec des statistiques proches d'un processus de Poisson, suggère que les temps d'émission sont totalement aléatoires.

La variabilité de la réponse corticale en réponse à un stimulus donné semble quant à elle indiquer que l'information n'est pas encodée par des potentiels d'action à des instants précis, puisque ces temps ne sont pas reproductibles.

Nous répondons plusieurs choses à ces arguments. D'abord, l'irrégularité de la décharge corticale n'est pas synonyme d'aléatoire. Le terme aléatoire est généralement entendu dans le sens "aléatoire par rapport à l'entrée". Or l'irrégularité de la décharge pourrait refléter l'irrégularité de l'entrée tout en maintenant une relation temporelle précise entre certains événements en entrée et la décharge en sortie. Par exemple, si un neurone bruité et équilibré reçoit plusieurs processus de Poisson identiques en entrée (entrées synchrones), le neurone peut décharger aux mêmes moments que ces événements et avoir une décharge irrégulière, tout en conservant l'information temporelle de l'entrée avec une grande fidélité. C'est un point que nous mentionnons dans notre travail sur la détection de coïncidences (modèle de la synchronie distribuée, voir chapitre 8).

Par ailleurs, on peut argumenter qu'un train irrégulier porte plus d'information qu'un train régulier avec une fréquence de décharge moyenne identique. Un train irrégulier est ainsi plus pertinent pour un codage temporel, tandis qu'un train régulier l'est plus pour un codage fréquentiel. On peut ainsi voir l'irrégularité de la décharge plutôt comme un argument en faveur d'un codage temporel.

En ce qui concerne l'absence de fiabilité neuronale souvent observée dans le cortex, nous avons déjà mentionné le rôle possible de l'état interne du réseau qui serait responsable de cette variabilité inter-essais, plus qu'un éventuel bruit important et irréductible. Par ailleurs, la fiabilité au niveau d'un neurone n'est pas une condition absolument nécessaire pour un code temporel. Ce qui est important est la précision temporelle relative de la réponse plus que l'efficacité de la réponse. Autrement dit, ce n'est pas tant la réponse d'un neurone à un stimulus donné qui doit être reproductible mais plutôt les *corrélations fines* entre des neurones qui recevraient un même signal déterministe. Ainsi, il est envisageable d'obtenir une réponse fiable et reproductible avec une grande précision temporelle au niveau d'une assemblée de neurones, sans que cette réponse ne soit fiable au niveau d'un neurone individuel.

Vitesse du traitement de l'information

La vitesse du traitement de l'information est un argument en faveur des théories temporelles. Les théories fréquentielles basées sur un moyennage temporel sont incompatibles avec un traitement rapide de l'information. Ainsi, la mouche peut réagir à un stimulus en quelques dizaines de millisecondes (Rieke *et al.* 1999, Gerstner et Kistler 2002), tandis que l'Homme peut reconnaître des images en quelques centaines de millisecondes (Thorpe *et al.* 1996, Keysers *et al.* 2001, Rouselet *et al.* 2003). Des durées si courtes ne peuvent faire intervenir que quelques potentiels d'action, et sont difficilement compatibles avec le calcul d'une moyenne temporelle sur des centaines de millisecondes (Thorpe *et al.* 2001). Dans tous les cas, l'élaboration d'une théorie de codage et de computation doit nécessairement prendre en compte de telles données expérimentales sur la vitesse du traitement de l'information (Gerstner et Kistler 2002).

Chaos

Le caractère chaotique de réseaux de neurones équilibrés a été montré de manière théorique et numérique, dans le cas de modèles de neurones binaires (Van Vreeswijk et Sompolinsky 1996, Vreeswijk et Sompolinsky 1998) ou impulsionnels (Banerjee *et al.* 2008), ainsi qu'à l'aide de données *in vivo* (London *et al.* 2010). Ce point est aussi un argument utilisé par les partisans de la théorie fréquentielle : un code temporel ne saurait être viable en présence d'une grande sensibilité du réseau à des petites perturbations sur les temps des potentiels d'action. Ainsi, selon Banerjee et ses collègues (Banerjee *et al.* 2008) :

If information is to be coded in the precise timing of spikes of the internal neurons of a network, the timing of such spikes must be robust to perturbations, that is, small perturbations in the spike timing of the internal neurons induced by thermal or other noise must not result in successively larger fluctuations in the timing of subsequent spikes generated in the network. In the parlance of dynamical systems theory, the dynamics of cortical networks should not be sensitive to initial conditions.

Or ce point de vue ne nous semble valable que pour un neurone individuel. Une grande sensibilité aux conditions initiales au niveau d'une assemblée de neurones n'est selon nous pas incompatible avec un codage temporel stochastique. En effet, les corrélations entre neurones peuvent être reproductibles tandis que la décharge individuelle des neurones ne l'est pas. La variabilité des temps d'émission des potentiels d'action n'empêche pas nécessairement la fiabilité de motifs de potentiels d'action au sein d'une *assemblée* de neurones (Izhikevich 2006). Mais ce point reste à être démontré clairement.

Intégration ou détection de coïncidences ?

Un autre point de désaccord est, comme on l'a vu précédemment, celui du mode de computation des neurones. Un intégrateur effectue une sommation algébrique de ses entrées avant d'appliquer au résultat une fonction non linéaire (seuil), indépendamment des temps d'arrivée des entrées. Ce modèle correspond à un intégrateur parfait, ou à un intègre-et-tire à fuite avec une constante de temps supérieure à l'ISI moyen (voir section 2.4). Or les données physiologiques indiquent que la constante de temps *in vivo* est de l'ordre de 5 ms (états de haute conductance, voir section 3.5) (Destexhe *et al.* 2003), tandis que la fréquence de décharge moyenne dans le cortex est de l'ordre de 1 Hz (valeur estimée à partir d'arguments métaboliques) (Attwell et Laughlin 2001).

De plus, nous avons montré par des arguments théoriques, numériques, et expérimentaux, que les neurones bruités et *équilibrés* sont des détecteurs de coïncidences très précis. En revanche, les mêmes neurones agissent plutôt comme des intégrateurs lorsque le bruit conduit le potentiel de membrane moyenne à dépasser le seuil. Or le régime physiologique des neurones corticaux *in vivo* est l'état équilibré (voir section 3.5).

Globalement, nos résultats suggèrent que la plupart des neurones corticaux sont extrêmement sensibles aux coïncidences, et peuvent agir comme des détecteurs de coïncidences. Ils restent aussi bien entendu sensibles à la fréquence de décharge des entrées. Par ailleurs, leur comportement peut aussi être modulé par du bruit de fond de telle sorte qu'ils peuvent aussi agir comme des intégrateurs. Ainsi, les deux points de vue ne sont pas forcément exclusifs. En revanche, ce qui est fondamental est la sensibilité des neurones à des corrélations très faibles. Cela ne permet pas d'appréhender la computation neuronale en ne considérant que la fréquence de décharge des neurones.

Synchronie

L'observation de corrélations entre neurones, permise au cours des deux dernières décennies grâce au développement de nouvelles techniques expérimentales comme par exemple les grilles multi-électrodes, a conduit à une remise en question de la théorie fréquentielle. Cette théorie est en effet basée sur l'indépendance des neurones et sur le caractère totalement aléatoire du bruit neuronal. La présence de corrélations dans l'ensemble du système nerveux n'est pas forcément incompatible avec la prise en compte de la seule fréquence de décharge comme variable pertinente dans la computation neuronale. La seule présence de corrélations n'implique pas forcément l'existence d'un rôle computationnel pour ces corrélations. Néanmoins, le fait que les neurones sont très sensibles à des corrélations, même faibles, dans leurs entrées, tend à contredire la théorie fréquentielle.

Les phénomènes de corrélations et de synchronisation dans le système nerveux, leur modélisation ainsi que leurs éventuels rôles computationnels ou comportementaux, seront discutés plus en détail dans le chapitre suivant.

3.8 Conclusion

La décharge des neurones corticaux est irrégulière, tandis que la réponse de ces neurones à un stimulus fixé présente une grande variabilité. L'activité corticale semble donc marquée par la présence de bruit. Cette observation contraste avec la fiabilité impulsionnelle des neurones *in vitro* ou des modèles de neurones, ou encore des neurones se trouvant dans des structures de bas niveau comme la rétine. Le rôle de la temporalité des potentiels d'action dans le codage et la computation est donc controversé. L'étude des phénomènes de corrélations neuronales pourrait permettre de préciser ce rôle éventuel, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE

4

Oscillations, corrélations et synchronisation

Résumé

Les techniques d'enregistrements électrophysiologiques permettant la mesure de l'activité de nombreux neurones en parallèle se sont développées au cours des dernières décennies. Ces outils ont conduit à l'observation de phénomènes de corrélations et de synchronisation omniprésents dans le système nerveux. Leur rôle computationnel est cependant incertain. Préciser ce rôle apporterait des arguments en faveur de l'importance de la temporalité des potentiels d'action dans le codage et la computation. Dans ce chapitre, nous présentons ces phénomènes et discutons de leurs rôles éventuels.

Sommaire

4.1	Introduction	105
4.2	Généralités sur les corrélations	105
4.2.1	Définitions	105
4.2.2	Sources des corrélations	106
4.2.3	Aspects expérimentaux	107
4.2.4	Aspects mathématiques	108
4.2.5	Aspects algorithmiques	110
4.3	Observations expérimentales des corrélations	111
4.3.1	Oscillations neuronales	111
4.3.2	Les corrélations dans le système nerveux	111
4.3.3	L'impact des corrélations sur l'activité neuronale	119
4.4	Travaux théoriques sur les corrélations	121
4.4.1	Dynamique des réseaux de neurones	121
4.4.2	Détection de coïncidences	125
4.4.3	Transmission des corrélations	128
4.4.4	Codage neuronal et corrélations	130
4.5	Rôles computationnels des corrélations	132
4.5.1	La théorie du liage perceptif	132
4.5.2	Corrélations et pathologies neuropsychiatriques	134
4.5.3	La synchronisation dans le codage et la computation	138
4.6	Conclusion	146

4.1 Introduction

Les premières études expérimentales sur le fonctionnement des neurones étaient basées sur des enregistrements de neurones individuels. Elles ont conduit à l'idée que le codage de l'information se fait à travers la fréquence de décharge du neurone. Les nouvelles techniques d'enregistrement microscopique ont permis l'observation de l'activité neuronale de plusieurs neurones simultanément, et la découverte de phénomènes de corrélations à diverses échelles spatiotemporelles. De nombreuses études se sont alors intéressées à l'origine de ces corrélations, à leurs caractéristiques, et à leur rôle éventuel. Dans ce chapitre, qui constitue le cœur du sujet de cette thèse, nous présenterons les plus importants de ces travaux dans le but de discuter du rôle éventuel des corrélations neuronales dans le codage et la computation.

Nous commencerons par donner les définitions des différents types de corrélations neuronales, dont les oscillations et la synchronisation, et nous présenterons les outils expérimentaux et théoriques nécessaires à leur étude (**section 4.2**). Nous verrons ensuite les travaux réalisés sur l'observation expérimentale de ces corrélations (**section 4.3**), ainsi que les études théoriques effectuées pour comprendre l'origine et les caractéristiques des corrélations dans les modèles (**section 4.4**). Enfin, nous verrons de nombreux exemples concrets de rôles computationnels des corrélations neuronales (**section 4.5**).

4.2 Généralités sur les corrélations

4.2.1 Définitions

Oscillations, corrélations et synchronisation

Donnons d'abord les définitions des termes que nous utiliserons tout au long de ce chapitre. Nous emploierons le terme de **corrélations** pour signifier que plusieurs neurones ont tendance à émettre des potentiels d'action simultanément, à une échelle de temps généralement inférieure à 100 ms. Nous emploierons le terme de **synchronisation** (ou synchronie) pour les corrélations d'une échelle de temps inférieure à la constante de temps membranaire (de l'ordre de 10 ms en général). Nous parlerons d'**oscillations** lorsque plusieurs neurones ont une activité coordonnée et approximativement périodique, à une fréquence qui peut varier d'une valeur inférieure à 1 Hz à plusieurs centaines de Hertz. L'utilisation de ces termes statistiques est étroitement liée à l'*hypothèse ergodique* de la dynamique d'un réseau. En effet, l'indépendance ou non de l'activité de plusieurs neurones est définie mathématiquement dans le cadre de processus stochastiques ponctuels. Au contraire, la mesure expérimentale de corrélations implique souvent des estimations statistiques temporelles : les estimations sont effectuées à l'aide de moyennes dans le temps, en supposant par exemple la stationnarité du signal. Le lien entre les deux points de vue se fait sous l'hypothèse ergodique, hypothèse selon laquelle les statistiques théoriques et temporelles coïncident (Rieke *et al.* 1999).

Différentes définitions des corrélations

Il y a plusieurs manières de définir et de mesurer les corrélations neuronales, et les valeurs se trouvant dans les travaux expérimentaux n'utilisent pas toujours les mêmes conventions. Pour cette raison, nous présentons ici les différentes définitions des corrélations.

D'abord, plusieurs définitions des corrélations sont possibles. Considérant deux neurones, il est possible d'étudier les corrélations des trains de potentiels d'action, en tant que processus stochastiques ponctuels, ou les corrélations du nombre de potentiels d'action des deux trains dans une fenêtre donnée, ou encore les corrélations des fluctuations du potentiel de membrane sous le seuil.

Par ailleurs, la corrélation peut se mesurer sur des enregistrements *spontanés* ou *évoqués*. Dans le premier cas, plusieurs neurones sont enregistrés en parallèle, conduisant à l'observation de corrélations de l'activité, de manière indépendante de tout stimulus. Dans le second cas, un même stimulus est répété au cours de plusieurs essais (*trials*) et un ou plusieurs neurones sont enregistrés. Ce protocole conduit à l'étude des corrélations inter-essais, ou corrélation du bruit, et ne nécessite pas forcément des enregistrements multi-cellules.

Aussi, les corrélations peuvent se distinguer en fonction de l'échelle temporelle considérée, qui peut aller d'une durée inférieure à la milliseconde jusqu'à plusieurs secondes. Lorsque les corrélations sont rapides, c'est-à-dire de l'ordre de la constante de temps membranaire ou en-dessous, ou encore inférieure à l'intervalle inter-impulsionnel moyen, on parle alors souvent de synchronie.

Enfin, on peut distinguer les corrélations entre deux neurones (aussi appelées *pairwise correlations*), les corrélations au sein d'une assemblée de N neurones (considérant les corrélations d'ordre 2 jusqu'à l'ordre N), ou les corrélations de l'activité macroscopique de deux grandes populations de neurones.

4.2.2 Sources des corrélations

D'où proviennent les corrélations observées dans le système nerveux ? On peut distinguer trois types différents de corrélations (Usrey et Reid 1999) :

- les corrélations provenant directement du stimulus,
- les corrélations provenant directement de la structure du réseau,
- les corrélations spontanées, générées de manière interne par la dynamique complexe du réseau.

Dans le premier cas, un stimulus induit des réponses neuronales proches lorsque les champs récepteurs sont proches, de par la propriété de fiabilité neuronale (voir section 3.4). Les corrélations entre les neurones proviennent alors directement du stimulus. Lorsque le stimulus comporte des hautes fréquences (par exemple, si l'initiation du stimulus est rapide), les neurones peuvent être synchronisés transitoirement à une échelle temporelle très courte.

Le second cas concerne par exemple le cas d'une connectivité divergente, lorsqu'un neurone est connecté à plusieurs neurones postsynaptiques. Si les connexions synaptiques sont suffisamment importantes, les neurones postsynaptiques peuvent

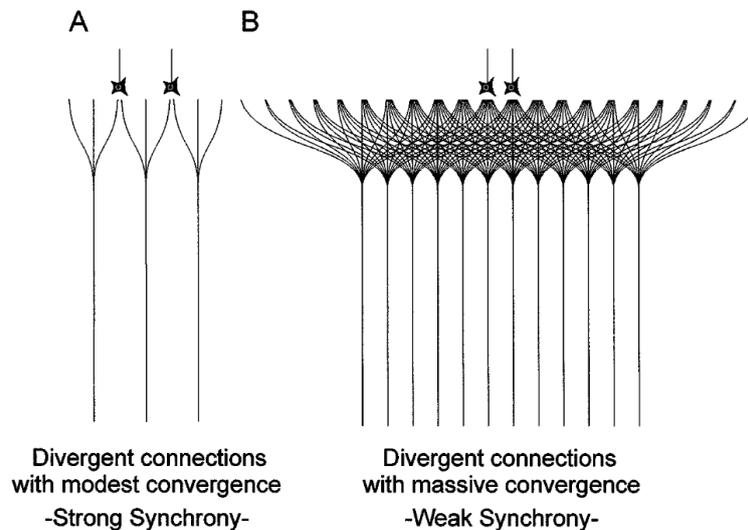


Figure 4.1 – Synchronisation par divergence anatomique. La synchronisation entre deux neurones, lorsqu'elle provient d'une divergence anatomique, peut être plus ou moins importante en fonction de la proportion d'entrées communes (Usrey et Reid 1999).

être synchronisés de manière précise. La force des corrélations dépend alors du schéma précis de la connectivité synaptique (voir figure 4.1).

Enfin, des corrélations rythmiques peuvent apparaître spontanément dans certaines conditions, de par la dynamique complexe du réseau. Ces phénomènes peuvent expliquer l'apparition de certains types d'oscillations neuronales (voir section 4.4.1) (Brunel et Hakim 1999).

4.2.3 Aspects expérimentaux

Les corrélations inter-essais (ou *noise correlations*) peuvent être observées à l'aide de mesures de l'activité d'un unique neurone, au cours de plusieurs essais identiques (répétitions d'un même stimulus par exemple). On mesure alors les corrélations de la décharge autour de la décharge moyenne (PSTH).

L'observation des corrélations spontanées entre neurones nécessite l'enregistrement de plusieurs neurones. Cela est rendu possible par l'utilisation de plusieurs électrodes, d'une **grille multi-électrodes**, ou d'une seule électrode où la séparation de plusieurs neurones est réalisable, ou encore de techniques macroscopiques comme l'enregistrement de LFP, l'EEG ou la MEG. Les grilles multi-électrodes permettent d'observer les corrélations entre des neurones individuels, tandis que les techniques macroscopiques permettent d'observer les corrélations entre des assemblées de neurones.

Les grilles multi-électrodes contiennent un nombre variable (de 2 ou 4 jusqu'à plusieurs dizaines ou centaines) de sites d'enregistrement et sont sensibles à l'activité électrique de centaines de neurones situés aux alentours de ces sites (Nicolelis et Ribeiro 2002). L'attribution des potentiels d'action à des neurones individuels nécessite un traitement lourd d'analyse de données : le **triage des potentiels d'action** (*spike sorting*) (Lewicki 1998, Brown *et al.* 2004, Einevoll *et al.* 2011).

Il s'agit d'une procédure préalable à toute étude de données provenant d'enregistrement multi-électrodes. Le résultat de ce traitement est rarement optimal et peut dépendre des personnes impliquées dans ce travail (Harris *et al.* 2000). Un traitement totalement automatique reste aujourd'hui encore hors de portée du fait notamment du caractère mal posé du problème (il s'agit d'un problème inverse (Aster *et al.* 2012)) et de la grande diversité des protocoles expérimentaux. La majorité des travaux expérimentaux sur les corrélations neuronales sont basés sur de tels enregistrements (Gerstein et Clark 1964, Kruger et Aiple 1988, Eggermont 1992, Segev *et al.* 2004), et la qualité du *spike sorting* peut influencer sur les résultats de ces études (Bar-Gad *et al.* 2001, Ventura 2009).

Plus récemment, les techniques d'imagerie optique (Svoboda et Yasuda 2006, Grienberger et Konnerth 2012), comme par exemple l'**imagerie calcique bi-photonique** (Stosiek *et al.* 2003, Greenberg *et al.* 2008), permettent de visualiser l'activité simultanée de centaines de neurones. L'utilisation de ces méthodes dans l'étude des corrélations neuronales semble prometteuse.

4.2.4 Aspects mathématiques

Les aspects mathématiques concernent la manière de quantifier les différents types de corrélations neuronales. Nous présentons ici les outils les plus courants.

Fonctions de cross-corrélation et de cross-covariance

Soient $s(t)$ et $s'(t)$ deux trains de potentiels d'action. Par définition, on peut écrire (voir section 2.3) :

$$s(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \delta(t - t_k), \quad s'(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \delta(t - t'_k)$$

où les (t_k) et les (t'_k) sont les temps des potentiels d'action des deux trains, respectivement. Rappelons aussi la définition de la fréquence moyenne de décharge :

$$r = \langle s(t) \rangle = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T s(t) dt, \quad r' = \langle s'(t) \rangle = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T s'(t) dt.$$

On peut définir le degré de corrélation entre les deux trains à l'aide de plusieurs objets mathématiques. Définissons d'abord la **fonction de cross-corrélation** (Aertsen *et al.* 1989) :

$$\text{CCF}(\tau) = \langle s(t)s'(t + \tau) \rangle, \quad \tau \in \mathbb{R}.$$

Cette quantité représente la densité de probabilité que les deux neurones émettent deux potentiels d'action séparés par un délai τ . Aussi, la densité de probabilité que le neurone 2 émette un potentiel d'action au temps $t + \tau$ sachant que le neurone 1 en a émis un au temps t est $\text{CCF}(\tau)/r$.

Définissons aussi la **fonction de cross-covariance** :

$$\text{CCVF}(\tau) = \text{CCF}(\tau) - rr'.$$

Le terme rr' correspond à la corrélation “de base” obtenue entre deux processus indépendants. La fonction de cross-covariance de deux processus indépendants est donc 0, tandis qu’elle est égale à $r\delta(\tau)$ pour deux réalisations identiques d’un processus de Poisson.

Nous définissons enfin la **corrélation totale** C entre les deux trains :

$$C = \frac{1}{\sqrt{rr'}} \int_{\mathbb{R}} \text{CCVF}(\tau) d\tau.$$

Cette quantité vaut 0 pour deux trains indépendants, et 1 pour deux processus de Poisson identiques.

Expérimentalement, la mesure de la corrélation entre deux trains s’effectue en calculant numériquement le **cross-corrélogramme**, qui fournit une estimation de la fonction de cross-corrélation pour $\tau \in [-T, T]$ (fenêtre temporelle de l’histogramme). L’estimation de la fréquence moyenne de décharge de chaque train permet d’obtenir la fonction de cross-covariance (cela revient à soustraire la *baseline* de l’histogramme). L’histogramme a souvent une forme bi-exponentielle, et l’on peut alors paramétrer la fonction de cross-covariance de la manière suivante (Moreno-Bote *et al.* 2008) :

$$\text{CCVF}(\tau) = \frac{C\sqrt{rr'}}{2\tau_c} \times \exp\left(-\frac{|\tau|}{\tau_c}\right).$$

Les deux paramètres C et τ_c quantifient la **force** (corrélation totale) et l’**échelle de temps** de la corrélation entre les deux trains.

La hauteur du pic de l’histogramme est $c_0 = \text{CCVF}(0)$, soit le surplus de probabilité que les deux trains émettent un potentiel d’action au même instant, comparé au cas où les trains seraient indépendants. Dans le cas idéal de corrélations instantanées, on aurait $c_0 = \infty$ et $\tau_c = 0$, la fonction de cross-covariance étant alors une fonction de Dirac en 0.

Il faut donc retenir que la corrélation entre deux trains de potentiels d’action s’exprime à l’aide de deux paramètres fondamentaux, la force C et l’échelle temporelle τ_c .

Corrélation du nombre de potentiels d’action dans une fenêtre temporelle

Une autre mesure de corrélation couramment utilisée est le coefficient de corrélation de Pearson entre le nombre de potentiels d’action du premier train dans une fenêtre donnée, et celui du second train dans la même fenêtre. On considère que ce coefficient correspond au coefficient de corrélation totale C défini dans le paragraphe précédent (sous l’hypothèse que τ_c est petit devant la taille de la fenêtre temporelle). Si N_1 et N_2 correspondent au nombre de potentiels d’action dans une fenêtre donnée pour les deux trains, alors :

$$C = \frac{\text{Cov}(N_1, N_2)}{\sqrt{\text{Var}(N_1) \text{Var}(N_2)}}.$$

Corrélations dans une population de neurones

Considérons l'activité de N neurones dans une fenêtre temporelle d'une taille T . Il est possible d'étudier les corrélations des paires de neurones au sein de cette population, mais aussi les corrélations d'ordre supérieur : corrélations des triplets, quadruplets, \dots , N -uplets de neurones. Généralement, le problème est légèrement simplifié en considérant des fenêtres temporelles successives (ou *bins*) et en étudiant le nombre de potentiels d'action dans chaque bin et pour chaque neurone. La structure statistique de la population correspond alors à la distribution de probabilité totale de la variable discrète (n_1, \dots, n_N) . Parfois, la taille de la fenêtre est choisie suffisamment petite pour que ces variables soient binaires. Les corrélations au sein de cette structure peuvent alors s'étudier à l'aide d'outils provenant de la théorie de l'information et de la physique statistique, comme l'entropie ou l'information mutuelle.

Corrélation de signaux moyennés

Certains travaux mesurent la corrélation de signaux obtenus en moyennant l'activité de nombreux neurones simultanément, en mesurant par exemple des LFP ou des signaux macroscopiques comme des enregistrements EEG, MEG ou IRM. Ces protocoles sont surtout utilisés pour les études chez l'Homme. La présence d'oscillations dans une région cérébrale, ou la cohérence de ces oscillations entre plusieurs régions, peuvent être détectées par une analyse fréquentielle (spectre de puissance par exemple).

4.2.5 Aspects algorithmiques

Les aspects algorithmiques des corrélations concernent essentiellement la manière de générer des trains de potentiels d'action avec des corrélations spécifiées.

Une première approche consiste à générer des processus de Poisson inhomogènes avec des fréquences de décharge corrélées (Song *et al.* 2000, Song et Abbott 2001, Salinas et Sejnowski 2001, Krumin et Shoham 2009, Brette 2009).

Une autre approche consiste à partir d'un ensemble de trains de potentiels d'action et d'en générer de nouveaux en copiant aléatoirement les potentiels d'action. Ce mécanisme introduit des corrélations par paires qu'il est possible de contrôler (Destexhe et Paré 1999, Feng et Brown 2000, Gütig *et al.* 2003, Kuhn *et al.* 2003, Brette 2009).

Il peut être suffisant dans certains cas de générer des trains de potentiels d'action binaires, le temps étant discrétisé (Niebur 2007, Macke *et al.* 2009). Par exemple dans Macke *et al.* (2009), les trains sont générés à partir d'une distribution gaussienne multidimensionnelle dichotomisée (Cox et Wermuth 2002). La méthode est utilisable même pour un grand nombre de neurones. La distribution obtenue ne vérifie pas la propriété de l'entropie maximale mais s'y approche (Bethge et Berens 2008).

4.3 Observations expérimentales des corrélations

4.3.1 Oscillations neuronales

Des oscillations ont été observées depuis les premiers enregistrements de l'activité cérébrale (Berger 1929, Katz et Cracco 1971) chez de très nombreux mammifères et apparaissent dans de nombreuses structures, dans de multiples situations expérimentales, et avec des fréquences extrêmement variables s'étendant d'une fraction de Hertz à plusieurs centaines de Hertz (Steriade *et al.* 1990, Buzsáki 2006). La classification des oscillations en différentes bandes de fréquence a été décidée par une fédération internationale de neurologues en 1974 de manière assez arbitraire et selon des critères cliniques :

- **ondes delta** : 0.5 – 4 Hz,
- **ondes theta** : 4 – 8 Hz,
- **ondes alpha** : 8 – 12 Hz,
- **ondes beta** : 12 – 30 Hz,
- **ondes gamma** : 30 – 80 Hz,
- **ondes rapides ou très rapides** : > 80 Hz.

Ces oscillations peuvent être d'origine cellulaire, par exemple à travers la dynamique des canaux dépendant du voltage. La théorie des bifurcations permet d'expliquer l'apparition d'une décharge périodique via l'apparition d'un cycle limite (Izhikevich 2007). Des fluctuations périodiques du potentiel de membrane sous le seuil peuvent aussi apparaître.

Au niveau macroscopique, les oscillations peuvent refléter l'activité faiblement coordonnée, rythmique mais possiblement transitoire, d'assemblées de neurones. Elles sont généralement observées par des techniques d'enregistrement macroscopique comme l'EEG. Par exemple, chez la plupart des mammifères au cours du sommeil profond (*slow-wave sleep*), l'EEG est caractérisé par des oscillations dans la bande de fréquence 1 – 4 Hz (ondes delta) (Steriade *et al.* 1990). Au contraire, les oscillations dans la bande de fréquence gamma sont associées à des tâches cognitives actives comme l'attention ou la perception visuelle (Fries 2009). Les oscillations peuvent permettre à différentes régions cérébrales de se coordonner pour réaliser une certaine tâche cognitive. Dans ce cas, la fréquence des oscillations est inversement liée à la taille des assemblées de neurones activées (Sarnthein *et al.* 1998, Von Stein *et al.* 1999, Von Stein et Sarnthein 2000). Cela suggère l'influence des délais axonaux dans la coordination rythmique des différents sous-réseaux de neurones. Nous reviendrons plus en détail sur les oscillations gamma dans la section 4.5.1 sur la théorie du liage perceptif.

4.3.2 Les corrélations dans le système nerveux

Des corrélations dans l'activité neuronale ont été observées depuis plusieurs décennies. Les chercheurs ont distingué deux types de corrélations : les corrélations inter-essais, d'une échelle de temps relativement longue, et des corrélations beaucoup plus précises (synchronie). Ces corrélations proviennent notamment d'entrées

Modality/System	Area/Structure	Species	Preparation	Coincidence window ¹	Oscillation frequency range
Visual	V1	Cat	anesthetized	10 ms	40–60 Hz
Visual	V1	Cat	awake	10 ms	20–70 Hz
Visual	V1	Macaque	anesthetized	10 ms	n.i.
Visual	V1	Macaque	awake	6 ms	20–70 Hz
Visual	V1	Mouse	anesthetized	10 ms	25–50 Hz
Visual	Dorsal cortex	Turtle	anesthetized	n.i.	15–30 Hz
Visual	PMLS	Cat	anesthetized	10 ms	40–60 Hz
Visual	MT	Macaque	awake	10 ms	30–60 Hz
Visual	V1, MT, IT	Macaque	anesthetized	n.i.	neg.
Visual	IT	Macaque	awake	50 ms	n.i.
Visual	IT	Macaque	awake	n.i.	neg.
Visual	LGN, Retina	Cat	anesthetized	10 ms	40–120 Hz
Visual	Retina	Salamander	<i>in vitro</i>	20 ms	n.i.
Visual	Superior colliculus	Cat	awake	20 ms	10–70 Hz
Visual	Optic Tectum	Pigeon	awake	20 ms	20–30 Hz
Auditory	A1	Cat	anesthetized	30 ms	n.i.
Auditory	A1	Macaque	awake	30 ms	n.i.
Auditory	A1, A2	Rat	anesthetized	n.i.	20–60 Hz
Somatosensory	S1	Cat	anesthetized	5 ms	neg.
Somatosensory	S1	Macaque	awake	n.i.	20–50 Hz
Somatosensory	S1, Thalamus	Rat	awake	20 ms	10 Hz
Olfactory	Olfactory bulb	Rabbit	awake	10 ms	40–80 Hz
Olfactory	Antennal lobe	Locust	immobilized	20 ms	20 Hz
Motor	M1, S1	Macaque	awake	20 ms	25–35 Hz
Motor	M1	Macaque	awake	5 ms	n.i.
Memory	Hippocampus	Rat	awake	10 ms	40–100 Hz

Figure 4.2 – Corrélations dans le système nerveux (Engel et Singer 2001). La colonne *Coincidence window* précise la taille caractéristique du pic des cross-corrélogrammes, autrement dit l'échelle temporelle des corrélations. La colonne *Oscillation frequency range* précise la bande de fréquence des oscillations lorsque ces dernières accompagnent les corrélations.

partagées entre les neurones. Les corrélations inter-essais ont une influence très forte sur la capacité des neurones à coder l'information par la fréquence de décharge. Comme on l'a en effet mentionné précédemment, l'estimation fiable de la fréquence de décharge ne peut se faire qu'avec une population de neurones répondant de manière indépendante au stimulus. Des corrélations, même faibles, limitent grandement la capacité des neurones à coder l'information à l'aide de la fréquence de décharge (Zohary *et al.* 1994, Shadlen et Newsome 1998). Quant aux phénomènes de synchronisation, leur éventuel rôle computationnel est encore débattu. Il a notamment été proposé que la synchronisation permette la représentation d'information de manière distribuée dans des zones éloignées du cortex, des informations corrélées sur le plan perceptif étant représentées par des potentiels d'action synchrones (théorie du liage perceptif, voir section 4.5.1) (Engel et Singer 2001).

Dans cette partie, nous présenterons les principaux résultats expérimentaux sur les corrélations dans le système nerveux. Il y a un très grand nombre d'études sur ce sujet, et plutôt que de prétendre à l'exhaustivité ici, nous nous attacherons plutôt à faire ressortir la grande diversité des observations des corrélations, que ce soit au niveau des structures neuronales, des espèces animales ou des conditions expérimentales. Des articles de revue sur la question comportent par exemple Singer (1999), Engel et Singer (2001), Salinas et Sejnowski (2001), Varela *et al.* (2001), Fell *et al.* (2003), Uhlhaas *et al.* (2009), Kohn *et al.* (2009), Fries (2009).

Nous donnerons un ordre de grandeur des corrélations dans les diverses structures nerveuses, en utilisant la mesure C correspondant à la corrélation totale, ou encore à la corrélation du nombre de potentiels d'action dans une fenêtre assez grande.

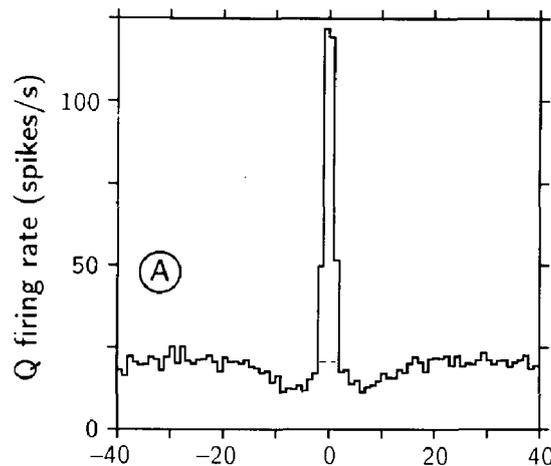


Figure 4.3 – Cross-corrélogramme entre deux cellules ganglionnaires chez le chat (Mastrorade 1989). L'unité en abscisse est la milliseconde.

Système visuel

Beaucoup d'études expérimentales sur les corrélations concernent le système visuel (surtout chez le chat). Des corrélations ont été observées à tous les niveaux du système visuel : rétine, thalamus (corps genouillé latéral), cortex visuel primaire et aires visuelles supérieures. Des corrélations horizontales (entre deux neurones de la même structure) et verticales (entre deux structures successives, comme le thalamus et V1 par exemple) ont été recensées.

Rétine

D'abord, des corrélations ont été observées dans les cellules ganglionnaires de la rétine. Ces cellules forment le dernier niveau synaptique dans la rétine. Leurs axones sont regroupés au sein du nerf optique, et les cellules ganglionnaires amènent donc au cerveau l'information visuelle. Des corrélations entre deux cellules ganglionnaires ont ainsi été observées chez le chat (Rodieck 1967, Mastrorade 1983, Neuenschwander et Singer 1996) (voir figure 4.3), le poisson rouge (Arnett 1978, Ginsburg *et al.* 1984), le lapin (Arnett et Spraker 1981, DeVries 1999) et la salamandre (Meister *et al.* 1995). Plusieurs échelles de temps des corrélations ont été observées (Brivanlou *et al.* 1998, Meister et Berry 1999). Des corrélations très rapides d'abord (inférieures à la milliseconde), dues à des connexions horizontales électriques et excitatrices (*gap junctions*), des corrélations de l'ordre de 10 ms, dues à des entrées électriques et excitatrices communes provenant des cellules amacrines, et enfin des corrélations plus longues de l'ordre de 50 ms provenant d'entrées communes depuis le premier niveau de la rétine (photorecepteurs). Ainsi, les corrélations entre les cellules ganglionnaires sont d'autant plus fortes que leurs champs récepteurs se recouvrent (Peichl et Wässle 1979, Meister et Berry 1999) (voir figure 4.4). La force des corrélations peut aller jusqu'à $C \simeq 0.4$ pour des cellules très proches (Meister *et al.* 1995).

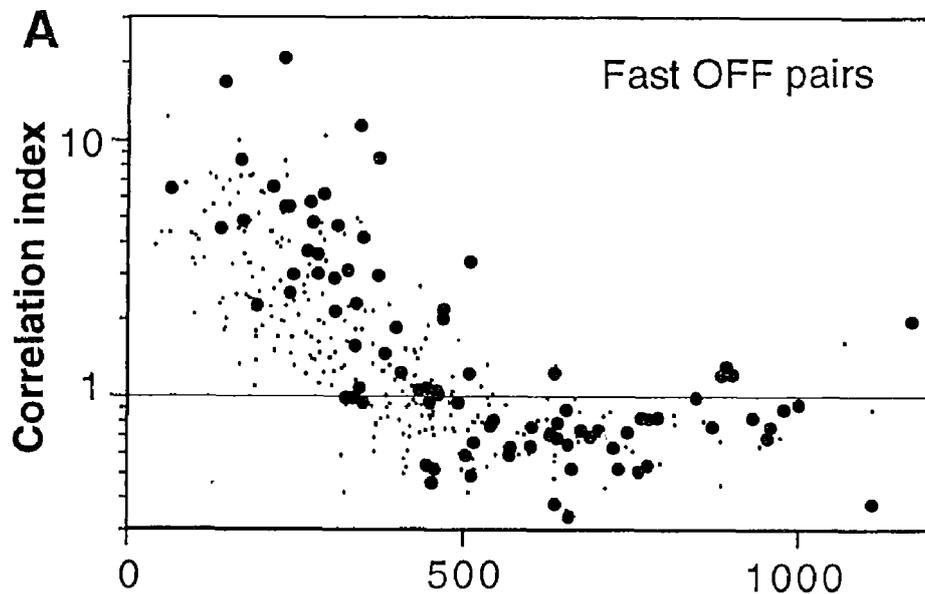


Figure 4.4 – Index de corrélation entre deux cellules ganglionnaires de la rétine chez le chat en fonction de la distance en microns entre leurs champs récepteurs (Meister *et al.* 1995). Cet index I représente le nombre de coïncidences (distance entre les potentiels d'action inférieure à $\Delta = 20$ ms) observé divisé par le nombre de coïncidences attendu sous l'hypothèse d'indépendance.

Corps genouillé latéral

Le corps genouillé latéral (*lateral geniculate nucleus*, ou LGN) est une structure thalamique qui sert de relais dans le système visuel primaire. Il reçoit des projections axonales des cellules ganglionnaires de la rétine, et projette dans le cortex visuel primaire. Des corrélations extrêmement rapides et fortes ont été observées entre deux neurones du LGN chez le chat (Alonso *et al.* 1996, Dan *et al.* 1998, Neuenschwander et Singer 1996) ou le furet (Weliky et Katz 1999). Chez le chat, la constante de temps des corrélations est inférieure à la milliseconde, tandis que la force des corrélations peut aller jusqu'à $C \simeq 0.3$ (Alonso *et al.* 1996). La force des corrélations est directement liée au degré de recouvrement des champs récepteurs des cellules.

Des corrélations entre une cellule ganglionnaire et une cellule du LGN ont aussi été observées. Ces corrélations sont d'une nature différente qu'entre deux cellules de la même structure, elles signifient qu'un potentiel d'action provenant d'une cellule de la rétine peut déclencher un potentiel d'action dans une cellule du thalamus avec une certaine efficacité et précision. Ce phénomène est directement relié à la détection de coïncidences et sera exposé plus longuement dans la section 4.3.3. La figure 4.6 montre le cross-corrélogramme entre une cellule de la rétine et deux cellules du LGN auxquelles elle est connectée, et le cross-corrélogramme entre ces

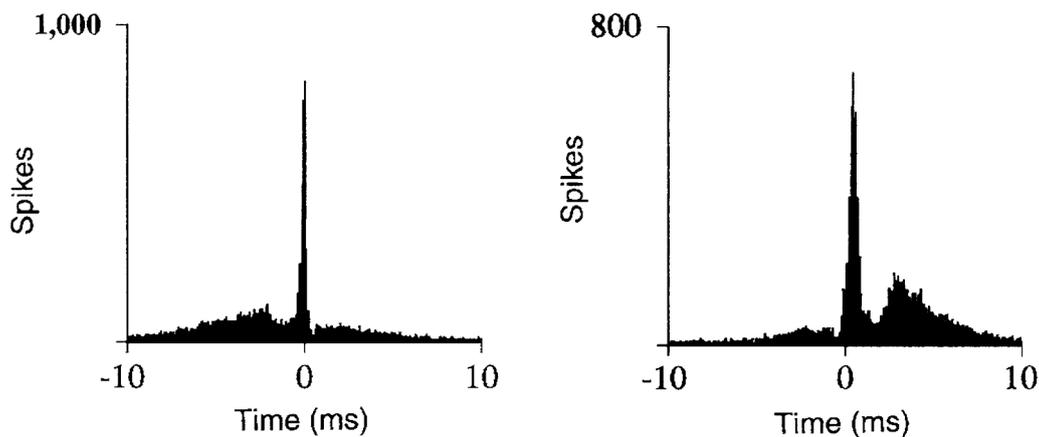


Figure 4.5 – Cross-corrélogrammes entre deux cellules du LGN chez le chat (Alonso *et al.* 1996).

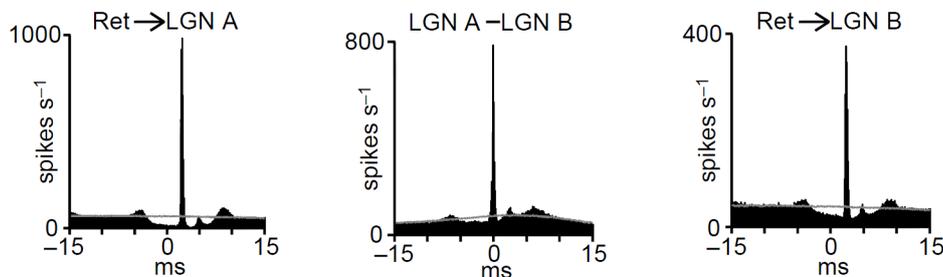


Figure 4.6 – Cross-corrélogrammes entre une cellule de la rétine et deux cellules du LGN, et entre ces deux cellules (Usrey *et al.* 1998).

deux cellules thalamiques (Usrey *et al.* 1998).

Cortex visuel primaire

Les neurones du cortex visuel primaire reçoivent des connexions afférentes du corps genouillé latéral et cette zone est donc la première structure corticale à recevoir l'information visuelle. Des corrélations de paires de cellules ont été observées chez le chat (Engel *et al.* 1990, Gray et Di Prisco 1997), le macaque (Ts'o et Gilbert 1988, Maldonado *et al.* 2000, Young *et al.* 1992), et la souris (Nase *et al.* 2003), chez l'animal éveillé ou anesthésié. La force des corrélations est de l'ordre de 0.1 – 0.4 et la constante de temps de l'ordre de 5 – 15 ms.

Aires visuelles supérieures

Des corrélations fines ont aussi été observées dans les aires corticales supérieures du système visuel, comme le cortex dorsal de la tortue (Prechtl 1994), le sillon temporal supérieur chez le macaque (cortex extrastrié) (Kreiter et Singer 1992) (voir figure 4.7), le cortex temporal inférieur chez le macaque (Gochin *et al.* 1991) ou entre deux neurones du cortex visuel primaire et de l'aire suprasylvienne postéro-médiane latérale chez le chat (Engel *et al.* 1991b). La constante de temps

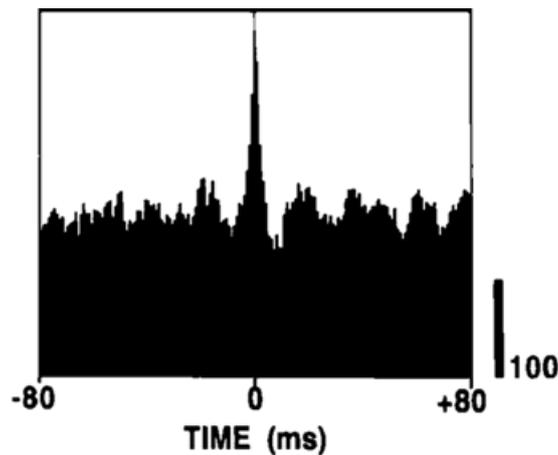


Figure 4.7 – Cross-corrélogramme entre deux cellules du cortex extrastré chez le macaque (Kreiter et Singer 1992).

des corrélations est de l'ordre de 10 ms et la force des corrélations peut aller jusqu'à $C \simeq 0.3$.

Tectum optique et colliculus supérieur

Le colliculus supérieur (auss appelé tectum optique) est une structure nerveuse située dans le tronc cérébral et impliquée notamment dans le mouvement oculaire. Des corrélations entre neurones ont été observées dans le colliculus chez le pigeon (Neuenschwander *et al.* 1996) ou la chouette (Sridharan *et al.* 2011), ainsi que chez le chat (Brecht *et al.* 1999, Breche *et al.* 2001, Pauluis *et al.* 2001) (chez l'animal anesthésié ou éveillé). De plus, des corrélations ont aussi été observées entre le colliculus supérieur et diverses aires corticales chez le chat (Brecht *et al.* 1998).

Système auditif

Des corrélations sont observées dans le cortex auditif primaire chez le chat (Eggermont 1992), la souris (Franowicz et Barth 1995) ou le macaque (Ahissar *et al.* 1992). La force des corrélations est de l'ordre de $C \leq 0.1$ et la constante de temps $\tau_c \simeq 30$ ms.

Le rôle de la synchronisation et de la temporalité précise des potentiels d'action est suspecté dans la localisation des sources sonores (notamment dans le tronc cérébral), la perception de la hauteur ou celle de la parole (Cariani et Delgutte 1996, Joris *et al.* 1998, Lorenzi *et al.* 2006). On observe par exemple un accrochage de phase dans les neurones du système auditif (Cariani 2001).

Système olfactif

Des phénomènes de synchronisation et d'oscillations de 20 – 30 Hz sont à l'œuvre dans le système olfactif chez l'insecte et forment le support du codage

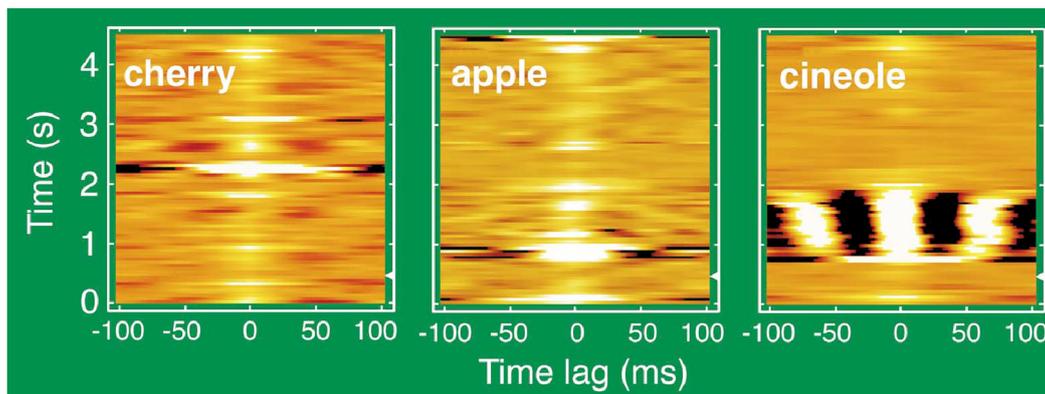


Figure 4.8 – Cross-corrélogramme entre deux cellules du lobe olfactif de l’insecte au cours du temps. On remarque un phénomène de synchronisation neuronale transitoire dépendant du stimulus (Laurent 1996).

de l’information de l’odeur. Des synchronisations transitoires et distribuées au sein des neurones du lobe olfactif (*antenna lobe*) sont responsables de motifs spatiotemporels complexes et sont spécifiques à l’odeur présentée à l’animal (voir figure 4.8). La séquence de neurones synchronisés au cours des oscillations encode donc l’odeur de manière temporelle (Laurent *et al.* 1996, Laurent 1996, MacLeod et Laurent 1996). Les neurones du lobe olfactif projettent ensuite vers les neurones du corps pédonculé (*mushroom body*) (MacLeod *et al.* 1998, Perez-Orive *et al.* 2002), impliqué dans la mémoire olfactive (voir section 4.5.3).

Système somatosensoriel

Le système somatosensoriel de certains mammifères (dont la plupart des rongeurs) leur permet de percevoir leur environnement à l’aide de leurs vibrisses. Ces dernières, qui peuvent être mobiles (notamment chez le rat et la souris), sont extrêmement sensibles aux mouvements de l’air et permettent à l’animal de détecter les mouvements ou d’appréhender les objets.

Chez certains rongeurs, les vibrisses sont organisées le long d’une grille bidimensionnelle sur le museau, et sont reliées de manière bijective et topologique à des structures anatomiques du cortex somatosensoriel primaire (*barrel cortex*) appelées tonneaux (*barrels*) (Woolsey *et al.* 1970, Fox et Fox 2008). Chaque tonneau reçoit l’information provenant de la vibrisse correspondante. Les neurones de ces structures sont sélectifs à l’angle de la déflexion des vibrisses. Des synchronisations fines sont aussi présentes entre des neurones du cortex à tonneaux lors de la stimulation. De plus, ces corrélations dépendent de certains paramètres de la stimulation comme l’angle de la déflexion, la vitesse ou l’amplitude (Bruno 2011). Il a été aussi montré que les corrélations fines entre excitation et inhibition sont impliquées dans la computation neuronale dans ce système (Wilent et Contreras 2004 2005a) (voir section 4.5.3).

Des corrélations ont aussi été observées dans le cortex somatosensoriel chez le chat (Roy et Alloway 1999), le macaque (Lebedev et Nelson 1995), ou le rat (Nicollelis *et al.* 1995).

Cortex moteur

Des corrélations ont été observées dans le cortex moteur primaire chez le macaque (Murthy et Fetz 1992, Riehle *et al.* 1997, Grammont et Riehle 1999, Baker *et al.* 2001, Lee 2003). La force et la constante de temps des corrélations sont de l'ordre de $C \leq 0.1$ et $\tau_c \simeq 20$ ms.

Cortex préfrontal

Des corrélations ont été observées dans le cortex préfrontal chez le macaque (Funahashi et Inoue 2000, Sakurai et Takahashi 2006, Sakamoto *et al.* 2008). La constante de temps des corrélations est d'environ $\simeq 10$ ms pour les corrélations rapides, $\simeq 100$ ms pour les corrélations lentes.

Hippocampe

Des oscillations gamma cohérentes ont été observées dans l'hippocampe chez le rat (Bragin *et al.* 1995). De plus, les neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal sont corrélés (Siapas *et al.* 2005). Les résultats sur les oscillations dans l'hippocampe sont présentés plus en détail dans la section 4.5.3.

Caractéristiques des corrélations

En résumé, nous constatons que de nombreuses d'études rapportent la présence de corrélations entre neurones dans toutes les structures du système nerveux. Nous pouvons dégager plusieurs caractéristiques de ces observations.

D'abord, les échelles temporelles des corrélations sont variables et peuvent aller de la milliseconde voire moins, comme dans le LGN par exemple, jusqu'à plusieurs dizaines ou centaines de millisecondes.

Ensuite, certaines corrélations sont principalement dues à des entrées communes, comme dans le système visuel primaire où la force des corrélations est directement reliée au degré de superposition des champs récepteurs. Le fait que deux neurones recevant des entrées similaires répondent de manière synchrone est rendu possible grâce à la propriété de fiabilité des neurones, qui est démontrée pour certains modèles impulsionnels (voir section 3.4).

Par ailleurs, il faut distinguer les corrélations évoquées des corrélations spontanées. Les premières se rapportent aux corrélations du bruit dans le cadre de réponses à un stimulus donné, au cours de plusieurs essais. Ces corrélations peuvent refléter les corrélations dans l'état interne du réseau au cours des différents essais. Les corrélations spontanées sont observées lors d'un seul essai, à l'aide de plusieurs électrodes. Elles reflètent la connectivité synaptique ou une dynamique intrinsèque du réseau.

Enfin, les corrélations peuvent être dépendantes du stimulus, ce qui renforce l'idée que les corrélations jouent un rôle dans le codage et la computation.

4.3.3 L'impact des corrélations sur l'activité neuronale

Tandis que beaucoup d'études se sont intéressées aux corrélations dans le système nerveux, il y a assez peu de travaux expérimentaux *in vivo* sur l'aspect dual des corrélations, à savoir la détection de coïncidences. Cette propriété caractérise la capacité des neurones à adapter leur comportement en fonction des corrélations de leurs entrées. Il est en effet plus difficile expérimentalement d'étudier la détection de coïncidences, car il faut enregistrer à la fois les entrées et la sortie d'un neurone donné. Néanmoins, cet aspect a été bien étudié dans le système auditif et le système visuel primaire, notamment entre la rétine, le corps genouillé latéral, et le cortex visuel primaire.

Systeme auditif

La détection de coïncidences est un mécanisme de base dans les neurones binauraux du système auditif primaire, spécialisés notamment dans la localisation des sources sonores (voir section 4.5.3). Il y a relativement peu d'études expérimentales *in vivo* démontrant la propriété de détection de coïncidences dans ces neurones, à cause notamment de la difficulté à obtenir des enregistrements dans la structure nerveuse en question, comme par exemple dans le tronc cérébral (Joris *et al.* 1998). Quelques études suggèrent cette propriété des neurones en réponse à des stimuli monoraux ou binauraux (Kuwada et Yin 1983, Yin et Kuwada 1983ab, Yin et Chan 1990). La grande précision de ce mécanisme serait explicable par des propriétés très particulières des canaux ioniques (Spitzer et Semple 1995, Smith 1995, Svirskis *et al.* 2004) ou des dendrites (Agmon-Snir *et al.* 1998).

Systeme visuel primaire

Usrey et ses collègues ont étudié la dépendance de la réponse de neurones du LGN aux corrélations des entrées rétiniennes (Usrey *et al.* 1998). Ils ont pour cela enregistré l'activité simultanée de cellules ganglionnaires de la rétine chez le chat ainsi que de leurs cellules cibles dans le LGN. Ils ont alors constaté que lorsque deux potentiels d'action rapprochés provenant de la rétine parviennent à la cellule cible thalamique, le second potentiel d'action est beaucoup plus efficace pour évoquer une réponse que le premier (voir figure 4.9). Cet effet est appelé par les auteurs *paired-spike enhancement*, et correspond à la propriété de détection de coïncidences des neurones du LGN.

Cette propriété de détection de coïncidences a aussi été observée entre le thalamus et le cortex en utilisant le même paradigme expérimental (Usrey 2002). La figure 4.10 montre ainsi l'efficacité du second potentiel d'action présynaptique en fonction du délai avec le premier, dans le système visuel (entre le LGN et le cortex visuel primaire du chat) (Usrey *et al.* 2000) ou somatosensoriel (entre le complexe ventrobasal dans le thalamus et le cortex somatosensoriel secondaire du chat) (Roy et Alloway 2001). La précision de la détection de coïncidences est grande : de l'ordre de la milliseconde. Cela montre expérimentalement la capacité des neurones corticaux à détecter des corrélations très fines dans les entrées tha-

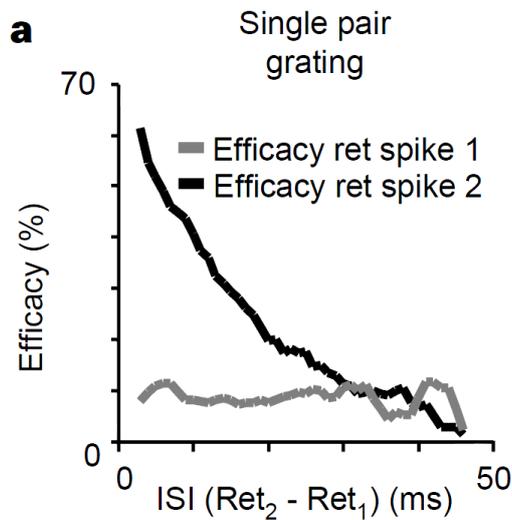


Figure 4.9 – Probabilité qu’une cellule thalamique décharge en fonction du délai entre deux événements présynaptiques provenant de la rétine. Le second potentiel d’action rétinien augmente fortement la probabilité de réponse lorsque le délai est court (Usrey *et al.* 1998).

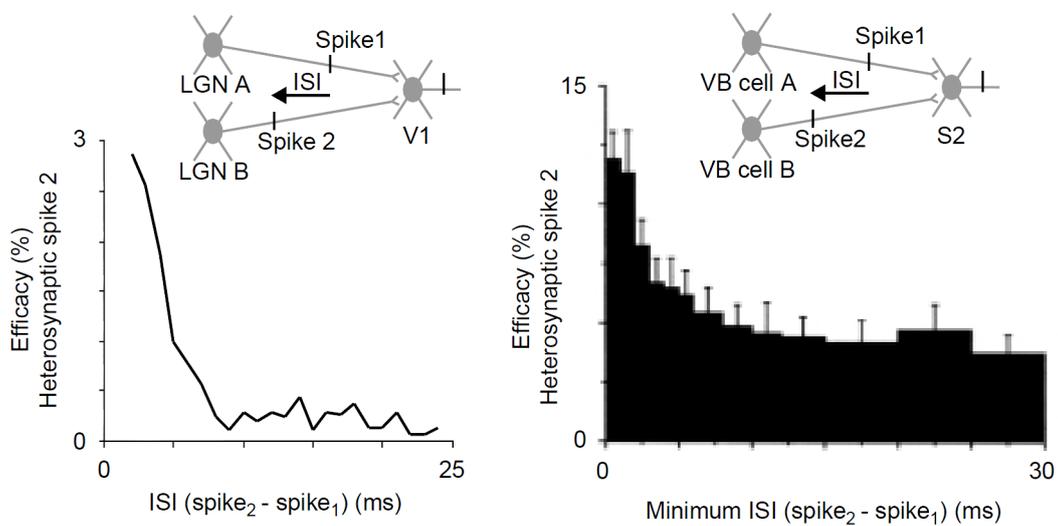


Figure 4.10 – Probabilité qu’une cellule décharge en fonction du délai entre deux événements présynaptiques. Même protocole que dans la figure 4.9, mais dans le système thalamocortical visuel (à gauche) ou somatosensoriel (à droite) du chat (Usrey 2002).

lamiques. Ce phénomène permettrait d’amplifier le signal provenant du thalamus et de compenser le très faible nombre d’entrées thalamiques comparé au nombre de connexions cortico-corticales (Usrey 2002).

4.4 Travaux théoriques sur les corrélations

Les travaux théoriques sur les corrélations neuronales s'intéressent à plusieurs questions. D'abord, quelles sont les caractéristiques des corrélations dans l'activité spontanée d'un réseau de neurones ? Il est utile de savoir quantifier les corrélations dans un réseau de manière théorique si l'on veut discuter de leur rôle computationnel. Ensuite, les neurones sont-ils sensibles aux corrélations de leurs entrées ? Cette question est un préalable nécessaire à toute théorie de computation basée sur la synchronisation. Une autre question concerne la possibilité éventuelle des neurones de transmettre les corrélations de manière fiable et robuste au sein d'un réseau. Enfin, quel est l'impact des corrélations sur le codage de l'information par une assemblée de neurones ? Répondre à cette dernière question permet d'apporter des arguments dans le débat entre codage fréquentiel et temporel. Dans cette partie, nous présentons les différentes études théoriques portant sur ces sujets.

4.4.1 Dynamique des réseaux de neurones

Nous nous intéressons dans cette section à l'activité dynamique interne d'un grand réseau de neurones (en prenant le cortex pour modèle biologique). La compréhension du codage et de la computation passe en effet par celle des phénomènes de corrélations dans l'activité d'un réseau.

Le cerveau est toujours actif, même en l'absence de tout stimulus extérieur. Cet état dynamique spontané est généré de manière interne. Néanmoins, la dynamique corticale reste sensible à des perturbations extérieures, ce qui permet de réagir efficacement et rapidement à des stimuli. Mathématiquement, le comportement asymptotique d'un système dynamique déterministe peut être fixe, périodique, quasi-périodique, ou chaotique (Strogatz 1994). De tous ces comportements, l'état chaotique est celui qui semble le plus proche des observations expérimentales de l'activité corticale, caractérisée par une grande complexité (Vogels *et al.* 2005).

Dynamique des réseaux impulsifs

Les réseaux de neurones impulsifs, de connectivité éparsée, et équilibrés, permettent une dynamique chaotique. Ils ont été largement étudiés sur le plan théorique (Van Vreeswijk et Sompolinsky 1996, Amit et Brunel 1997b, Vreeswijk et Sompolinsky 1998, Brunel 2000), notamment par une approche en champ moyen. Cette technique consiste à utiliser l'homogénéité statistique des entrées synaptiques pour obtenir des équations auto-cohérentes. La détermination des fonctions de transfert des modèles de neurones en question est alors cruciale (voir section 2.5). Ces résultats théoriques, ainsi que ceux discutés dans la section 3.5, renforcent l'idée que l'excitation et l'inhibition sont équilibrées dans le cortex. Le réseau équilibré à connectivité éparsée est ainsi un bon modèle pour l'activité cérébrale spontanée.

Les réseaux aléatoires de neurones intègre-et-tire excitateurs et inhibiteurs présentent une dynamique riche qui peut se classer en quatre états (Brunel 2000). L'activité individuelle des neurones peut être régulière (périodique) ou

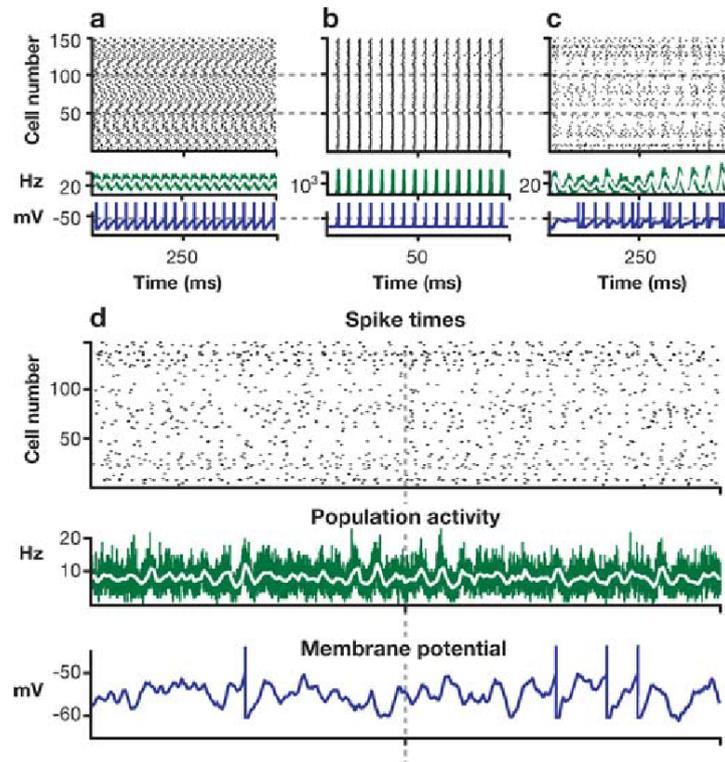


Figure 4.11 – Différents états dynamiques d'un réseau de neurones (Vogels *et al.* 2005). **a**, état régulier asynchrone, **b**, état régulier synchrone, **c**, état irrégulier synchrone, **d**, état irrégulier asynchrone.

irrégulière, tandis que l'activité globale peut être synchronisée ou désynchronisée, ce qui donne lieu à quatre combinaisons possibles (voir figure 4.11). La modulation entre ces états se fait en fonction de l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition, ainsi que des caractéristiques de l'entrée externe (amplitude et fréquence).

1. Les **états réguliers synchrones** correspondent au régime au-dessus du seuil (*mean-driven regime*) lorsque l'excitation domine l'inhibition. Les neurones se comportent alors comme des oscillateurs et déchargent de manière régulière et synchronisée. L'activité globale est oscillatoire.
2. Dans les **états réguliers asynchrones**, les neurones se comportent aussi comme des oscillateurs, mais sans être synchronisés de manière globale. L'activité globale est ainsi stationnaire.
3. Dans les **états irréguliers synchrones**, les neurones se trouvent dans un régime de décharge irrégulière (*fluctuation-driven regime*), mais l'activité globale est oscillatoire du fait de la présence de synchronisation au sein de la population.
4. Dans les **états irréguliers asynchrones**, l'activité globale est stationnaire et non synchronisée, et la décharge des neurones est faible et fortement irrégulière.

Les états asynchrones sont de bons candidats pour modéliser l'activité cérébrale spontanée observée dans le cortex (Abbott et Van Vreeswijk 1993, Destexhe

1994, Tsodyks et Sejnowski 1995, Brunel et Hakim 1999, Fusi et Mattia 1999, Gerstner 2000, Van Vreeswijk 2000, Mehring *et al.* 2003). Ils sont en accord avec les observations expérimentales de l'irrégularité de la décharge dans le cortex (voir section 3.3), et donnent une explication pour l'origine d'une partie du bruit neuronal (Vogels *et al.* 2005). De plus, l'état asynchrone irrégulier est adapté pour répondre de manière très rapide à un changement transitoire des entrées neuronales (Treves 1993, Tsodyks et Sejnowski 1995, Van Vreeswijk et Sompolinsky 1996, Amit et Brunel 1997ab).

Oscillations et synchronie dans les réseaux récurrents

L'apparition d'oscillations globales dans un réseau, où tous les neurones oscillent à la même fréquence et de manière (globalement ou partiellement) synchrone, a été largement étudiée (Mirollo et Strogatz 1990, Abbott et Van Vreeswijk 1993, Van Vreeswijk *et al.* 1994, Gerstner 1995, Hansel *et al.* 1995, Gerstner *et al.* 1996b, Wang et Buzsáki 1996, Traub *et al.* 1996), notamment dans des réseaux à connectivité totale (Golomb et Rinzel 1994, Van Vreeswijk et Sompolinsky 1996). Un état dynamique comportant des oscillations mais sans une activité fortement synchrone est possible dans des réseaux aléatoires inhibiteurs (Van Vreeswijk *et al.* 1994, Wang et Buzsáki 1996, Traub *et al.* 1996, White *et al.* 1998, Brunel et Hakim 1999, Whittington *et al.* 2000) ou équilibrés (Amit et Brunel 1997a, Brunel 2000). Dans le cas d'un réseau inhibiteur et recevant des entrées externes excitatrices, l'origine des oscillations rapides peut s'expliquer simplement (Brunel et Hakim 1999). Une augmentation transitoire de l'activité du réseau provoque une hausse de l'activité inhibitrice, donc une baisse de l'activité après environ une constante de temps synaptique, et enfin une nouvelle hausse de l'activité consécutive à une baisse de l'inhibition. La période des oscillations est donc de l'ordre du double de la constante de temps synaptique.

Connectivité et corrélations

Quelle est l'influence de la structure d'un réseau de neurones sur les corrélations? Répondre à cette question permettrait d'obtenir de meilleures estimations des corrélations dans les études expérimentales, et aussi d'inférer des propriétés sur l'architecture du réseau à partir des mesures expérimentales de l'activité neuronale (Trousdale *et al.* 2012).

Une première approche consiste à étudier l'expression de la fonction de cross-corrélation entre deux neurones induite par une connexion synaptique directe (Knox 1974, Ashby et Zilm 1982, Fetz et Gustafsson 1983, Herrmann et Gerstner 2001 2002, Veredas *et al.* 2005) ou par des entrées communes (Kirkwood et Sears 1978, Moreno-Bote et Parga 2006, de La Rocha *et al.* 2007, Shea-Brown *et al.* 2008, Tchumatchenko *et al.* 2010b, Ostojic *et al.* 2009). Les méthodes utilisées comprennent notamment la théorie de la réponse linéaire et l'équation de Fokker-Plank. Ces travaux permettent de relier la fonction de cross-corrélation aux paramètres du neurone et du réseau environnant.

Une autre approche consiste à étudier les liens entre la structure de connectivité du réseau et les corrélations entre neurones (Liu et Nykamp 2009, Pernice *et al.* 2011, Zhao *et al.* 2011, Yger *et al.* 2011). En particulier, on peut chercher à caractériser les connectivités synaptiques qui ont tendance à favoriser des corrélations importantes, et celles qui ont tendance à conduire à des corrélations faibles.

Dans Yger *et al.* (2011), l'effet de la topologie sur les corrélations est étudié, à l'aide de simulations, dans un réseau équilibré, à connectivité éparsée, et constitué de neurones intègre-et-tire à conductances. Au niveau macroscopique, la structure des corrélations apparaît indépendante du profil de connectivité dans le régime irrégulier synchrone.

Dans Pernice *et al.* (2011), les effets de la connectivité synaptique directe ou indirecte sur les corrélations sont étudiés, à l'aide d'une décomposition en série de la matrice de covariance et de la théorie des processus de Hawkes. Les caractéristiques de la distribution du degré de connectivité influencent le niveau macroscopique des corrélations dans le réseau. Lorsque la distribution est étroite, la connectivité a peu d'influence sur les corrélations (en accord avec (Yger *et al.* 2011)), alors que c'est l'inverse lorsque cette distribution est étendue.

Dans Zhao *et al.* (2011), des graphes aléatoires du second ordre sont étudiés. La probabilité de connexion entre deux neurones n'est plus la seule à être imposée (comme dans les graphes aléatoires d'Erdős-Rényi (Erdős et Rényi 1959)), mais aussi les probabilités des quatre différents motifs de connectivité entre deux ou trois neurones : motifs réciproque, convergent, divergent ou de chaîne, selon la terminologie des auteurs. Il est alors montré que seules les fréquences des motifs convergent ou de chaîne influencent le niveau des corrélations (de manière décroissante et croissante, respectivement), et cela pour de nombreux modèles de neurones différents.

Théories de champs moyen

Connaître les caractéristiques des corrélations dans de grands réseaux de neurones a une influence majeure sur les modèles utilisés pour comprendre leur comportement macroscopique. Ces réseaux sont des systèmes complexes, au sens où leur dynamique provient de l'interaction non linéaire et stochastique d'un grand nombre d'éléments individuels. Une approche est de considérer l'activité moyenne d'un grand nombre de neurones et de passer à une formulation continue de la dynamique neuronale, en passant à la limite d'un nombre infini de neurones. La variable est alors la fréquence moyenne de décharge au sein d'une grande assemblée de neurones. C'est l'approche de **champ moyen** (*mean field theory*) (Amari 1972 1977, Wilson et Cowan 1972 1973), où les interactions entre les neurones sont réduites à une moyenne, sous l'hypothèse cruciale d'indépendance. De nombreux résultats sur la dynamique de grands réseaux de neurones ont été obtenus avec cette approche (Ermentrout 1998, Coombes 2005), concernant par exemple l'apparition de motifs spatio-temporels dans le cortex visuel (Ermentrout et Cowan 1979, Bressloff *et al.* 2002). Le cadre est alors celui des systèmes dynamiques, car les modèles sont déterministes.

Il est cependant possible de considérer les aspects stochastiques en incorporant le bruit dans les modèles. La présence de bruit, et en particulier de corrélations entre les neurones, a en effet probablement une influence importante sur la dynamique et sur la computation (Rolls et Deco 2010). Notamment, l'observation expérimentale de corrélations remet en question l'approche déterministe et entièrement basée sur une fréquence de décharge moyenne, comme celle des premières théories de champs moyen. Les travaux sur de tels modèles stochastiques permettent l'étude de comportements dynamiques plus riches et plus réalistes que les modèles déterministes (Brunel 2000, Cai *et al.* 2004, El Boustani et Destexhe 2009, Faugeras *et al.* 2009, Touboul et Ermentrout 2010). Le passage à la limite d'un nombre infini de neurones n'est alors pas toujours pertinent sur le plan biologique, et apparaît plutôt comme une singularité des modèles (Touboul et Ermentrout 2010). L'étude des effets spécifiquement dus à un nombre fini de neurones (*finite size effects*) conduit à la prise en compte des corrélations dans la dynamique.

Il n'y a pas de consensus sur la nécessité de prendre en compte les corrélations dans l'étude de la dynamique de grands réseaux de neurones. Certains travaux montrent ainsi que les corrélations dues aux entrées communes sont très faibles (Renart *et al.* 2010, Ecker *et al.* 2010), sans doute à cause des corrélations entre excitation et inhibition qui tendent à annuler les corrélations (décorrélation). Ces résultats peuvent inciter à supposer l'indépendance des neurones dans les modèles. Cependant, il convient de réaliser que des corrélations faibles ne sont pas synonymes d'indépendance, et peuvent tout à fait avoir un impact sur la computation neuronale. C'est un point majeur de notre travail, exposé dans le chapitre 8.

4.4.2 Détection de coïncidences

Les neurones sont-ils sensibles aux corrélations de leurs entrées ? Dans un cas idéal d'un modèle impulsionnel à fuite où le bruit synaptique est nul, cette propriété de détection de coïncidences provient essentiellement de la présence d'un seuil (voir figure 4.12). Le modèle intègre-et-tire est ainsi clairement sensible aux coïncidences : le neurone ne répond que lorsque le délai entre deux potentiels d'action présynaptiques est suffisamment court par rapport à la constante de temps membranaire. Ce n'est pas le cas d'un intégrateur parfait (sans fuite), qui agit essentiellement comme un compteur d'entrées sans prendre en compte la temporalité des entrées (ce cas correspond d'ailleurs à la limite d'un intègre-et-tire où la constante de temps membranaire tend vers l'infini).

De manière générale, avec des modèles plus complexes, du bruit synaptique, et un grand nombre d'entrées présynaptiques corrélées à un certain degré, la sensibilité des neurones aux corrélations est plus difficile à étudier analytiquement. Des résultats numériques restent néanmoins possibles. On peut distinguer les modèles où les entrées sont impulsionnelles et ceux où les entrées sont diffusives (approximation de diffusion).

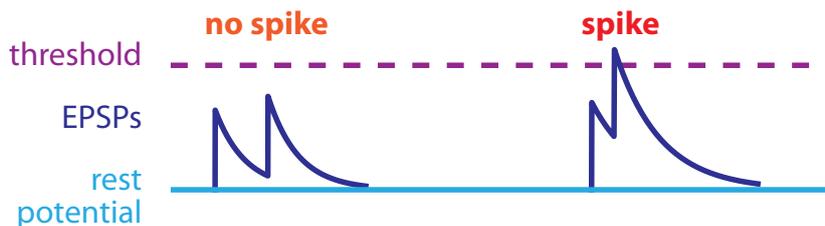


Figure 4.12 – Principe de la détection de coïncidences. La détection de coïncidences provient directement du phénomène de seuil dans un modèle à fuite et sans bruit. Création originale.

Entrées impulsionnelles

Dans Kempter *et al.* (1998), les auteurs étudient la réponse d'un modèle intègre-et-tire à fuite à une entrée périodique et stochastique. Il est trouvé qu'un tel modèle est effectivement sensible aux coïncidences, avec une résolution temporelle de l'ordre de la constante de temps membranaire, et l'existence d'un seuil optimal pour la détection de coïncidences (un seuil trop haut conduit à une réponse trop faible, un seuil trop bas correspond à un régime non équilibré).

Dans Salinas et Sejnowski (2001), la propriété de détection de coïncidences est étudiée dans un modèle de marche aléatoire, similaire à un modèle intègre-et-tire à fuite. Il est trouvé que dans le régime équilibré, la décharge est provoquée par les fluctuations du potentiel de membrane et le neurone est sensible aux coïncidences, alors que c'est beaucoup moins le cas dans le régime non-équilibré, où la décharge est déterminée par la moyenne.

Dans Rudolph et Destexhe (2001), les auteurs évaluent numériquement la réponse d'un modèle compartimental de neurone à des entrées poissonniennes corrélées et distribuées sur l'arbre dendritique. Ils observent une sensibilité très fine aux corrélations (voir figure 4.12). De plus, le neurone affiche un comportement de résonance stochastique, où la détection optimale d'un stimulus périodique correspond à des corrélations assez faibles et à des fluctuations du potentiel de membrane de l'ordre de $\simeq 4$ mV, similaire à ce qui est observé dans le cortex *in vivo*.

Dans Rudolph et Destexhe (2003b), les auteurs s'intéressent au régime computationnel d'un modèle compartimental de neurone dans des conditions physiologiques, qui peut agir soit comme un intégrateur, soit comme un détecteur de coïncidences. Le neurone reçoit des entrées poissonniennes indépendantes distribuées en espace sur l'arbre dendritique, et en temps selon un profil gaussien de variance variable (faible pour la détection de coïncidence, élevé pour l'intégration). Il apparaît alors que le régime computationnel est continu plutôt que discret, et qu'il existe un continuum de modes entre l'intégration et la détection de coïncidences. Par ailleurs, les propriétés statistiques du bruit synaptique modulent le régime de computation entre l'intégration et la détection de coïncidences.

Notre travail sur la détection de coïncidences (voir chapitre 8) s'inscrit dans ce cadre (Rossant *et al.* 2011c). La probabilité d'émission d'un potentiel d'action en sortie est calculée en fonction de la taille de l'EPSP, pour un modèle linéaire

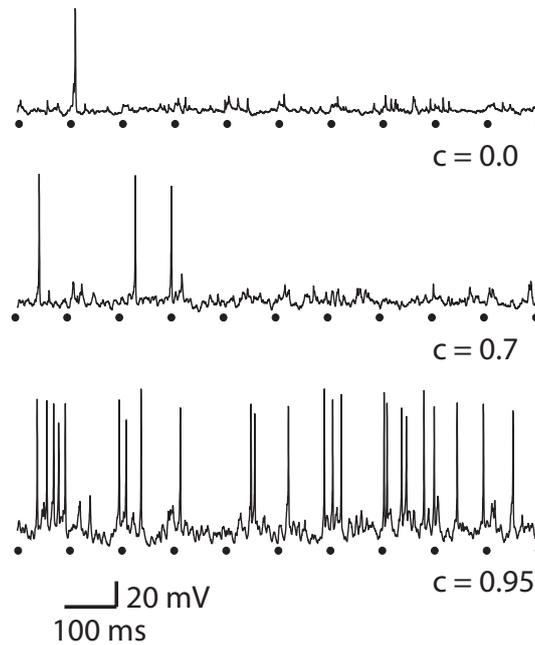


Figure 4.13 – Sensibilité d’un modèle compartimental de neurone au degré de corrélation dans ses entrées (Rudolph et Destexhe 2001).

général de neurones et en présence d’un bruit synaptique équilibré. Cette fonction est convexe pour des EPSPs suffisamment petits ce qui permet de quantifier la propriété de détection de coïncidences pour une large classe de modèles de neurones.

Entrées diffusives

Plusieurs résultats sont connus en ce qui concerne la réponse de modèles impulsionnels de neurones à des entrées corrélées, dans l’approximation de diffusion. Dans tous les travaux ci-dessous, l’approche théorique consiste à étudier l’équation de Fokker-Planck associée à l’aide de méthodes perturbatives. Cela permet d’obtenir la dépendance de la réponse du neurone aux propriétés statistiques des entrées (notamment les corrélations).

Dans Moreno *et al.* (2002), Moreno-Bote *et al.* (2008), la fréquence de décharge d’un neurone intègre-et-tire à fuite et à courants synaptiques instantanés est calculée en fonction de l’autocorrélation et des cross-corrélations des entrées, supposées exponentielles de paramètre τ_c . Des résultats analytiques approchés sont obtenus dans la limite où $\tau_c \ll \tau$ ou $\tau_c \gg \tau$, où τ est la constante de temps membranaire. Le développement asymptotique se fait en $k = \sqrt{\tau_c/\tau}$. Une interpolation est aussi effectuée dans le cas où τ_c ne satisfait pas à ces limites. Dans la limite des corrélations rapides, la fréquence de décharge postsynaptique s’écrit sous la forme :

$$r = r_0(\alpha) - \alpha\sqrt{\tau_c\tau}u(\alpha)$$

où α mesure l’amplitude des corrélations des entrées, et $r_0(\alpha)$ et $u(\alpha)$ sont des

fonctions déterminées analytiquement. Dans la limite des corrélations lentes, l'expression est :

$$r = r_0 + \frac{\alpha}{\tau_c} C$$

où r_0 est la réponse du neurone à des entrées non corrélées et C est une valeur déterminée analytiquement. On constate que r décroît avec τ_c , de plus, le neurone est surtout sensible à des corrélations rapides, avec $\tau_c < \tau$. Par ailleurs, les auteurs montrent que r augmente avec l'amplitude des corrélations, et ce, beaucoup plus dans le régime équilibré que dans le régime non équilibré.

Dans Moreno-Bote et Parga (2004), la même approche est utilisée dans un cadre différent : celle de la réponse à des entrées non corrélées d'un intègre-et-tire à fuite et à courants synaptiques *non instantanés* (exponentiels de paramètre τ_s). La constante synaptique τ_s joue alors le rôle de τ_c . Les corrélations d'un courant diffusif proviennent en effet soit de corrélations entre les trains de potentiels d'action, soit d'un filtrage synaptique.

4.4.3 Transmission des corrélations

On peut distinguer deux aspects sur les études traitant de la transmission des corrélations. D'abord, quelle est la corrélation en sortie d'une paire de neurones recevant des entrées corrélées ? Il s'agit en quelque sorte d'étudier la fonction de transfert *du second ordre* d'une paire de neurones, autrement dit, la corrélation entre les trains de potentiels d'action en sortie, en fonction de la corrélation entre les courants synaptiques en entrée. Ensuite, les corrélations peuvent-elles être transmises à travers plusieurs couches neuronales ? Ces questions ont une certaine importance dans la recherche d'un éventuel rôle computationnel des corrélations.

Transfert des corrélations

Dans Moreno-Bote et Parga (2006), les auteurs calculent analytiquement la fonction de transfert jusqu'au second ordre d'un neurone ou d'une paire de neurones intègre-et-tire à fuite et à courants synaptiques exponentiels. Les méthodes utilisées sont très similaires à celles qui permettent d'obtenir des résultats sur la détection de coïncidences dans Moreno *et al.* (2002), Moreno-Bote et Parga (2004), Moreno-Bote *et al.* (2008). Cela permet notamment d'obtenir des expressions pour la corrélation en sortie entre deux neurones en fonction des corrélations des courants en entrée.

Dans de La Rocha *et al.* (2007), les liens entre la corrélation entre les courants synaptiques (dans l'approximation de diffusion) et les corrélations entre les trains de potentiels d'action en sortie sont étudiés à l'aide d'enregistrements *in vitro* ainsi que de développements analytiques et numériques. La corrélation en sortie croît avec la corrélation en entrée, mais reste toujours inférieure à celle-ci. De manière plus inattendue, la corrélation en sortie croît avec la fréquence de décharge en sortie. Cette dépendance apparaît être générale dans le sens où elle est reproduite par un simple modèle neuronal linéaire à seuil (le seuil semble être la propriété cruciale). Cette caractéristique a probablement des implications importantes sur

les théories de codage neuronal, car elle relie les quantités fondamentales des théories impulsionnelles et fréquentielles (Shea-Brown *et al.* 2008). Par exemple, si la fréquence de décharge est sélective à une propriété du stimulus, alors c'est peut-être aussi le cas pour les corrélations.

Une autre approche est utilisée dans Tchumatchenko *et al.* (2010ab 2011). Le potentiel de membrane est modélisé par un processus stochastique gaussien corrélé, et un seuil est responsable des potentiels d'action. Il n'y a pas de réinitialisation, ce qui simplifie les développements analytiques. Les auteurs retrouvent et généralisent les résultats précédents, en montrant notamment l'influence de la structure temporelle des corrélations en entrée sur les corrélations en sortie. En particulier, la mesure des corrélations du nombre de potentiels d'action dans une fenêtre temporelle plus grande que l'échelle des corrélations en entrée conduit à une estimation incorrecte de ces corrélations.

Chaînes de synchronie

Une autre approche s'intéresse à la transmission des corrélations à travers un réseau *feed-forward*. Une théorie populaire est celle des **chaînes de synchronie** (*synfire chains*) (Abeles 1991, Abeles *et al.* 1993). Dans ce modèle, plusieurs couches de N neurones chacune sont connectées de manière complète et linéaire : tous les neurones de la couche k sont connectés de manière excitatrice à tous les neurones de la couche $k + 1$ (voir figure 4.14). L'idée est que si une proportion suffisante de neurones de la couche k sont synchrones, tous les neurones de la couche $k + 1$ reçoivent alors un barrage d'entrées excitatrices synchrones qui les font décharger simultanément. Ainsi, le paquet de potentiels d'action synchrones (*pulse packet*) se propage au sein de la chaîne, constituant un possible composant d'un code neuronal basé sur la synchronisation.

La propagation des *synfire chains* a été largement étudiée (Herrmann *et al.* 1995, Aertsen *et al.* 1996, Diesmann *et al.* 1999, Câteau et Fukai 2001, Vogels *et al.* 2005, Kumar *et al.* 2010). Il est ainsi montré dans Diesmann *et al.* (1999), Gewaltig *et al.* (2001) qu'une propagation fiable et précise est possible dans un réseau *feed-forward* bruité. La dynamique du modèle dans l'espace d'états (dispersion temporelle et taille du paquet) est étudiée. Il existe un attracteur, correspondant à une transmission fiable de la chaîne, et un bassin d'attraction (zone stable). Lorsque le paquet initial est suffisamment important et précis, la chaîne de synchronie se propage de manière stable.

Cependant, les résultats sont différents lorsque la chaîne est incluse dans un réseau récurrent (Mehring *et al.* 2003). La propagation n'est plus stable et peut conduire à une explosion de la chaîne (synchronisation globale). La propagation de la chaîne a un effet sur le réseau environnant qui tend à l'amplifier et conduit finalement à une explosion. Des mécanismes supplémentaires sont alors nécessaires pour conduire à une propagation stable de la chaîne, comme par exemple la prise en compte de l'inhibition (Chang et Jin 2009, Kremkow *et al.* 2010) ou du bruit (Van Rossum *et al.* 2002, Aviel *et al.* 2003, Vogels et Abbott 2005), ou la considération de modèles à conductances plutôt qu'à courants synaptiques (Kumar *et al.* 2008).

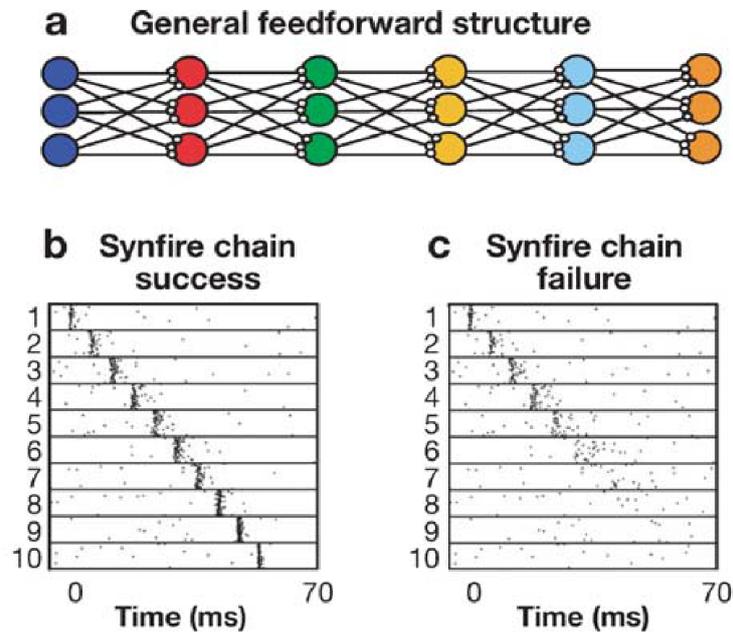


Figure 4.14 – Chaînes de synchronie. a. Structure de connectivité d'une chaîne de synchronie. b, c. Propagation d'une chaîne de synchronie (Diesmann *et al.* 1999, Vogels *et al.* 2005).

Par ailleurs, d'autres modes de propagation sont possibles dans cette architecture, comme la propagation d'un code basé sur la fréquence de décharge (Van Rossum *et al.* 2002, Litvak *et al.* 2003, Vogels *et al.* 2005). Dans ce cas, la synchronisation est à éviter car elle détruit un tel code; le bruit permet alors d'empêcher une synchronisation excessive des neurones.

Il est possible d'utiliser les *synfire chains* dans un but computationnel. Ainsi, dans Abeles *et al.* (2004), Hanuschkin *et al.* (2011), Schrader *et al.* (2010), ces chaînes sont combinées de manière hiérarchique pour générer des comportements complexes (voir section 4.5.3).

4.4.4 Codage neuronal et corrélations

Quel est l'impact des corrélations sur le codage de l'information par une population de neurones? Cette question a une grande importance dans le débat sur le codage de l'information, car la théorie fréquentielle repose sur une hypothèse cruciale d'indépendance des neurones. La question de l'impact de corrélations, même faibles, sur la possibilité d'un codage fréquentiel est donc essentielle.

Le cadre théorique généralement utilisé est celui de la théorie de l'information (Shannon et Weaver 1962, Cover *et al.* 1991, Quiroga et Panzeri 2009). La définition même des corrélations ou de la notion d'indépendance, dans le contexte du codage neuronal, n'est pas évidente, et plusieurs définitions complémentaires coexistent. Dans Schneidman *et al.* (2003a), les auteurs distinguent trois définitions. L'indépendance de l'activité d'abord, qui correspond à l'indépendance statistique des neurones dans le cas stationnaire. L'indépendance conditionnelle

ensuite, qui correspond à l'indépendance conditionnée sur le stimulus. L'indépendance de l'information enfin, qui correspond à la synergie entre deux neurones (le surplus ou le manque d'information de la paire par rapport à l'hypothèse d'indépendance).

Ces définitions conduisent aux notions de *redondance*, où l'information de la population est inférieure à celle sous l'hypothèse d'indépendance, et de *synergie*, où l'information de la population est supérieure. La présence de corrélations au sein d'une assemblée de neurones peut conduire à l'un ou l'autre de ces phénomènes (Latham et Nirenberg 2005, Averbeck *et al.* 2006). Il y a par ailleurs un compromis entre indépendance et redondance (Tkačik *et al.* 2010) : l'indépendance permet de maximiser la capacité de l'information encodée par une population et de mieux représenter le stimulus. Cependant, la présence de bruit peut conduire à des erreurs dans la représentation de l'information, et une certaine redondance est nécessaire pour améliorer la fiabilité du système (à l'instar d'un code correcteur d'erreur).

Les corrélations dans la rétine

Ces travaux théoriques permettent de quantifier l'impact des corrélations sur un code de population dans les enregistrements électrophysiologiques, notamment dans la rétine. Cette structure neuronale est en effet bien isolée du reste du cerveau, constitue la porte d'entrée de l'information dans le système visuel et forme donc un objet de choix pour l'étude du codage de l'information par une population de neurones. Les grilles multi-électrodes permettent d'enregistrer l'activité de plusieurs dizaines de neurones simultanément *in vitro* pendant qu'un stimulus visuel est présenté à la rétine (Meister *et al.* 1995, Berry *et al.* 1997).

Grâce à cette technique, on a découvert des corrélations entre paires de cellules ganglionnaires de la rétine. Il apparaît que ces corrélations sont responsables d'une redondance significative dans l'activité de la rétine (Puchalla *et al.* 2005). Des études plus récentes montrent cependant que certains motifs de corrélations sont redondants (comme la synchronisation de plusieurs cellules), tandis que d'autres sont synergiques (une cellule active et toutes les autres inactives) (Schneidman *et al.* 2011).

De plus, les corrélations des paires de neurones, bien que faibles, permettent de représenter la majeure partie de l'information contenue dans l'activité coordonnée de la population (Schneidman *et al.* 2006). Pour cela, les auteurs ont élaboré un modèle minimal capturant les statistiques d'ordre 1 et 2. Ce modèle minimal vérifie la propriété de l'entropie maximale, qui permet de s'assurer que la distribution est la moins structurée parmi toutes celles vérifiant les conditions imposées (Jaynes 1957, Schneidman *et al.* 2003b). Le modèle obtenu est équivalent au modèle d'Ising de la physique statistique. Un modèle basé sur l'indépendance des neurones ne permet au contraire absolument pas de reproduire les statistiques observées.

Ce résultat souligne donc l'importance du rôle des corrélations pour la représentation de l'information dans la rétine, mais suggère aussi que les corrélations d'ordre deux seraient suffisantes pour une population de quelques dizaines de neurones. Cependant, suite à l'amélioration des techniques expérimentales permettant

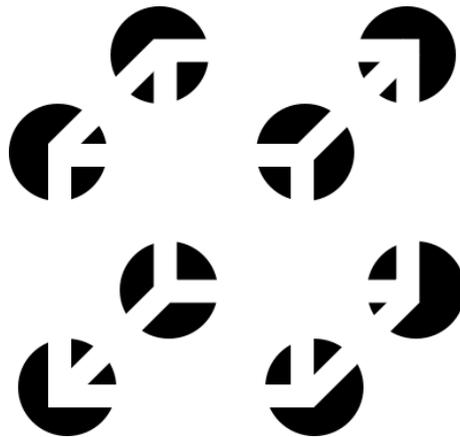


Figure 4.15 – Cube de Kanizsa. Nous percevons un cube dans cette image, de par la continuité des segments dans les disques, bien qu'aucun cube ne soit dessiné (Kanizsa 1979).

d'enregistrer simultanément l'activité de plus d'une centaine de neurones, il a été montré que les corrélations des paires ne suffisent plus dans une population plus grande (Roudi *et al.* 2009). En revanche, l'intégration d'interactions d'ordre supérieur mais éparées permet de capturer avec une grande précision les statistiques de la population (Ganmor *et al.* 2011ab).

4.5 Rôles computationnels des corrélations

Nous pouvons maintenant tenter d'apporter des éléments de réponse à la problématique de notre thèse : les corrélations neuronales ont-elles un rôle computationnel ? Bien que cette question reste aujourd'hui encore controversée, un faisceau d'indices laisse penser à notre avis que les corrélations jouent effectivement un rôle pour le codage et la computation. Nous présentons ici ces indices à la lumière des travaux expérimentaux et théoriques sur les corrélations présentés jusqu'ici dans ce chapitre.

4.5.1 La théorie du liage perceptif

Comment le cerveau est-il capable de traiter l'information de manière distribuée à travers des assemblées neuronales distantes ? Nos percepts nous paraissent unifiés, alors que nous savons que différents aspects d'un même percept sont traités dans différentes zones cérébrales. La manière dont le cerveau est capable de relier ces différents aspects pour permettre une conscience perceptive unique est appelée **problème du liage perceptif** (Treisman 1996, Engel et Singer 2001). Il s'agit d'une notion à la frontière de la psychologie et de la philosophie. Ainsi, selon la théorie du *Gestalt* (forme) en psychologie (Kanizsa 1979), des objets distincts nous paraissent appartenir à un même objet s'ils partagent certaines caractéristiques communes (voir figure 4.15). La théorie du liage perceptif est aussi reliée aux théories neuronales de la conscience (Crick et Koch 1990).

Il a été proposé un mécanisme neuronal pour répondre à ce problème : c'est le liage par synchronie (Gray *et al.* 1989, Gray 1999, Singer 1999, Engel et Singer 2001, Fries 2009). Selon cette théorie, le liage perceptif est réalisé par la synchronisation d'oscillations gamma entre différentes zones cérébrales. L'idée est que deux réseaux de neurones sont synchrones dès lors qu'ils traitent l'information reliée à un même objet perceptif. Cette proposition est motivée par des observations expérimentales sur les oscillations gamma et la synchronisation lors de certaines tâches cognitives. Il y a une large littérature sur ce sujet qui reste controversé (Shadlen et Movshon 1999, Gray 1999).

Les études expérimentales sur le sujet tendent à montrer une synchronisation sélective reliée au liage perceptif. Autrement dit, il s'agit de trouver des corrélations spécifiques au stimulus, qui sont plus fortes lorsque les neurones en question traitent l'information provenant d'un seul et même objet (Singer 1999, Salinas et Sejnowski 2001).

Dans Gray *et al.* (1989), Engel *et al.* (1991ab), Kreiter et Singer (1996), un ou deux objets sont présentés dans les champs récepteurs de deux neurones du cortex visuel primaire. Bien que la fréquence moyenne de décharge soit similaire dans les deux cas, la synchronisation des neurones est bien supérieure lorsqu'un seul objet est présent.

De la même manière, dans Fries *et al.* (1997), la synchronisation et la puissance spectrale dans la bande de fréquence gamma sont étudiées dans le cortex visuel primaire du chat en situation de rivalité binoculaire (deux stimuli visuels différents sont présentés à chaque œil, il y a alors bistabilité dynamique de la perception visuelle). Les neurones apparaissent beaucoup plus synchronisés lorsqu'ils traitent le stimulus effectivement perçu, alors que la fréquence de décharge n'apparaît pas sélective à la dominance oculaire. Des phénomènes similaires ont été observés chez l'Homme, en utilisant des techniques d'enregistrement macroscopiques (Joliot *et al.* 1994, Tallon-Baudry *et al.* 1996, Keil *et al.* 1999).

De manière plus générale, la littérature sur les oscillations gamma est extrêmement large et diverse (Tallon-Baudry et Bertrand 1999, Engel et Singer 2001, Fries 2009, Uhlhaas *et al.* 2009). Ces oscillations ont été observées dans de très nombreuses espèces animales, vertébrées ou invertébrées, dans de nombreuses zones cérébrales, corticales ou non (Fries 2009). Elles sont reliées spécifiquement à un état cérébral actif et ont été observées dans de nombreuses tâches cognitives, comme l'attention, la mémoire, l'intégration multisensorielle. Cela suggère un rôle computationnel important pour ces oscillations dans les tâches cognitives.

Notons que la bande de fréquence de ces oscillations gamma correspond à l'échelle temporelle de la détection de coïncidences dans le cortex *in vivo*. En effet, l'échelle temporelle de synchronisation dans un contexte d'oscillations gamma ($f \simeq 50$ Hz) est d'environ 10 ms (la demi-période), soit l'ordre de grandeur de la constante de temps membranaire (Fries 2009). Les synchronisations dans cette bande de fréquence sont ainsi détectables par les neurones et peuvent donc hypothétiquement participer à la computation neuronale.

Notons enfin que toutes ces observations sur le rôle computationnel de la synchronisation pour le liage perceptif, ou pour d'autres tâches cérébrales, sont cor-

relatives, ce qui peut expliquer le caractère contesté de ces théories.

4.5.2 Corrélations et pathologies neuropsychiatriques

Une autre approche pour explorer le rôle des corrélations dans la fonction cérébrale est celle de l'étude des liens entre ces corrélations et les dysfonctions cognitives. Ce point de vue se rapproche de celui des neuropsychiatres avant l'avènement des techniques non invasives d'enregistrement cérébral, comme rapporté par exemple dans Sacks (1998). Lorsqu'une région cérébrale précise est systématiquement associée à une dysfonction cognitive particulière, il était possible d'inférer que cette région cérébrale est impliquée dans cette fonction.

Nous pouvons avoir le même point de vue pour le rôle des corrélations dans le fonctionnement du cerveau. Ainsi, chez l'Homme, des dysfonctions des corrélations, des oscillations ou de la synchronie sont associées à plusieurs pathologies neurologiques, comme l'épilepsie, l'autisme, la schizophrénie, la maladie de Parkinson et d'Alzheimer (Uhlhaas et Singer 2006). Cela peut indiquer que les corrélations ont effectivement une importance dans le fonctionnement cérébral, car leurs dysfonctions sont reliées à des troubles cognitifs majeurs. Néanmoins, un lien de cause à effet n'est pas forcément mis en évidence dans ces travaux, et il ne s'agit donc pas d'un argument définitif.

La plupart des études citées ici se basent sur l'observation d'enregistrements macroscopiques (EEG, MEG voire IRMf). Les signaux observés consistent en des moyennes de l'activité de larges assemblées de neurones, aussi les oscillations reflètent-elles l'activité synchrone d'une portion significative de neurones. Par ailleurs, certains travaux s'intéressent à la cohérence fréquentielle de deux zones cérébrales : dans ce cas il s'agit d'étudier le degré de synchronisation entre ces aires.

Schizophrénie

La schizophrénie est caractérisée notamment par des syndromes psychotiques (hallucinations) et une désorganisation des pensées et du comportement (Friston *et al.* 1995, Green 1996). Cette pathologie proviendrait de déficits dans la coordination des processus cérébraux, comme l'attention ou la mémoire de travail (Phillips et Silverstein 2003, Uhlhaas et Singer 2006). Or, selon la théorie du liage perceptif, la synchronisation permettrait cette coordination. La question se pose alors de savoir si la schizophrénie est associée à des déficits de la synchronisation.

De nombreuses études montrent que c'est effectivement le cas (Uhlhaas *et al.* 2006, Uhlhaas et Singer 2010). D'abord, des enregistrements EEG montrent un déficit de la synchronisation spécifiquement dans les bandes beta et gamma (entre 30 Hz et 80 Hz environ) lors de la perception (Kwon *et al.* 1999, Spencer *et al.* 2004, Krishnan *et al.* 2005) ou de tâches cognitives (Spencer *et al.* 2003, Uhlhaas et Singer 2006) (voir figure 4.16). Des anomalies anatomiques concernant la connectivité corticale longue distance au sein de la substance blanche sont reliées à la pathologie et pourraient expliquer les déficits de la synchronisation (Kubicki *et al.* 2007). Par ailleurs, une connectivité accrue à courte distance pourrait expliquer

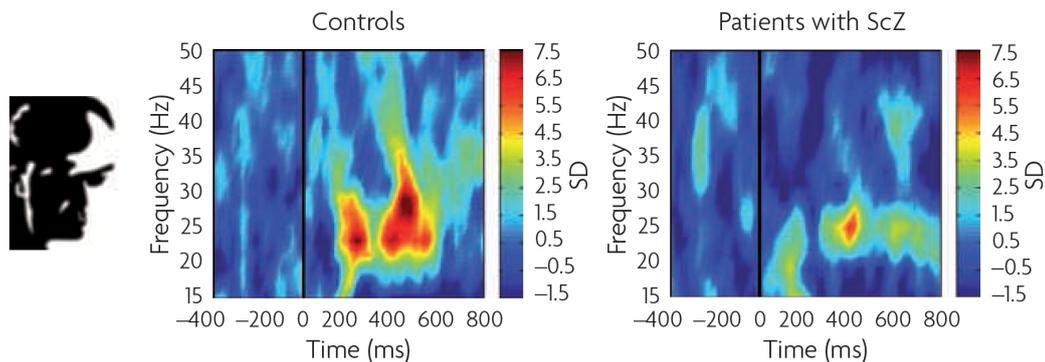


Figure 4.16 – Déficit de la synchronisation chez les patients atteints de schizophrénie. Un visage de Mooney est présenté à des individus de contrôle et à des patients atteints de schizophrénie. La synchronisation de phase moyenne en fonction du temps est obtenue pour toutes les électrodes dans des enregistrements EEG. Les patients présentent un déficit de la synchronisation par rapport au groupe contrôle, surtout dans la bande gamma, entre 200 et 300 ms après la présentation du stimulus (Uhlhaas et Singer 2010).

les hallucinations perceptives, à travers la propagation rétrograde des oscillations depuis les aires de niveau supérieur vers les aires sensorielles primaires (Hubl *et al.* 2004, Uhlhaas et Singer 2006, Mulert *et al.* 2011). Enfin, des anomalies de l'équilibre entre excitation et inhibition ont aussi été associées à la maladie (Yizhar *et al.* 2011b), or des liens existent entre la détection de la synchronisation et cet équilibre (Salinas et Sejnowski 2001, Rossant *et al.* 2011c).

Autisme

L'autisme est un trouble envahissant du développement caractérisé par des déficits de l'interaction sociale, de la communication, et par des comportements restreints et répétitifs (American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. 2000). De la même manière que pour la schizophrénie, les symptômes de l'autisme seraient associés à une dysfonction de l'intégration des processus cognitifs (Frith et Happé 1994, Hill et Frith 2003, Uhlhaas et Singer 2006). Plusieurs études ont constaté des déficits de la synchronisation (Grice *et al.* 2001, Wilson *et al.* 2007, Dinstein *et al.* 2011) et des anomalies de la connectivité neuronale (Just *et al.* 2004 2007). Des anomalies de l'équilibre entre excitation et inhibition sont aussi constatées (Hussman 2001, Rubenstein et Merzenich 2003, Yizhar *et al.* 2011b).

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une forme de démence qui touche surtout la population âgée (Hof et Morrison 1994). Elle est associée à des troubles de la mémoire et à des déficits visuo-spatiaux, cognitifs, et exécutifs (Delbeuck *et al.* 2003). Les études explorant les liens entre la maladie et les oscillations ont surtout montré à l'aide d'enregistrements EEG une baisse de la synchronisation beta, alpha, et gamma au repos (Jeong *et al.* 2001, Stam *et al.* 2002 2003 2005) ou durant

des tâches cognitives (Pijnenburg *et al.* 2004), ainsi qu'une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes theta et delta.

Épilepsie

L'épilepsie est une affection neurologique qui a des causes multiples (dommages structurels, états métaboliques anormaux), des symptômes multiples (hallucinations, convulsions), et qui est caractérisée par une hypersynchronisation de l'activité cérébrale (Penfield et Jasper 1954). Notons la différence avec les pathologies précédentes, qui s'accompagnaient au contraire d'un déficit de la synchronisation. Cela suggère la nécessité d'un équilibre précis entre activité corrélée et décorrélée dans le fonctionnement normal du cerveau (Uhlhaas et Singer 2006).

Une crise d'épilepsie s'accompagne ainsi d'oscillations lentes (quelques Hz) et de grande amplitude dans l'EEG, couvrant une large étendue corticale (Steriade 2003, Niedermeyer et Da Silva 2005). Ces oscillations font probablement intervenir la boucle thalamo-corticale (Steriade et Contreras 1998, Meeren *et al.* 2002). Des oscillations gamma (Allen *et al.* 1992, Rampp et Stefan 2006) ou plus rapides (Bragin *et al.* 1999, Jirsch *et al.* 2006) sont aussi observées.

Une baisse de la synchronie dans la bande beta est aussi parfois observée localement avant une crise d'épilepsie (Quyen *et al.* 2003). Cela permettrait au foyer épileptique d'échapper au contrôle du réseau environnant et de s'étendre progressivement (Uhlhaas et Singer 2006).

L'équilibre entre excitation et inhibition semble là encore être associé à l'épilepsie, notamment de par l'activité GABAergique. Les effets des molécules GABAergiques sur l'activité épileptique sont hétérogènes, parfois diminuant (Snead *et al.* 1992), parfois augmentant (Von Krosigk *et al.* 1993, Marrosu *et al.* 2006) les symptômes. Cela provient des rôles multiples de l'inhibition, qui peut à la fois diminuer l'excitabilité du réseau et éviter l'hyper-synchronisation, mais aussi générer des oscillations rapides qui peuvent être à l'origine d'une crise épileptique (Uhlhaas et Singer 2006).

Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte de l'activité motrice : akinésie, rigidité musculaire et tremblements (Hammond *et al.* 2007). Les causes comprennent notamment la perte des neurones dopaminergiques dans la substance noire (*substantia nigra*, dans les ganglions de la base). Plusieurs études montrent que la maladie de Parkinson est associée à une augmentation de la synchronisation dans la bande de fréquences beta (Brown 2003, Boraud *et al.* 2005, Hammond *et al.* 2007). Cela peut être expliqué par le fait que chez le sujet sain, l'initiation du mouvement se traduit par une baisse de l'activité beta et une augmentation de l'activité gamma. La durée de la suppression beta augmente avec la complexité du mouvement (Schoffelen *et al.* 2005, Uhlhaas et Singer 2006). De plus, les tremblements musculaires sont cohérents en fréquence avec les oscillations neuronales dans le noyau sous-thalamique (Levy *et al.* 2000, Timmermann *et al.* 2002).

Consommation de cannabis

Le principal constituant du cannabis, le Δ^9 -THC (Munro *et al.* 1993), est une molécule psychotrope qui agit sur des récepteurs présents dans le cortex, le cervelet, et les ganglions de la base (Ameri 1999, Freund *et al.* 2003). La consommation de cannabis conduit, entre autres, à des déficits de la mémoire de travail et épisodique (Ilan *et al.* 2004), ainsi qu'à l'altération des oscillations dans le cortex et l'hippocampe (Robbe *et al.* 2006, Edwards *et al.* 2009, Böcker *et al.* 2010). Or, l'hippocampe est une structure fondamentale pour la formation de la mémoire (Buzsáki 1996), et des oscillations dans plusieurs bandes de fréquence (theta, gamma, et les *ripples*, > 100 Hz) y ont probablement un rôle majeur (Buzsáki 2006). Il a ainsi été montré que les troubles de la mémoire liés à la prise de cannabis sont corrélés avec le déficit de synchronisation dans l'hippocampe (Robbe *et al.* 2006). De manière importante, ce déficit ne s'accompagne pas d'une modification de la fréquence de décharge des neurones. Cela suggère l'importance de la temporalité des potentiels d'action dans le bon fonctionnement de l'hippocampe (Robbe et Buzsáki 2009).

Conclusion

Nous pouvons conclure plusieurs faits de ces résultats expérimentaux sur les liens entre synchronisation et pathologies neuropsychiatriques.

D'abord, la diminution de la synchronisation dans la schizophrénie, l'autisme et la maladie d'Alzheimer est cohérente avec le fait que ces pathologies sont associées à une dysfonction de la coordination entre plusieurs régions cérébrales. Il semble cependant difficile d'établir un lien de cause à effet entre ces deux phénomènes. Les liens sont plus complexes dans l'épilepsie et la maladie de Parkinson, car les études montrent que la synchronisation doit être correctement coordonnée et ajustée pour conduire à un fonctionnement cérébral normal.

Ensuite, ces études peuvent conduire à des applications cliniques, comme par exemple la prédiction des crises d'épilepsie sur la base d'une altération de la synchronisation (Martinerie *et al.* 1998), le dépistage de la maladie d'Alzheimer par l'analyse des enregistrements EEG (Dauwels *et al.* 2008), le traitement de la maladie de Parkinson par la stimulation cérébrale profonde (Benabid 2003, Hammond *et al.* 2007), celui de la schizophrénie ou de l'autisme par le développement pharmacologique de molécules GABAergiques (Wassef *et al.* 2003, Gerlai et Gerlai 2004).

Enfin, la diversité et la gravité des symptômes liés à des déficits de la synchronisation, et le fait que les processus cognitifs impliqués sont spécifiquement associés à des phénomènes de synchronisation, suggèrent l'importance de la synchronisation neuronale dans le fonctionnement cérébral normal. Il s'agit selon nous d'un argument important bien qu'indirect.

4.5.3 La synchronisation dans le codage et la computation

A ce niveau du chapitre, l'ampleur de la littérature sur les corrélations neuronales devrait apparaître clairement. Elle s'étend des observations expérimentales des corrélations et des oscillations dans tout le système nerveux, à la découverte d'un lien entre dysfonctions neuropsychiatriques et déficits de la synchronisation, en passant par la prise en compte des corrélations dans les modèles. Tous ces travaux suggèrent l'importance des corrélations dans la fonction cérébrale, mais de manière seulement indirecte. Peut-on trouver des exemples concrets où les corrélations jouent véritablement un *rôle computationnel*? C'est la question qui nous intéresse dans cette dernière partie. Nous présentons plusieurs exemples, supportés par des résultats expérimentaux et théoriques, où les corrélations sont à la base d'une fonction neuronale précise.

Synchronisation et plasticité synaptique

La plasticité synaptique, le phénomène selon lequel les poids synaptiques se renforcent ou s'affaiblissent au cours du temps en fonction de l'activité neuronale, est probablement le principal substrat cellulaire de la mémoire (Abbott *et al.* 2000). Un principe fondamental de la formation de la mémoire par la plasticité synaptique est celui de Donald Hebb (Hebb 1949), postulé en 1949 mais dont l'idée remonte à 1890 (James 1890). Selon ce principe, une connexion synaptique entre deux neurones se renforce dès lors que l'activité de ces neurones est corrélée temporellement. Autrement dit, si ces neurones ont tendance à être synchrones (dans le sens d'une synchronisation pré-post), le poids de leur connexion synaptique se renforcera. Bien qu'il ne s'agissait à l'époque que d'un postulat théorique, ce principe a été vérifié plus tard par de nombreuses études expérimentales (Bi et Poo 2001) (voir aussi la revue de Sejnowski (1999)).

Des preuves expérimentales d'une potentialisation à long terme (*long term potentiation*, ou LTP) satisfaisant au postulat de Hebb ont été apportées par plusieurs études (Bliss et Lømo 1973, Kelso *et al.* 1986, Brown *et al.* 1989, Bliss *et al.* 1993). Cependant, ces résultats ont été précisés par des études ultérieures montrant un rôle crucial des temps relatifs précis entre l'activité pré- et postsynaptique (Markram *et al.* 1997, Debanne *et al.* 1998, Bi et Poo 1998, Bi *et al.* 1999, Bi et Poo 2001). La LTP n'est induite que si la synchronisation pré/post est causale, c'est-à-dire lorsque le potentiel d'action présynaptique intervient avant le potentiel d'action postsynaptique (voir figure 4.17). Lorsque le sens est inversé, la synapse se trouve au contraire affaiblie (*long term depression*, ou LTD). Dans certains systèmes, ce phénomène est inversé, et on parle alors de plasticité anti-hebbienne (Bell *et al.* 1997). Le terme utilisé pour cette plasticité dépendant du délai est celui de STDP, pour *spike-timing-dependent plasticity*.

De nombreuses études théoriques ont pris en compte ces données dans les modèles. Ces travaux s'intéressent à l'origine biophysique de la STDP (Karmarkar et Buonomano 2002, Saudargiene *et al.* 2004, Dan et Poo 2004 2006, Graupner et Brunel 2007, Caporale et Dan 2008), à la modélisation de la STDP dans les modèles impulsionnels (Song *et al.* 2000, Gerstner et Kistler 2002, Pfister et Gerstner

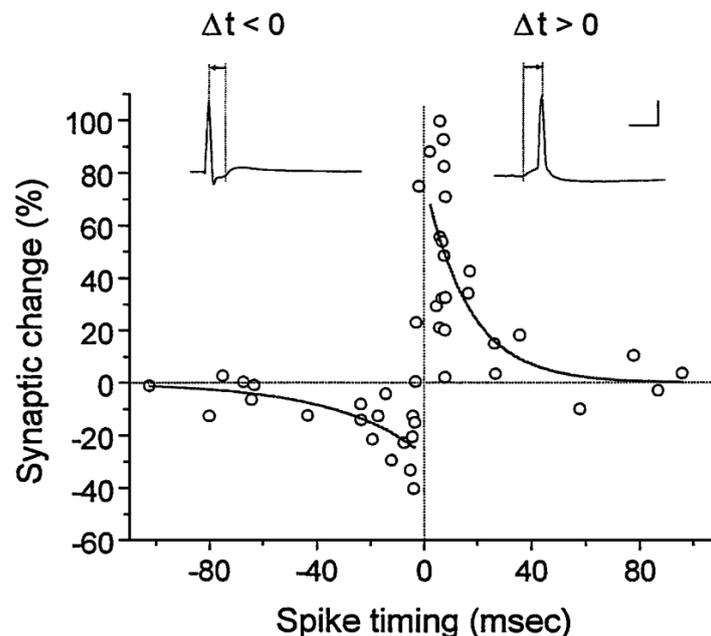


Figure 4.17 – Plasticité dépendant du temps des impulsions (STDP, pour *spike-timing-dependent plasticity*). Modification du poids synaptique en fonction du délai entre l'activité pré- et postsynaptique (Bi et Poo 1998 2001).

2006), ou aux conséquences de la STDP dans l'activité d'un réseau (Kepecs *et al.* 2002, Morrison *et al.* 2007, Clopath *et al.* 2010). Dans les modèles impulsionnels, une fonction de STDP bi-exponentielle est introduite pour prendre en compte les modifications des poids synaptiques en fonction des délais entre activité pré- et postsynaptique.

La STDP permet alors sous certaines conditions d'équilibrer l'excitation et l'inhibition. En effet, un déséquilibre en faveur de l'excitation tend à une décharge périodique non corrélée avec l'activité présynaptique, donc conduisant à une dépression synaptique et à une baisse de l'excitation (sous l'hypothèse que l'intégrale de la fonction de STDP est négative) (Song *et al.* 2000).

Par ailleurs, la STDP a tendance à sélectionner les entrées corrélées, de par la détection de coïncidences qui favorise la réponse postsynaptique lorsque les entrées sont coïncidentes (Song et Abbott 2001, Van Rossum *et al.* 2000). Ce phénomène a peut-être un rôle au cours du développement du système nerveux.

La STDP a été utilisée dans d'autres modèles fonctionnels (Sjöström et Gerstner 2010), comme pour la localisation des sources sonores (Gerstner *et al.* 1996a, Kempter *et al.* 1996), la mémoire associative (Gerstner *et al.* 1993), ou encore l'apprentissage d'un codage temporel par rang ou par synchronie (Guyonneau *et al.* 2005, Masquelier *et al.* 2009).

Localisation spatiale

L'idée que certains animaux utilisent l'information temporelle précise des potentiels d'action pour leur comportement est assez ancienne (Carr 1993). Ainsi le

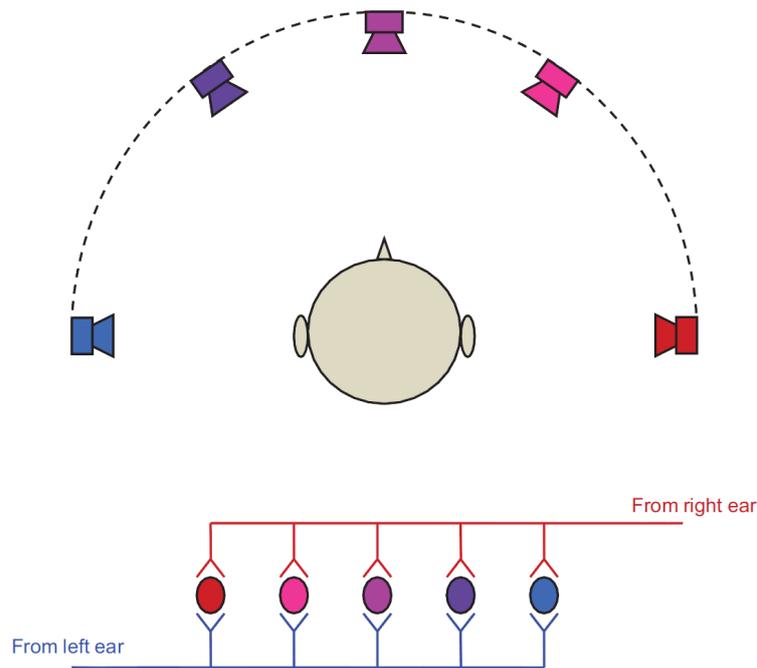


Figure 4.18 – Modèle de Jeffress (Chan *et al.* 2010).

poisson électrique, la chouette, la chauve-souris sont sensibles à des délais temporels extrêmement courts de l'onde sonore entre leurs deux oreilles (*ITD*, ou *interaural time difference*), bien que ces délais soient plusieurs ordres de grandeur inférieurs à la durée d'un potentiel d'action. Chez la chauve-souris par exemple, cela leur permet l'écholocalisation (principe du sonar). Chez la chouette, cette sensibilité leur permet de localiser les sources sonores dans le plan (localisation azimutale) avec une grande précision. Ce principe est aussi à l'œuvre chez d'autres espèces (Middlebrooks *et al.* 1994, Blauert 1997, Joris *et al.* 1998).

Cette sensibilité est implémentée neuralemement dans des neurones binauraux (qui reçoivent le signal des deux oreilles) se trouvant dans le tronc cérébral (*MSO*, ou olive médiale supérieure). Ces neurones spécialisés sont des détecteurs de coïncidences et sont sensibles à des délais extrêmement courts. Un modèle classique expliquant comment ces détecteurs de coïncidences peuvent détecter des délais binauraux est le modèle de Jeffress (Jeffress 1948). Plusieurs neurones reçoivent l'information binaurale avec des délais axonaux variables et asymétriques (voir figure 4.18). Les neurones répondent davantage à un signal binaural lorsque ce délai compense exactement l'ITD, et transforment donc un code temporel en un code spatial (Joris *et al.* 1998). Des versions plus complètes et plus réalistes de ce modèle existent (Joris *et al.* 1998, Goodman *et al.* 2009), mais elles reposent toutes sur la propriété de détection de coïncidences des neurones binauraux.

Par ailleurs, il a été proposé un modèle impulsionnel de localisation des proies par les arachnides (Stürzl *et al.* 2000), la propagation des ondes mécaniques se faisant dans le sable. Citons aussi comme exemple la perception de la hauteur sonore, avec le modèle de Licklider (Licklider 1951). L'idée de base est que des détecteurs de coïncidences peuvent détecter l'autocorrélation du signal sonore et

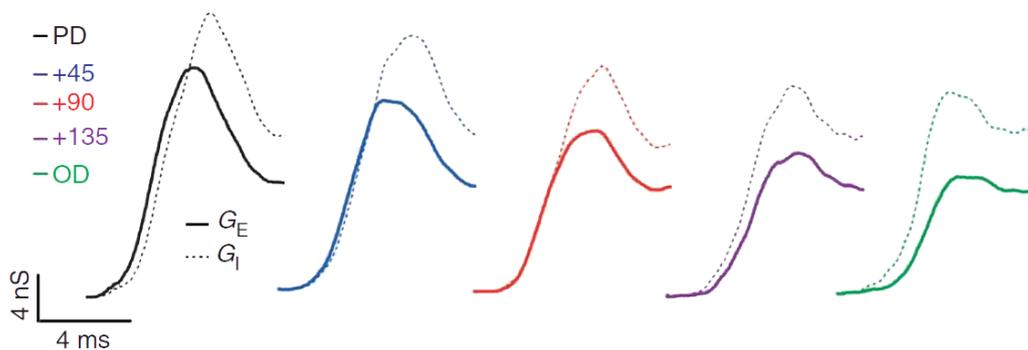


Figure 4.19 – La sélectivité à la direction dans le cortex à tonneaux provient de l'équilibre entre excitation et inhibition. Les conductances excitatrice (train continu) et inhibitrice (pointillés) sont représentées pour différentes directions de la déflexion (PD : direction préférée, OD : direction opposée). On constate la dépendance à la direction du délai entre excitation et inhibition (Wilent et Contreras 2005a).

donc sa hauteur.

Une théorie de computation basée sur la synchronisation et généralisant ces modèles a été récemment proposée (Brette 2012). Elle introduit la notion de champ de synchronie d'un groupe de neurones comme étant l'ensemble des stimuli qui induisent une réponse synchrone du groupe. Les motifs de synchronie des neurones représentent alors une invariance dans le stimulus, qui peut ensuite être détectée par des neurones postsynaptiques détecteurs de coïncidences. Le câblage apparaît spontanément avec une règle de STDP. Cette théorie est appliquée à la localisation des sources sonores, à la perception de la hauteur, et à la reconnaissance des odeurs.

Cortex à tonneaux

Nous n'avons considéré jusqu'à présent que des corrélations entre neurones excitateurs. Il existe cependant aussi des corrélations entre des neurones excitateurs et des neurones inhibiteurs. On parle alors d'équilibre précis entre excitation et inhibition (de l'ordre de 1 ms ou 10 ms). Ainsi, dans le cortex à tonneaux du système somatosensoriel du rat (*barrel cortex*), la sélectivité des neurones de la couche 4 à la direction de la déflexion des vibrisses provient de l'équilibre précis entre conductances excitatrice et inhibitrice (Wilent et Contreras 2005a). Le délai entre les pics de ces deux conductances joue un rôle critique dans la sélectivité : lorsque le pic de la conductance inhibitrice parvient 4 ms après la stimulation, celui de la conductance excitatrice parvient après 3 ms pour la direction préférée, mais après 4 ms pour les autres directions. C'est de cette manière que la conductance synaptique totale devient sélective à la direction : la réponse du neurone n'intervient que lorsque la conductance excitatrice atteint son pic avant que la conductance inhibitrice ne la neutralise (voir figure 4.19). Cette dernière crée ainsi une *fenêtre d'opportunité* très précise pour l'excitation.

Cet exemple illustre que les corrélations fines entre l'excitation et l'inhibition peuvent avoir un rôle computationnel majeur dans une tâche perceptive.

Oscillations et perception olfactive

Le système olfactif permet une reconnaissance fiable des odeurs, malgré la grande diversité des molécules odorantes et la présence de fluctuations aléatoires dans la composition moléculaire d'une odeur (Laurent *et al.* 2002). De plus, une odeur donnée peut être composée d'un mélange particulier de nombreuses molécules. Le système olfactif reconnaît ainsi des motifs de composition moléculaires plutôt que des molécules individuelles. Enfin, la reconnaissance des odeurs est invariante par rapport à la concentration des molécules : une odeur est plutôt caractérisée par les rapports relatifs de concentration des différentes molécules plutôt que par les concentrations absolues (Uchida et Mainen 2007).

Des oscillations ont été observées dans le système olfactif depuis longtemps, que ce soit chez le mammifère ou chez l'insecte (Adrian 1942, Laurent et Davidowitz 1994). Ainsi, chez le criquet, une odeur donnée induit une séquence dynamique d'oscillations synchrones, où différentes assemblées de neurones se synchronisent au fur et à mesure des oscillations. La séquence spécifique de synchronisation encoderait alors l'odeur présentée (Laurent et Davidowitz 1994). Il a été proposé des modèles expliquant la mémoire et la reconnaissance des odeurs basés sur la synchronisation dynamique d'assemblées de neurones (Laurent *et al.* 2002, Brody et Hopfield 2003, Brette 2012).

Oscillations et synchronisation dans l'hippocampe

L'hippocampe est une structure du cerveau des mammifères impliquée notamment dans la navigation spatiale et la mémoire (O'Keefe 1979). Les cellules de lieu sont des neurones de l'hippocampe qui déchargent spécifiquement lorsque l'animal se trouve à une position précise dans l'espace (O'Keefe et Dostrovsky 1971, O'Keefe 1979). Ces cellules ont aussi été observées chez l'Homme (Ekstrom *et al.* 2003). La décharge des cellules de lieu accompagne les oscillations theta (O'Keefe et Recce 1993) et joue probablement un rôle dans la mémorisation spatiale. Mentionnons aussi la découverte surprenante des cellules de grille dans le cortex entorhinal (Hafting *et al.* 2005), qui déchargent lorsque l'animal se trouve à un sommet d'un réseau hexagonal plan. Le point de vue actuel est que les cellules de lieu et de grille sont à la base d'une représentation neuronale de la navigation spatiale (Moser *et al.* 2008).

Précession de phase

Une cellule de lieu décharge lorsque l'animal se trouve à une position spatiale, déterminée par le champ récepteur de la cellule. La décharge du neurone au cours du déplacement dans cette zone est caractérisée par une avance progressive de la phase de la décharge par rapport aux oscillations theta : c'est la *précession de phase* (O'Keefe et Recce 1993, Skaggs *et al.* 1996, Harris *et al.* 2002). Le même phénomène est observé dans les cellules de grille (Hafting *et al.* 2008). La précession de phase serait à la base d'un codage de phase utilisé pour la navigation spatiale (Harris *et al.* 2002, Lisman 2005). Il s'agirait donc d'un exemple où la

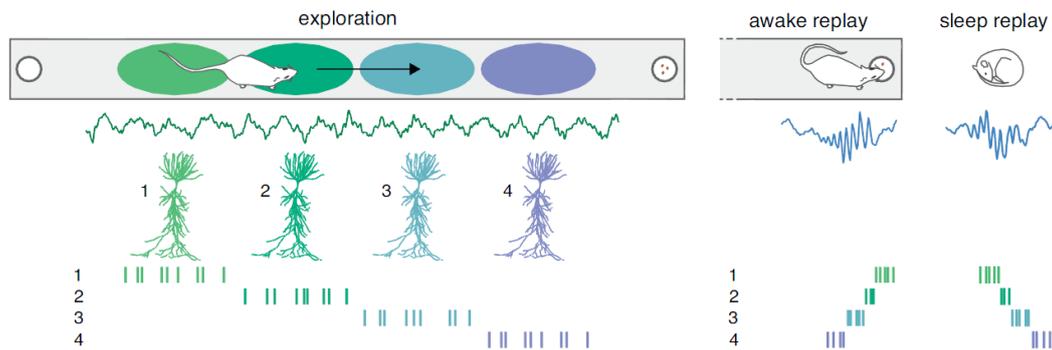


Figure 4.20 – Réactivation des cellules de lieu dans l'hippocampe après une tâche d'exploration active et durant le sommeil profond (Girardeau et Zugaro 2011).

temporalité des potentiels d'action et les oscillations ont un rôle computationnel précis.

Oscillations très rapides (ripples)

Au repos et durant le sommeil profond (*slow wave sleep*), l'hippocampe est le siège de phénomènes d'oscillations très rapides (100 – 200 Hz) appelées *ripples* et reflétant la synchronisation de larges ensembles de neurones de l'hippocampe (Buzsáki *et al.* 1992, Ylinen *et al.* 1995, Girardeau et Zugaro 2011). Ces oscillations sont probablement impliquées dans la consolidation de la mémoire lors du sommeil, notamment parce que leur fréquence est idéale pour la potentialisation à long terme et la STDP (Dragoi *et al.* 2003, Harris *et al.* 2003, Girardeau et Zugaro 2011).

Un autre phénomène supportant l'idée que les *ripples* jouent un rôle important dans la mémoire concerne la réactivation hippocampale durant le sommeil profond. Cette réactivation conserve l'identité des cellules, l'ordre de décharge, et même les corrélations observées durant les phases d'exploration actives précédant le sommeil (Wilson et McNaughton 1994, Skaggs et McNaughton 1996) (voir figure 4.20). De plus, la réactivation s'effectue préférentiellement durant les *ripples* et de manière compressée temporellement (Nádasy *et al.* 1999). La suppression des *ripples* durant le sommeil provoque un déficit de la mémorisation spatiale, suggérant un lien de cause à effet direct entre ces oscillations rapides et la consolidation de la mémoire durant le sommeil (Girardeau *et al.* 2009).

La consolidation de la mémoire fait aussi intervenir le cortex, et le point de vue actuel est que les substrats de la mémoire sont transférés progressivement de l'hippocampe vers le cortex (Moscovitch *et al.* 2006). Ce transfert fait probablement intervenir les oscillations rapides de l'hippocampe. Ces dernières ont en effet tendance à coïncider avec les oscillations thalamocorticales, appelées *spindles*, impliquées dans la consolidation de la mémoire. La réactivation neuronale durant le sommeil a aussi été observée dans le cortex, et semble corrélée à la réactivation hippocampale et aux *ripples* (Peyrache *et al.* 2009, Benchenane *et al.* 2010).

Les *ripples* jouent aussi probablement un rôle à l'état de réveil. La réactivation

hippocampale a ainsi lieu juste après la tâche d'exploration active, mais s'effectue en sens inverse (Foster et Wilson 2006, Diba et Buzsáki 2007). Un rôle de cette réactivation dans le circuit de la récompense est suspecté (Singer et Frank 2009).

Chaînes de synchronie et polychronisation

Les chaînes de synchronie, ou *synfire chains*, modélisent la propagation d'un paquet de potentiels d'action synchrones le long d'un réseau *feed-forward*. Cette propagation constituerait une unité de computation neuronale dans un codage temporel. Plusieurs études ont proposé des modèles réalisant une tâche computationnelle précise et se basant sur les *synfire chains*. Dans Arnoldi *et al.* (1999), les *synfire chains* implémentent un modèle de reconnaissance de forme invariant par translation, qui transforme les motifs spatiaux de l'image en motifs temporels de l'activité neuronale. Dans Jacquemin (1994), elles sont utilisées pour la reconnaissance de la parole.

Le principe de compositionnalité stipule que les *synfire chains* peuvent être composées de manière hiérarchique et dynamique, la propagation d'une chaîne engendrant celle d'une autre si elles sont suffisamment cohérentes temporellement (Bienenstock 1996, Abeles *et al.* 2004, Hayon *et al.* 2005, Schrader *et al.* 2010). Ce liage temporel par synchronisation d'unités computationnelles est à relier à la théorie du liage perceptif. Dans Schrader *et al.* (2010), deux *synfire chains* sont combinées pour composer des tracés de dessins dans le plan à partir de mouvements élémentaires représentés par chacune des chaînes. Dans Hanuschkin *et al.* (2011), le même principe est utilisé pour générer des mouvements virtuels du bras par la composition de *synfire chains*.

Les séquences de syllabes dans les chants d'oiseaux peuvent aussi être expliquées par la composition de *synfire chains*, chaque chaîne représentant une syllabe (Li et Greenside 2006, Hanuschkin *et al.* 2010, Schrader *et al.* 2010). Ces modèles sont inspirés directement des observations expérimentales chez le diamant mandarin (*zebra finch*), où les chants sont caractérisés par des dépolarisations larges, rapides, et précises dans les neurones du HVC (*nucleus hyperstriatalis ventrale, pars caudale*), dans le striatum (Nottebohm *et al.* 1990, Hahnloser *et al.* 2002, Fee *et al.* 2004, Long *et al.* 2010).

Les *synfire chains* ont été généralisées par Izhikevich avec le phénomène de *polychronisation* (Izhikevich 2006). Des délais axonaux hétérogènes sont pris en compte, de sorte qu'un événement temporel ne consiste plus en la synchronisation de différents neurones, mais en un motif temporel précis (relatif) dans un ensemble de neurones. Ce motif permet de compenser les délais axonaux : il se traduit par une arrivée synchrone des potentiels postsynaptiques dans un neurone postsynaptique. La détection de coïncidences permet alors la propagation d'une activité temporelle cohérente et distribuée (mais non synchrone) dans le réseau. Ces groupes polychrones se forment naturellement grâce à la STDP, qui tend à sélectionner les motifs possibles de polychronisation dans la connectivité du réseau. La capacité de mémoire d'un tel système est particulièrement importante. De plus, le principe de compositionnalité des chaînes de synchronie peut aussi s'appliquer au modèle de polychronisation. Enfin, il est proposé que ce modèle représente

une conscience perceptive de par l'évocation d'un stimulus, qui se produit après son apparition par la propagation spontanée d'une activité polychrone (Izhikevich 2006).

Motifs temporels dans l'activité corticale spontanée

Plusieurs études expérimentales se sont intéressées à la recherche de traces d'un codage temporel (comme les *synfire chains*) dans l'activité spontanée. Un tel codage devrait se traduire par des motifs répétitifs dans l'activité corticale ou dans les fluctuations du potentiel de membrane, par exemple des dépolarisations importantes si le codage est basé sur la synchronisation (Okun *et al.* 2009). Des répétitions de motifs dans la décharge de neurones corticaux ont été observées dans le cortex frontal du singe (Abeles *et al.* 1993, Prut *et al.* 1998). Des résultats contradictoires ont cependant été obtenus à l'aide de méthodes statistiques plus poussées (Oram *et al.* 1999, Baker et Lemon 2000). Ces méthodes statistiques consistent à obtenir un substitut du jeu de données (*surrogate data*), par exemple en les randomisant d'une certaine manière, tout en conservant l'essentiel de leurs propriétés statistiques. L'observation précédente de répétitions de motifs ne serait donc pas statistiquement significative, mais seulement due au hasard des fluctuations. Ces motifs ne reflèteraient alors pas un codage temporel.

Des motifs spatiotemporels précis, reflétant une propagation éventuelle de *synfire chains* à travers différentes zones corticales, ont été observés dans des enregistrements MEG chez l'Homme pendant la perception de la parole (Pulvermüller et Shtyrov 2009).

D'autres études ont recherché de tels motifs en se basant sur l'activité intracellulaire. Dans Ikegaya *et al.* (2004), des motifs temporels répétés de l'activité membranaire ont été observés *in vitro* et *in vivo* dans le cortex visuel primaire de la souris. Ces motifs, d'une durée de l'ordre de la seconde, sont aussi observés dans la décharge d'assemblées de neurones, enregistrées par imagerie calcique. De plus, ces motifs se combinent pour former des séquences plus longues, appelées chansons corticales (*cortical songs*) par les auteurs. Des répétitions de ces séquences sont aussi observées, et elles sont souvent rejouées plus rapidement. Ce résultat est à relier aux observations de répétitions de motifs neuronaux plus rapides dans la navigation spatiale (voir le paragraphe sur les oscillations dans l'hippocampe plus haut dans cette partie), ou encore lors des chants d'oiseaux (Nottebohm *et al.* 1990, Hahnloser *et al.* 2002). Ces motifs seraient donc une preuve d'un codage temporel précis à l'œuvre dans le cortex.

Cependant, ces résultats ont été remis en question par les mêmes auteurs à l'aide de méthodes statistiques plus poussées (Mokeichev *et al.* 2007). Les motifs observés seraient explicables, là encore, par des fluctuations aléatoires et ne seraient donc dues qu'au hasard. Dans Luczak *et al.* (2007 2009), des répétitions de motifs temporels sont observées durant les 100 premières millisecondes après le début de l'état UP chez le rat anesthésié, mais seraient expliquées par la connectivité corticale.

En conclusion, il semblerait que, à l'échelle de la seconde, l'activité spontanée dans le cortex soit gouvernée par des mécanismes stochastiques, et qu'il n'y

ait pas de preuve de motifs temporels répétés statistiquement significatifs (Okun *et al.* 2009). A l'échelle de la milliseconde en revanche, les nombreuses observations de corrélations et de synchronisation montrent que l'activité corticale peut être fortement coordonnée. Par ailleurs, on remarquera l'importance de conduire des tests statistiques poussés et rigoureux dans toute recherche de répétitions de motifs dans l'activité neuronale. Des travaux méthodologiques sur ces aspects sont nécessaires dans la recherche de traces d'un codage temporel dans le cortex. Il sera aussi nécessaire d'obtenir des données portant sur des durées plus longues et comportant plus de neurones, grâce notamment aux nouvelles générations de grilles multi-électrodes (Buzsáki 2004).

4.6 Conclusion

Les études expérimentales dans le système nerveux montrent des phénomènes de corrélations, où un certain nombre de neurones ont tendance à émettre des potentiels d'action simultanément, plus fréquemment que si leur activité était totalement indépendante. Ces phénomènes sont observés dans une immense variété de situations : dans différentes espèces, vertébrées ou invertébrées, différentes structures cérébrales, différents systèmes sensoriels, différents protocoles expérimentaux. La force de ces corrélations et leur résolution temporelle sont aussi très variables. Les corrélations peuvent provenir du stimulus, d'une connectivité partagée, ou être générée dynamiquement par l'activité interne du réseau. Ces corrélations peuvent être locales ou globales, rythmiques (donnant alors lieu à des oscillations) ou non. Parfois, ces corrélations sont spécifiques au stimulus, de même que la fréquence de décharge.

Suite à cette profusion d'études expérimentales vient la question de connaître leur rôle computationnel. La présence seule de ces corrélations ne suffit en effet pas à affirmer qu'elles jouent un rôle dans la fonction cérébrale. Il ne pourrait s'agir que d'un épiphénomène, simple conséquence, par exemple, d'une connectivité partagée. Nous pensons cependant que les résultats exposés dans ce chapitre constituent des arguments nombreux, variés et solides en faveur d'un rôle computationnel des corrélations.

D'abord, les neurones, dans leur régime physiologique *in vivo* correspondant à l'état équilibré, sont très sensibles aux corrélations, comme le montrent plusieurs études expérimentales et théoriques. De plus, les corrélations peuvent être transmises dans un réseau sous certaines conditions. Par ailleurs, la prise en compte des corrélations est indispensable pour modéliser correctement la dynamique d'une assemblée de neurones, comme le montrent plusieurs études sur la rétine.

Mais les résultats les plus convaincants sont sans doute ceux de la section 4.5 qui relie, directement ou non, les corrélations à une fonction cérébrale précise. La théorie du liage perceptif semble montrer un lien entre la cohérence des oscillations gamma et la perception d'un objet unique. Les nombreuses pathologies neuropsychiatriques associées à des déficits de la synchronisation et des oscillations sont aussi un argument fort en faveur d'un rôle important de ces phénomènes dans la fonction cérébrale. Par exemple, les oscillations gamma permettraient une

conscience perceptive normale, or les déficits de ces oscillations sont justement associés au syndrome de dissociation mentale de la schizophrénie. Par ailleurs, les corrélations ont un rôle crucial dans la localisation spatiale, la perception auditive, somatosensorielle et olfactive, la formation de la mémoire. Enfin, la plasticité synaptique est très sensible à la temporalité précise des potentiels d'action, et a tendance à renforcer les corrélations.

Toutes ces observations sont autant d'arguments en faveur d'une implication fondamentale des différents phénomènes de corrélations dans la fonction neuronale. Il reste cependant de nombreuses pistes à explorer pour préciser ces rôles, comme nous le verrons dans la discussion.

Travaux réalisés

Adaptation automatique de modèles impulsionnels

Résumé

*Les modèles impulsionnels peuvent prédire de manière précise les potentiels d'action émis par des neurones corticaux en réponse à un courant injecté dans le soma. Comme les caractéristiques précises du modèle dépendent du neurone, il est nécessaire d'utiliser une méthode pour adapter les paramètres des modèles aux enregistrements électrophysiologiques. Une telle procédure peut être longue à implémenter et à exécuter. Nous présentons des algorithmes pour adapter des modèles impulsionnels à des données électrophysiologiques (courant variable injecté et trains de potentiels d'action en sortie) qui peuvent fonctionner en parallèle sur des processeurs graphiques (GPUs). La bibliothèque est interfacée avec le simulateur de réseaux de neurones Brian écrit en Python. Si un GPU est installé, la bibliothèque utilise automatiquement une procédure de compilation dynamique pour traduire les équations du modèle en un code optimisé. Des modèles arbitraires peuvent ainsi être définis au niveau d'un script Python, et être exécutés sur une carte graphique. Cette bibliothèque peut être utilisée pour tester empiriquement différents modèles impulsionnels dans différents systèmes. Nous démontrons son utilité sur des données publiques obtenues lors de la compétition INCF Quantitative Single-Neuron Modeling 2009 et nous comparons la performance de plusieurs modèles impulsionnels.*¹

1. Ce travail a été publié en 2010 dans la revue *Frontiers in Neuroinformatics* (Rossant et al. 2010).

Sommaire

5.1	Introduction	153
5.2	Methods	155
5.2.1	Vectorization techniques	155
5.2.2	GPU implementation	159
5.2.3	Distributed computing	160
5.3	Results	160
5.3.1	Model fitting	160
5.3.2	Model reduction	166
5.3.3	Benchmark	166
5.4	Discussion	168

Automatic fitting of spiking neuron models to electrophysiological recordings

Cyrille Rossant, Dan F. M. Goodman, Jonathan Platkiewicz and Romain Brette

Abstract

Spiking models can accurately predict the spike trains produced by cortical neurons in response to somatically injected currents. Since the specific characteristics of the model depend on the neuron, a computational method is required to fit models to electrophysiological recordings. The fitting procedure can be very time consuming both in terms of computer simulations and in terms of code writing. We present algorithms to fit spiking models to electrophysiological data (time-varying input and spike trains) that can run in parallel on graphics processing units (GPUs). The model fitting library is interfaced with Brian, a neural network simulator in Python. If a GPU is present it uses just-in-time compilation to translate model equations into optimized code. Arbitrary models can then be defined at script level and run on the graphics card. This tool can be used to obtain empirically validated spiking models of neurons in various systems. We demonstrate its use on public data from the INCF Quantitative Single-Neuron Modeling 2009 competition by comparing the performance of a number of neuron spiking models.

5.1 Introduction

Neurons encode time-varying signals into trains of precisely timed spikes (Mainen et Sejnowski 1995, Brette et Guigon 2003), using a diverse set of ionic channels with specific characteristics. Recently, it was found that simple phenomenological spiking models, such as integrate-and-fire models with adaptation, can in fact predict the response of cortical neurons to somatically injected currents with surprising accuracy in spike timing (Jolivet *et al.* 2004, Brette et Gerstner 2005, Gerstner et Naud 2009). This unexpected performance is probably related to the fact that detailed conductance-based models with widely diverse ion channel characteristics can in fact have the same properties at neuron level (Goldman *et al.* 2001). These encouraging results triggered an interest in quantitative fitting of neuron models to experimental recordings, as assessed by the recent INCF Quantitative Single-Neuron Modeling competition. The competition has seen several successful submissions, but there is no available method to systematically fit arbitrary models to experimental data. Such computational tools would be particularly useful for modellers in systems neuroscience, for example, who could use empirically validated models in their studies. We developed a model fitting library, which works with the Brian simulator (Goodman et Brette 2009), and allows the fitting of user-defined spiking models to electrophysiological data consisting of spike trains

elicited by time-varying signals (for example, intracellularly injected currents). If the user's machine has a graphics processing unit (GPU) – a cheap parallel processor available on many standard machines – the algorithms run in parallel on it. The library is available as a part of Brian, which is distributed under a free open-source license (<http://www.briansimulator.org>).

There are several important difficulties in this model fitting problem. Firstly, because of the threshold property, the mapping from a time-varying signal to spike trains is generally discontinuous in spiking models (Brette 2004). Besides, the fitness criterion we used (the gamma coincidence factor used in the INCF competition (Jolivet *et al.* 2008a)) is discrete, because it is a function of the number of coincidences within a predefined temporal window. These facts prevent us from using optimization methods based on gradients (e.g. conjugated gradient descent). Secondly, a single evaluation of the criterion for a given set of parameter values involves the simulation of a neuron model over a very long time. For example, recordings in challenges A and B of the 2009 INCF competition last 60 s, sampled at 10 kHz, totalling 600,000 values of the input signal. Thus, evaluating the fitness criterion for any spiking model involves several millions of operations. Thirdly, not only the parameter values are unknown, but there are also many candidate models. In particular, it is not unreasonable to think that different neuron types may be best fit by different phenomenological models. Therefore, the optimization tools should be flexible enough to allow testing different models.

To address these issues, we developed a model fitting toolbox for the spiking neural network Brian (Goodman et Brette 2009). Brian is a simulator written in Python that lets the user define a model by directly providing its equations in mathematical form (including threshold condition and reset operations). Using an interpreted language such as Python comes at a cost, because the interpretation overhead can slow down the simulations, but this problem can be solved by vectorizing all operations when the network model includes many neurons. It turns out that the same strategy applies to programming GPUs, which are most efficient when all processors execute the same operation (the Single Instruction, Multiple Data (SIMD) model of parallel programming). Therefore, we developed several vectorization techniques for spiking model optimization (section 5.2.1). These techniques apply both to CPU simulations and to parallel GPU simulations. We used just-in-time compilation techniques to keep the same level of flexibility when models are simulated on the GPU, so that using the GPU is transparent to the user (section 5.2.2). We demonstrate our algorithms (section 5.3) by fitting various spiking models to the INCF competition data (challenges A and B). Consistent with previous studies, we found that adaptive spiking models performed very well. We also show how our tool may be used to reduce complex conductance-based models to simpler phenomenological spiking models.

5.2 Methods

5.2.1 Vectorization techniques

Fitting a spiking neuron model to electrophysiological data is performed by maximizing a fitness function measuring the adequacy of the model to the data. We used the gamma factor (Jolivet *et al.* 2008a), which is based on the number of coincidences between the model spikes and the experimentally-recorded spikes, defined as the number of spikes in the experimental train such that there is at least one spike in the model train within $\pm\delta$, where δ is the size of the temporal window (typically a few milliseconds). The gamma factor is defined by

$$\Gamma = \left(\frac{2}{1 - 2\delta r_{\text{exp}}} \right) \left(\frac{N_{\text{coinc}} - 2\delta N_{\text{exp}} r_{\text{exp}}}{N_{\text{exp}} + N_{\text{model}}} \right),$$

where N_{coinc} is the number of coincidences, N_{exp} and N_{model} are the number of spikes in the experimental and model spike trains, respectively, and r_{exp} is the average firing rate of the experimental train. The term $2\delta N_{\text{exp}} r_{\text{exp}}$ is the expected number of coincidences with a Poisson process with the same rate as the experimental spike train, so that $\Gamma = 0$ means that the model performs no better than chance. The normalization factor is chosen such that $\Gamma \leq 1$, and $\Gamma = 1$ corresponds to a perfect match. The gamma factor depends on the temporal window size parameter δ (it increases with it). However, we observed empirically that the parameter values resulting from the fitting procedure did not seem to depend critically on the choice of δ , as long as it is not so small as to yield very few coincidences. For most results shown in section 5.3, we chose $\delta = 4$ ms as in the INCF competition.

This fitting problem can be solved with any global optimization algorithm that does not directly use gradient information. These algorithms are usually computationally intensive, because the fitness function has to be evaluated on a very large number of parameter values. We implemented several vectorization techniques in order to make the fitting procedure feasible in a reasonable amount of time. Vectorization allows us to use the Brian simulator with maximum efficiency (it relies on vectorization to minimize the interpretation overhead) and to run the optimization algorithm in parallel.

Vectorization over parameters

Particle swarm optimization algorithm

We chose the particle swarm optimization (PSO) algorithm (Kennedy et Eberhart 1995), which involves defining a set of particles (corresponding to parameter values) and letting them evolve in parameter space towards optimal values (see Figure 5.1). Evaluating the fitness of a particle requires us to simulate a spiking neuron model with a given set of parameter values and to calculate the gamma factor. Since the simulations are independent within one iteration, they can be run simultaneously. In the PSO algorithm, each particle accelerates towards a mixture

of the location of the best particle and the best previous location of that particle. The state update rule combines deterministic and stochastic terms in order to prevent the particles from getting stuck in locally optimal positions :

$$\begin{aligned} V_i(t+1) &= \omega V_i(t) + c_l r_l (X_i^l(t) - X_i(t)) + c_g r_g (X^g(t) - X_i(t)) \\ X_i(t+1) &= X_i(t) + V_i(t+1), \end{aligned}$$

where $X_i(t)$ and $V_i(t)$ are the position and speed vectors of particle i at time t , respectively. $X_i^l(t)$ is the best position occupied by particle i before time t (local best position), and $X^g(t)$ is the best position occupied by any particle before time t (global best position). ω , c_l and c_g are three positive constants which are commonly chosen as follows in the literature (Shi et Eberhart 1998, den Bergh 2006) : $\omega = 0.9$, $c_l = c_g = 1.9$. We chose these values for most results shown in this paper. For the *in vitro* recordings, we chose $c_l = 0.1$ and $c_g = 1.5$ which we empirically found to be more efficient. Finally, r_l and r_g are two independent random numbers uniformly resampled between 0.0 and 1.0 at each iteration.

Boundary constraints can be specified by the user so that the particles are forced to stay within physiologically plausible values (e.g. positive time constants). The initial values $V_i(0)$ are set at 0, whereas the initial positions of the particles are uniformly sampled within user-specified parameter intervals. The convergence rate of the optimization algorithm decreases when the interval sizes increase, but this effect is less important when the number of particles is very large.

Fitness function

The computation of the gamma factor can be performed in an offline or online fashion. The offline method consists in recording the whole spike trains and counting the number of coincidences at the end of the simulation. Since the fitness function is evaluated simultaneously on a very large number of neurons, this method can be both memory-consuming (a large number of spike trains must be recorded) and time-consuming (the offline computation of the gamma factor of the model spike trains – which can consist of several hundred thousand spikes – against their corresponding target trains is performed in series). The online method consists in counting coincidences as the simulation runs. It allows us to avoid recording all the spikes, and is much faster than the offline algorithm. Moreover, on the GPU the online algorithm requires a GPU to CPU data transfer of only $O(\text{num particles})$ bytes rather than $O(\text{num spikes})$, and CPU/GPU data transfers are a major bottleneck. Our fitting library implements the online algorithm. About 10% of the simulation time at each iteration is spent counting coincidences with our algorithm on the CPU.

Vectorization over data sets

The particle swarm algorithm can be easily adapted so that a single neuron model can be fitted to several target spike trains simultaneously. The algorithm returns as many parameter sets as target spike trains. The gamma factor values for

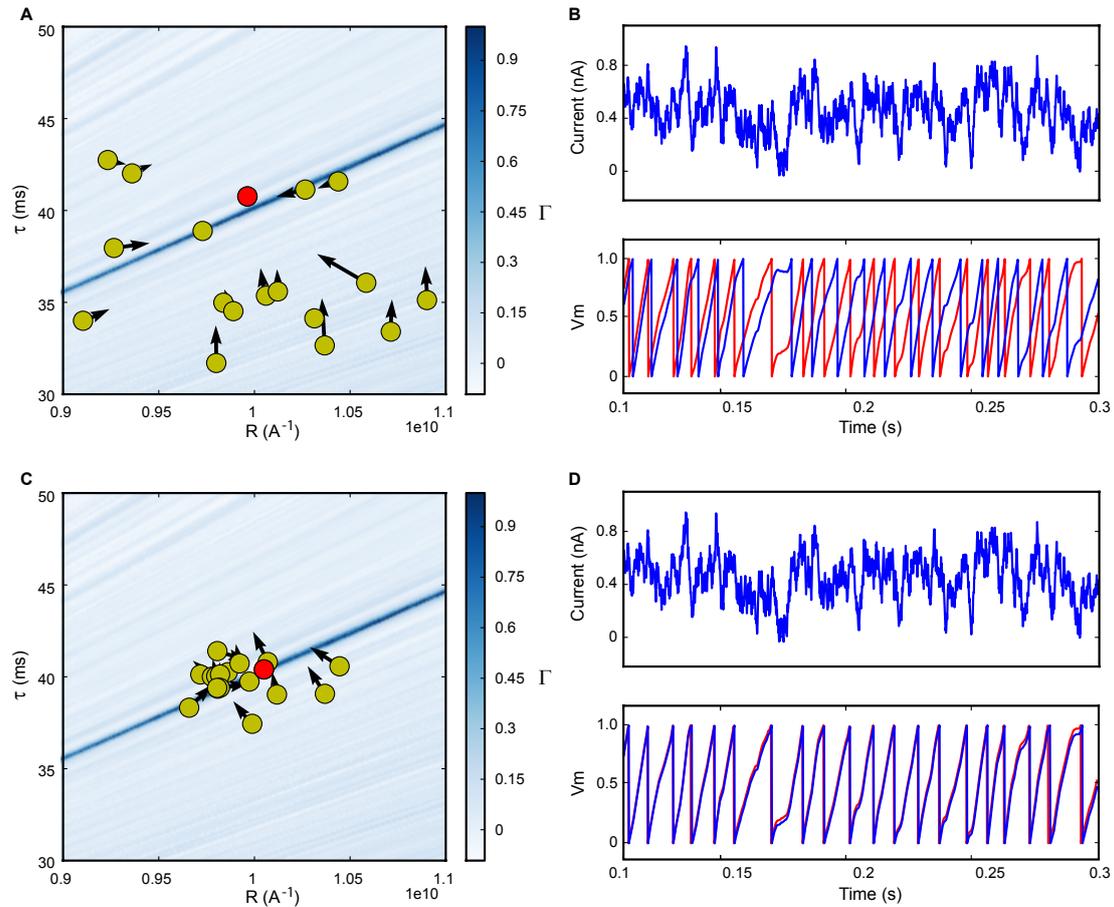


Figure 5.1 – Fitting spiking neuron models with particle swarm optimization (PSO). The target spike train was generated by injecting a noisy current (white noise, 500 ms long) into a leaky integrate-and-fire model ($R = 10^{10} A^{-1}$ and $\tau = 40$ ms), and PSO was run to find the correct parameter values. The boundary conditions used for the optimization are the ranges of the axes. The optimization algorithm makes the particles (sets of parameter values) evolve towards the area with high fitness values (an oblique line in this example). **A.** Positions of the particles in parameter space (R, τ) at the start of the algorithm and their evolution at the next iteration (arrows). The colored background represents the value of the gamma factor for all parameter values. **B.** Voltage trace of the red particle shown in A compared to the original one (blue), in response to the injected current (top). The y-axis is unitless. **C.** Positions of the particles at iteration 4. **D.** Voltage trace of the red particle (same as in A and B) at iteration 4. The gamma factor increased from 0.09 to 0.55 between B and D.

all particles and all spike trains are also computed in a single run, which is much faster than computing the gamma factors in series. For example, in the INCF Quantitative Modeling dataset, all trials (13 in challenge A and 9 in challenge B) can be simultaneously optimized.

Vectorization over time

The gamma factor is computed by simulating the neurons over the duration of the electrophysiological recordings. The recordings can be as long as several tens

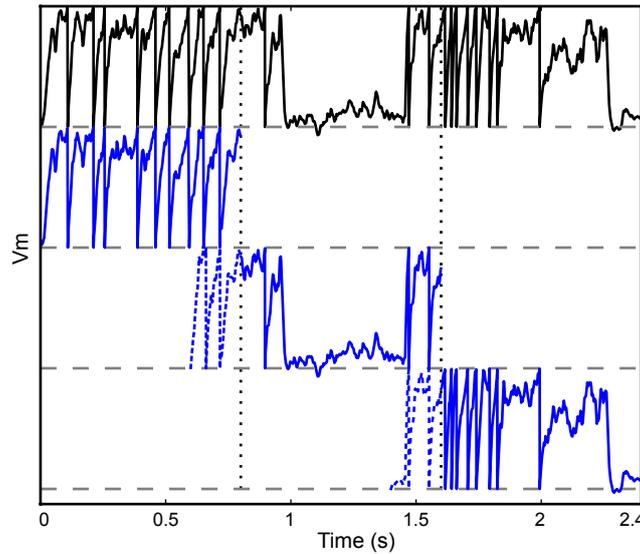


Figure 5.2 – Vectorization over time. A leaky integrate-and fire neuron receiving a dynamic input current is simulated over 2.4 seconds (top row, black). The same model is simultaneously simulated in three time slices (blue) with overlapping windows (dashed lines). Vertical dotted lines show the slice boundaries. The model is normalized so that threshold is 1 and reset is 0. The overlap is used to solve the problem of choosing the initial condition and is discarded when the slices are merged.

of seconds, so this may be a bottleneck for long recordings. We propose vectorizing the simulations over time by dividing the recording into equally long slices and simulating each neuron simultaneously in all time slices. Spike coincidences are counted independently over time slices, then added up at the end of the simulation when computing the gamma factor. The problem with this technique is that the initial value of the model at the start of a slice is unknown, except for the first slice, because it depends on the previous stimulation. To solve this problem, we allow the time windows to overlap by a few hundreds of milliseconds and we discard the initial segment in each slice (except the first one). The initial value in the initial segment is set at the rest value. Because spike timing is reliable in spiking models with fluctuating inputs (Brette et Guigon 2003), as in cortical neurons *in vitro* (Mainen et Sejnowski 1995), spike trains are correct after the initial window, that is, they match the spike trains obtained by simulating the model in a single pass, as shown in Figure 5.2.

The duration of one slice is $\text{overlap} + \text{recording duration} / \text{number of slices}$, so that the extra simulation time is $\text{overlap} * \text{number of slices}$, which is, relative to the total simulation time, $\text{overlap} / \text{slice duration}$. Thus, there is a trade off between the overhead of simulating overlapping windows and the gain due to vectorisation. In our simulations, we used slices that were a few seconds long. The duration of the required overlap is related to the largest time constant in the model.

5.2.2 GPU implementation

A graphics processing unit (GPU) is a type of chip available on modern graphics cards. These are inexpensive units designed originally and primarily for computer games, which are increasingly being used for non-graphical parallel computing (Owens *et al.* 2007). The chips contain multiple processor cores (240 in the current state of the art designs, and 512 in the next generation which will be available in 2010) with a limited ability to communicate between each other. This makes them ideal for the particle swarm algorithm where many independent simulations need to be run for each iteration of the algorithm, especially with the vectorization techniques that we presented in section 5.2.1.

Programming for a GPU is rather specialised. Each processor core on a GPU is much simpler than a typical CPU, and this places considerable limitations on what programs can be written for them. Moreover, although recent versions of these chips allow more of the functionality of a full CPU (such as conditional branching), algorithms that do not take into account the architecture of the GPU will not use it efficiently. In particular, the GPU places constraints on memory access patterns. Consequently, although 240 cores may be present in the GPU, it is unrealistic in most cases to expect a 240x speed increase over a CPU. However, speed improvements of tens to hundreds of times are often possible (see the showcase on the NVIDIA CUDA Zone at http://www.nvidia.com/object/cuda_home.html). In our case, we have achieved a roughly 50-80x speed improvement, thanks largely to the fact that the model fitting algorithm is “embarrassingly parallel”, that is, that it features a number of independent processes which do not interact with each other. This means that memory can be allocated in the topologically continuous fashion that is optimal for the GPU, and the code does not need to introduce synchronization points between the processes which would slow it down.

We use the GPU in the following way. We have a template program written in the subset of C++ that runs on the GPU. Code that is specific to the neuron model is generated and inserted into the template when the model fitting program is launched. The code is generated automatically from the differential equations defining the neuron model, compiled and run automatically on the GPU (just-in-time compilation) using the PyCUDA package (Klöckner *et al.* 2009).

The code generation works as follows. We start from a basic template that handles standard operations shared amongst all models, including loading the input currents to the model, computing the coincidence count and so forth. The template has several slots for specifying code specific to the model, including the numerical integration step and the thresholding and reset behavior. The differential equations defining the neuron model are stored as strings in Brian. For example, if the differential equation was ' $dV/dt = -V/\tau$ ' then we store the substring ' $-V/\tau$ '. An Euler solver template for this might look like :

```
for var, expr in diffeq:
    (var).__tmp = (expr);
for var in diffeq:
    (var) += dt*(var).__tmp;
```

In the case above this would become (after substitutions) :

```
V__tmp = -V/tau;
V += dt*V__tmp;
```

This latter code snippet is valid C code that can be run on the GPU. A similar technique is used for thresholding and reset behaviour.

These techniques mean that the huge speed improvements of the GPU are available to users without them having to know anything about GPU architectures and programming. Usage is transparent : on a system with a GPU present and the PyCUDA package installed, the model fitting code will automatically be run on the GPU, otherwise it will run on the CPU.

5.2.3 Distributed computing

As mentioned in the previous section, the model fitting algorithm presented here is close to “embarassingly parallel”, meaning that it can relatively easily be distributed across multiple processors or computers. In fact, the algorithm consists of multiple iterations, each of which is “embarassingly parallel” followed by a very simple computation which is not. More precisely, the simulation of the neuron model, the computation of the coincidence count, and most of the particle swarm algorithm can be distributed across several processors without needing communication between them. The only information that needs to be communicated across processors is the set of best parameters found so far. With N particles and M processors, each processor can independently work on N/M particles, communicating its own best set of parameters to all the other processors only at the end of each iteration. This minimal exchange of information means that the work can be efficiently distributed across several processors in a single machine, or across multiple machines connected over a local network or even over the internet. We use the standard Python multiprocessing package to achieve this. See section 5.3.3 and figure 5.6 for details on performance.

5.3 Results

5.3.1 Model fitting

We checked our algorithms on synthetic data and applied them to intracellular *in vitro* recordings.

Synthetic data

We first check that the optimization algorithms can fit a spiking neuron model to spike trains generated by the same model (Figure 5.3). We simulated a leaky integrate-and-fire neuron model with an adaptive threshold (equations in Table 5.1) responding to a fluctuating current injection over 500 ms (Ornstein-Uhlenbeck process). As expected, the optimization algorithm converged to a perfect fit ($\Gamma = 1$ with precision $\delta = 0.1$ ms) after just a few iterations. We chose

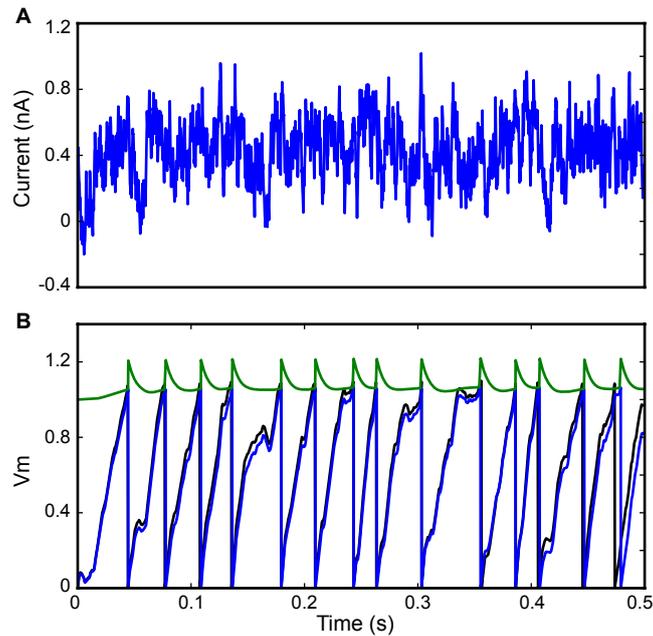


Figure 5.3 – Fitting a leaky integrate-and-fire model with adaptive threshold. A. A 500 ms fluctuating current is injected into a leaky integrate-and-fire neuron with adaptive threshold ($R = 3.4 \times 10^9 \text{ A}^{-1}$, $\tau = 25 \text{ ms}$, $\tau_t = 10 \text{ ms}$, $\alpha = 0.15$, $a = 0.1$). The output spike train is used as the target spike train for the fitting procedure with the same model. **B.** Results from the optimization algorithm match the original parameters within 15% error and the resulting trace (blue; threshold in green; the model is normalized so that V_m has no unit) is close to the original trace (black), even though only spike timings were used for fitting. The gamma factor was 1.0 at precision $\delta = 0.1 \text{ ms}$.

this small value of δ to show that the fit can be nearly perfect, as expected in this situation. The corresponding parameter values were very close to the original ones ($\pm 15\%$), so that the original and optimized traces match, even though only the spike trains were used for the fitting procedure (a perfect match of the traces can be obtained by using more particles than we used for the figure, giving parameters values within $\pm 3\%$). However, this is not likely to be a general result : for example, if the neuron model included after-spike effects (such as refractoriness) and the interspike intervals were longer than these effects (that is, at low firing rates), then the method could not recover these properties since they would not be visible in the spike trains.

In vitro recordings

We then applied our fitting procedure to *in vitro* intracellular recordings from the 2009 Quantitative Single-Neuron Modeling competition (challenges A and B). In these recordings, fluctuating currents were injected into the soma of cortical neurons (L5 regular spiking pyramidal cell for challenge A and L5 fast spiking cell for challenge B). Figure 5.4 shows the result of fitting an integrate-and-fire model with adaptive threshold (equations in Table 5.1) to an intracellular recording of

an L5 fast spiking cell responding to in-vivo-like current injection (Challenge B). For the 1s sample shown in the figure, the optimization algorithm converged in a few iterations towards a very good fitness value ($\Gamma = 0.9$ at precision $\delta = 2$ ms).

Tables 5.1 and 5.2 report the results of fitting 4 different spiking models to the recordings in challenges A (regular spiking cell) and B (fast spiking cell). Each challenge includes the recordings of several identical trials (same input current ; 13 trials in A and 9 trials in B), and we report the average and standard deviation for all quantities (gamma factor and parameter values). The recordings were divided into a training period (first 10s), which was used to optimize the models, and a test period (last 10s), which was used to calculate the gamma factors reported in the tables. We used the following values for the optimization algorithm : $\omega = 0.9$, $c_l = 0.1$, $c_g = 1.5$. We used a local constant value much smaller than the global one so that the evolution of the algorithm is not dominated by the local term, which would make optimization slower.

Since only the spike trains were used for fitting, units were arbitrary (e.g. reset is 0 and threshold is 1 for the adaptive IF model). To interpret the parameter values, we also report scaled versions of the parameters obtained by changing the voltage units of the model in a such a way that the average and standard deviation of the model trace agree with those of the intracellular recording. The mean μ_d and the standard deviation σ_d of the experimental voltage trace were computed over the test period after the action potentials were cut. Then, the mean μ_m and the standard deviation σ_m of the voltage traces of the fitted model were also computed over the same test period. Finally, each parameter value X of the model was affine-transformed in either of the following two ways : $X_{\text{transformed}} = \sigma_d/\sigma_m \cdot (X - \mu_m) + \mu_d$ (for parameter V_r) or $X_{\text{transformed}} = \sigma_d/\sigma_m \cdot X$ (for parameters α, Δ_T, R).

Interestingly, for both challenges, best performance was achieved by a simple model, the integrate-and-fire model with adaptive threshold : $\Gamma = 0.54 \pm 0.05$ for challenge A and $\Gamma = 0.76 \pm 0.07$ for challenge B. The intrinsic reliability of the neurons can be defined as the average gamma factor between trials ($\Gamma_{\text{in}} = 0.78$ for challenge A and $\Gamma_{\text{in}} = 0.74$ for challenge B). Relative to the intrinsic reliability, the performance was 69% and 102% respectively. The fact that the performance on challenge B is greater than 100% probably reflects a drift in parameter values with successive trials, most likely because the cell was damaged. Indeed, the performance was tested on data that was not used for parameter fitting, so it could not reflect overfitting to noisy recordings but rather a systematic change in neuron properties. Consistently with this explanation, in both challenges the firing rate increased over successive trials (whereas the input was exactly identical). This change in neuronal properties was likely caused by dialysis of the cell by the patch electrode (the intracellular medium is slowly replaced by the electrode solution) or by cell damage.

A related model with an adaptive current instead of an adaptive threshold performed similarly. The performance of the adaptive exponential integrate-and-fire model (Brette et Gerstner 2005) (AdEx), which includes a more realistic spike initiation current (Fourcaud-Trocmé *et al.* 2003), was not better. This surprising result is explained by the fact that the optimized slope factor parameter (Δ_T)

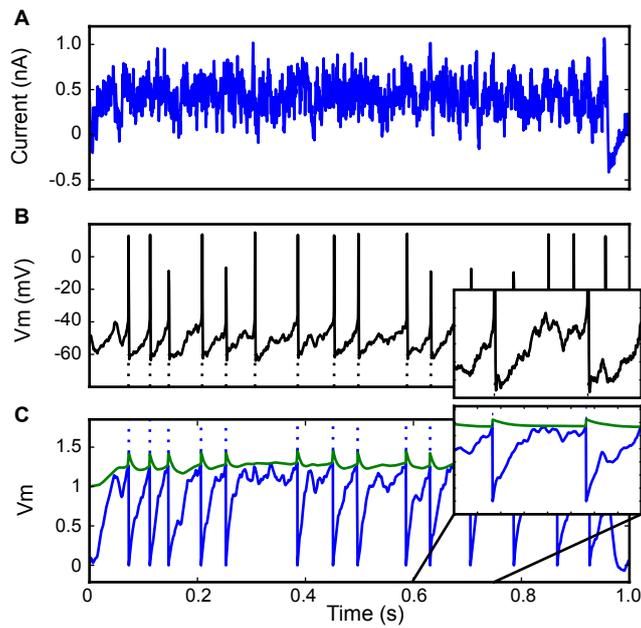


Figure 5.4 – Fitting a leaky integrate-and-fire neuron with adaptive threshold to electrophysiological recordings. **A.** A fluctuating in-vivo-like current was injected intracellularly in the soma of a L5 fast spiking cell. **B.** The recorded spike train (black) is used to fit an adaptive threshold integrate-and-fire model. **C.** Voltage trace (blue, no unit) and time-varying threshold (green) of optimized model. The gamma factor was 0.90 (precision $\delta = 2$ ms).

was very small, in fact almost 0 mV, meaning that spike initiation was as sharp as in a standard integrate-and-fire model. The Izhikevich model (Izhikevich 2003), a two-variable model with the same qualitative properties as the AdEx model, performed poorly in comparison.

Model	Gamma factor	Parameters
Adaptive IF $\tau dV/dt = RI - V - w$ $\tau_w dw/dt = -w$ $V > 1 : \begin{cases} V \rightarrow 0 \\ w \rightarrow w + \alpha \end{cases}$	0.50 ± 0.05 (64%)	$R = 3.01 \pm 0.64 / \text{nA}$ (76.0 ± 9.2 MΩ) $\tau = 12.65 \pm 2.57 \text{ ms}$ $\tau_w = 100.24 \pm 30.24 \text{ ms}$ $\alpha = 0.36 \pm 0.12$ (9.1 ± 2.3 mV) $D = 1.50 \pm 0.46 \text{ ms}$
Adaptive threshold IF $\tau dV/dt = RI - V$ $\tau_t dV_t/dt = aV - V_t$ $V > 1 + V_t : \begin{cases} V \rightarrow 0 \\ V_t \rightarrow V_t + \alpha \end{cases}$	0.54 ± 0.05 (69%)	$R = 3.85 \pm 1.13 / \text{nA}$ (56.5 ± 2.4 MΩ) $\tau = 12.44 \pm 2.42 \text{ ms}$ $\tau_t = 97.64 \pm 20.71 \text{ ms}$ $a = 0.21 \pm 0.19$ $\alpha = 0.52 \pm 0.32$ (7.2 ± 1.8 mV) $D = 1.57 \pm 0.42 \text{ ms}$
Adaptive Exponential IF $\tau dV/dt = RI - V - w + \Delta_T \exp((V - 1)/\Delta_T)$ $\tau_w dw/dt = aV - w$ $V > 1 + 2\Delta_T : \begin{cases} V \rightarrow V_r \\ w \rightarrow w + \alpha \end{cases}$	0.51 ± 0.04 (65%)	$R = 3.69 \pm 1.37 / \text{nA}$ (66.0 ± 21.1 MΩ) $\tau = 10.63 \pm 1.82 \text{ ms}$ $\tau_w = 122.77 \pm 26.18 \text{ ms}$ $a = 0.44 \pm 0.79$ $V_r = -1.01 \pm 0.95$ (-76.8 ± 13.7 mV) $\Delta_T = 0.0 \pm 0.0$ (33.9 ± 33.3 μV) $\alpha = 0.50 \pm 0.34$ (8.8 ± 5.3 mV) $D = 1.41 \pm 0.32 \text{ ms}$
Izhikevich $dV/dt = 0.04V^2 + 5V + 140 + RI - u$ $dw/dt = a(bV - u)$ $V > 30 : \begin{cases} V \rightarrow c \\ u \rightarrow u + d \end{cases}$	0.38 ± 0.05 (48%)	$R = 444 \pm 772 / \text{A}$ $a = 0.03 \pm 0.05$ $b = -1.02 \pm 2.47$ $c = -122 \pm 68$ $d = 299 \pm 536$ $D = 0.35 \pm 1.20 \text{ ms}$

Table 5.1 – Optimization results for Challenge A. Four neuron models were fitted to the electrophysiological recordings of a regular spiking L5 pyramidal cell responding to in-vivo-like current injection. There were 13 trials with the same input. The models were optimized on the part of the data between 17.5 seconds and 28 seconds and the gamma factors were calculated between 28 and 38 seconds ($\delta = 4 \text{ ms}$). The value relative to the intrinsic reliability Γ_{in} is reported in brackets. Parameter D is a time shift for output spikes (recorded spikes typically occur slightly after model spikes because they are reported at the time when the membrane potential crosses 0 mV). We also reported rescaled versions of the parameter values (in brackets) so that they correspond to electrophysiological quantities.

Model	Gamma factor	Parameters
Adaptive IF	0.77 ± 0.06 (104%)	$R = 2.25 \pm 0.08$ /nA (47.2 ± 3.4 M Ω) $\tau = 10.25 \pm 1.33$ ms $\tau_w = 7.53 \pm 1.62$ ms $\alpha = 1.47 \pm 0.52$ (30.4 ± 9.7 mV) $D = 1.79 \pm 0.69$ ms
Adaptive threshold IF	0.76 ± 0.07 (102%)	$R = 4.80 \pm 1.69$ /nA (59.9 ± 6.7 M Ω) $\tau = 22.09 \pm 7.26$ ms $\tau_t = 10.08 \pm 2.77$ ms $a = 0.45 \pm 0.21$ $\alpha = 1.39 \pm 0.65$ (16.9 ± 7.2 mV) $D = 1.95 \pm 0.71$ ms
Adaptive Exponential IF	0.76 ± 0.05 (103%)	$R = 4.79 \pm 2.49$ /nA (58.9 ± 30.9 M Ω) $\tau = 22.41 \pm 12.35$ ms $\tau_w = 51.64 \pm 96.44$ ms $a = 1.16 \pm 1.12$ $V_r = -2.00 \pm 0.00$ (-84.9 ± 1.1 mV) $\Delta_T = 0.0 \pm 0.0$ (12.24 ± 0.34 μ V) $\alpha = 1.00 \pm 1.33$ (12.6 ± 16.5 mV) $D = 1.63 \pm 0.71$ ms
Izhikevich	0.62 ± 0.08 (83%)	$R = 578 \pm 387$ /A $a = 0.14 \pm 0.10$ $b = -3.09 \pm 2.57$ $c = -74.7 \pm 75.0$ $d = 1.56 \times 10^3 \pm 1221 \times 10^3$ $D = 1.46 \pm 1.35$ ms

Table 5.2 – Optimization results for Challenge B. Four neuron models were fitted to the electrophysiological recordings of an L5 fast spiking cell responding to in-vivo-like current injection. There were 9 trials with the same input.

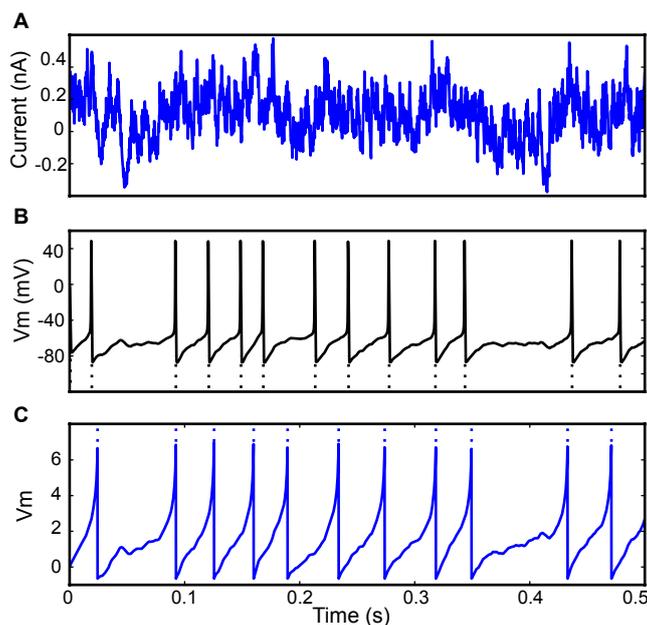


Figure 5.5 – Model reduction from a Hodgkin-Huxley model to an adaptive exponential integrate-and-fire model (AdEx). **A.** A 500 ms fluctuating current is injected into a conductance-based model. **B.** The output spike train is used to fit an AdEx model. **C.** Voltage trace of the optimized AdEx model. The gamma factor is 0.79 at precision 0.5 ms and the parameter values are $\tau = 12$ ms, $\tau_w = 25$ ms, $R = 7.0 \times 10^9 A^{-1}$, $V_R = -0.78$, $\Delta_T = 1.2$, $a = 0.079$, $\alpha = 0$ (normalized voltage units).

5.3.2 Model reduction

Our model fitting tools can also be used to reduce a complex conductance-based model to a simpler phenomenological one, by fitting the simple model to the spike train generated by the complex model in response to a fluctuating input. We show an example of this technique in Figure 5.5 where a complex conductance-based model described in benchmark 3 of Brette *et al.* (2007) is reduced to an adaptive exponential integrate-and-fire model (Brette et Gerstner 2005). The complex model consists of a membrane equation and three Hodgkin-Huxley-type differential equations describing the dynamics of the spike generating sodium channel (m and h) and of the potassium rectifier channel (n). In this example, the gamma factor was 0.79 at precision 0.5 ms. This technique can in principle be applied to any pair of neuron models.

5.3.3 Benchmark

To test the scaling performance across multiple processors, we used a three machine cluster connected over a Windows network. Each computer consisted of a quad-core 64 bit Intel i7 920 processor at 2.6 GHz, 6GB RAM, and an NVIDIA GeForce GTX 295 graphics card (which have two GPUs). The cluster as a whole then had 12 cores and 6 GPUs.

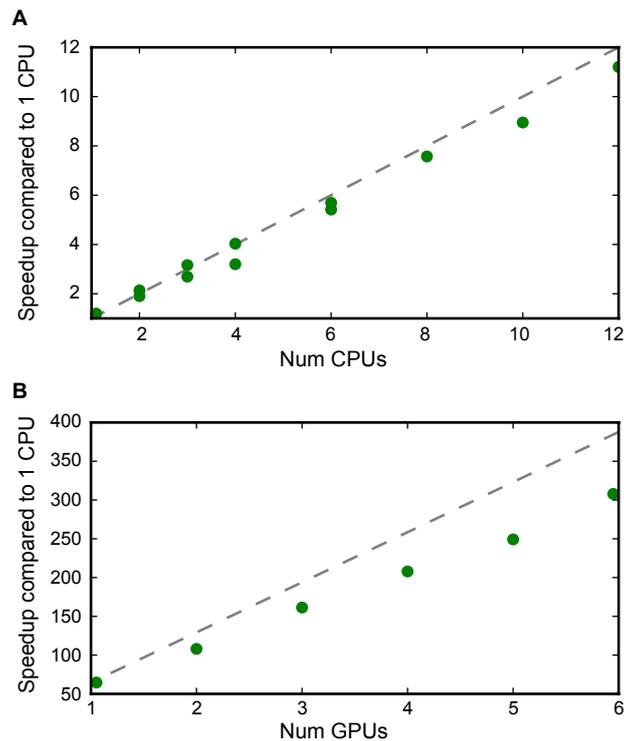


Figure 5.6 – Speedup with multiple CPUs and GPUs. A fitting task was performed over one-second-long electrophysiological data. **A.** Speedup in the simulation of 10 iterations with 400,000 particles as a function of the number of cores, relative to the performance of a single CPU. We used different cluster configurations using 1 to 12 cores spread among one one up to three different quad-core computers connected over a local Windows network. **B.** speedup in the simulation of 10 iterations with 2,000,000 particles as a function of the number of GPUs, relative to the performance of a single CPU (using the same number of particles). GPUs were spread on up to three PCs with dual-GPU cards (GTX 295).

Performance scaled approximately linearly with the number of processors, either with CPUs (panel A of figure 5.6) or GPUs (panel B). In the case of CPUs, performance was close to ideal (that is N processors performing N times faster than a single processor), and was slightly lower than ideal with GPUs. With our relatively inexpensive three machine cluster, we could achieve performance approximately 300 times faster than with a single CPU, allowing us to fit models in hours which would previously have taken weeks. A single GPU performed approximately 65x faster than a single CPU (or around 16x faster than the four cores available on a single machine in our cluster), and a dual-GPU GTX 295 card performed around 108x faster than a single CPU (or around 27x faster than the four CPUs alone).

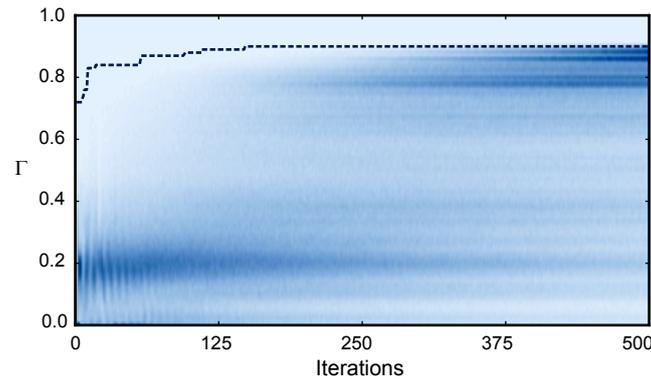


Figure 5.7 – Evolution of the fitness values of particles during optimization. The color-coded background shows the distribution of the fitness values (Γ) of the 10000 particles in each of the 500 iterations of the fitting procedure for trial 3 of challenge B (darker means higher density). The dotted line shows the gamma factor of the best particle. The neuron model was the adaptive threshold IF model. The best gamma factor reaches a plateau after 200 iterations but the other particles continue to evolve.

5.4 Discussion

We presented vectorized algorithms for fitting arbitrary spiking neuron models to electrophysiological data. These algorithms can run in parallel on a graphics processing unit (GPU) or on multiple cores. It appeared that the speed improved by a factor of 50 to 80 times when the GPU was used for model simulations. With 3 dual-GPU cards, the performance was about 300 times faster than with one CPU, which makes it a cheap alternative to clusters of PCs. The algorithms are included as a model fitting library for the Brian simulator (Goodman et Brette 2009), which is distributed under a free open-source license (<http://www.briansimulator.org>). This computational tool can be used by modellers in systems neuroscience, for example, to obtain empirically validated models for their studies.

We chose to use the particle swarm algorithm for optimization, but it can be easily replaced by any other global optimization algorithm that uses simultaneous evaluations of different parameter sets, such as genetic algorithms. Indeed, the optimization procedure is defined at script level (in Python) and runs on the main processor. The error criterion could also be modified, for example to include an error on the intracellular voltage trace, so that the model can predict both spike times and voltage.

Other model fitting techniques have been previously described by several authors, most of them based on maximum likelihood (Paninski *et al.* 2004 2007). Our initial motivation for choosing a more direct approach based on general global optimization methods was that it applies to arbitrary models, including nonlinear ones, whereas maximum likelihood optimization is generally model-specific. Current maximum likelihood techniques apply essentially to linear threshold models, which constitute a large class of models but do not include, for example, the AdEx model and Izhikevich model, which we could evaluate with our algorithm.

In (Huys *et al.* 2006), a sophisticated maximum likelihood method is presented to estimate parameters of complex biophysical models, but many aspects of the model must be known in advance, such as time constants and channel properties (besides, the voltage trace is also used). Another important difference is in the application of these techniques. The motivation for maximum likelihood approaches is to determine parameter values when there is substantial variability in the neural response to repeated presentations of the same stimulus, so that model fitting can only be well defined in a probabilistic framework. Here, the goal was to determine precise spike times in response to injected currents in intracellular recordings, which are known to be close to deterministic (Mainen et Sejnowski 1995), so that probabilistic methods might not be very appropriate.

Our results on challenges A and B of the INCF Quantitative Modeling competition confirm that integrate-and-fire models with adaptation give good results in terms of prediction of cortical spike trains. Interestingly, the adaptive exponential integrate-and-fire model (Brette et Gerstner 2005) did not give better results although spike initiation is more realistic (Badel *et al.* 2008). It appears that the fitting procedure yields a very small value for the slope factor parameter Δ_T , consistent with the fact that spikes are sharp at the soma (Naundorf *et al.* 2006, McCormick *et al.* 2007). The Izhikevich model also did not appear to fit the data very well. This could be because spike initiation is not sharp enough in this model (Fourcaud-Trocmé *et al.* 2003) or because it is based on the quadratic model, which approximates the response of conductance-based models to constant currents near threshold, while the recorded neurons were driven by current fluctuations.

Our technique can also be used to obtain simplified phenomenological models from complex conductance-based ones. Although it primarily applies to neural responses to intracellular current injection, it could in principle be applied also to extracellularly recorded responses to time-varying stimuli (e.g. auditory stimuli), if spike timing is reproducible enough. An interesting extension, which could apply to the study of phase locking properties of auditory neurons, would be to predict the distribution of spike timing using stochastic spiking models.

Acknowledgements

This work was partially supported by the European Research Council (ERC StG 240132).

Calibrage de modèles impulsionnels

Résumé

La modélisation mathématique est une approche de plus en plus utilisée pour l'étude de la fonction des circuits neuronaux. Ces études sont basées sur des modèles de neurones individuels avec des relations entrée/sortie réalistes. Il a récemment été montré que les modèles impulsionnels pouvaient prédire de manière précise les temps des potentiels d'action émis par des neurones corticaux en réponse à un courant injecté au soma. Cela nécessite des techniques d'adaptation qui sont suffisamment efficaces et flexibles pour permettre de tester différents modèles. Nous présentons une solution générique, basée sur le simulateur Brian (un simulateur de réseaux de neurones en Python), qui permet à l'utilisateur de définir et d'adapter des modèles de neurones arbitraires à des enregistrements électrophysiologiques. Cette méthode utilise des techniques de vectorisation et de calcul parallèle pour atteindre une bonne efficacité. Nous montrons son utilisation sur des enregistrements effectués dans le cortex somatosensoriel et le noyau auditif, et nous confirmons le fait que des modèles impulsionnels adaptatifs simples peuvent prédire de manière précise la réponse de neurones corticaux. Finalement, nous montrons comment un modèle multicompartimental peut être réduit à un modèle impulsionnel simple.¹

1. Ce travail a été publié en 2011 dans la revue *Frontiers in Neuroscience* (Rossant et al. 2011b).

Sommaire

6.1	Introduction	173
6.2	Methods	174
6.2.1	Vectorized optimization	174
6.2.2	Distributed computing	176
6.2.3	GPU implementation	177
6.3	Results	178
6.3.1	Fitting models of cortical and brainstem neurons	178
6.3.2	Reducing complex biophysical models to simple phenomenological models	180
6.4	Discussion	181

Fitting neuron models to spike trains

Cyrille Rossant, Dan F. M. Goodman, Bertrand Fontaine, Jonathan Platkiewicz,
Anna K. Magnusson and Romain Brette

Abstract

Computational modeling is increasingly used to understand the function of neural circuits in systems neuroscience. These studies require models of individual neurons with realistic input-output properties. Recently, it was found that spiking models can accurately predict the precisely timed spike trains produced by cortical neurons in response to somatically injected currents, if properly fitted. This requires fitting techniques that are efficient and flexible enough to easily test different candidate models. We present a generic solution, based on the Brian simulator (a neural network simulator in Python), which allows the user to define and fit arbitrary neuron models to electrophysiological recordings. It relies on vectorization and parallel computing techniques to achieve efficiency. We demonstrate its use on neural recordings in the barrel cortex and in the auditory brainstem, and confirm that simple adaptive spiking models can accurately predict the response of cortical neurons. Finally, we show how a complex multicompartmental model can be reduced to a simple effective spiking model.

6.1 Introduction

An increasing number of studies in systems neuroscience rely on computational modeling to understand how function emerges from the interaction of individual neurons. Although the neuron models used in these studies are usually well established models (e.g. Hodgkin-Huxley, integrate-and-fire models and variations), their parameters are generally gathered from a number of measurements in different neurons and preparations. For example, the model of Rothman and Manis (Rothman et Manis 2003), an established biophysical model of neurons in the cochlear nucleus (CN) of the auditory brainstem, includes ionic channels with properties measured in different neurons of the CN of guinea pigs, combined with a sodium channel and an I_h current derived from previous measurements in mammalian neurons in other areas (including the thalamus). This situation is hardly avoidable for practical reasons, but it raises two questions : 1) channel properties from heterogeneous neuron types, species or ages may not be compatible, and 2) there could be functionally relevant correlations between parameter values within the same neuron type (e.g. maximal conductances), which would be missed if the information about channels came from several independent neurons. Therefore, it seems desirable to obtain models which are fitted for specific neurons.

If these models are to be used for network modelling, then the main goal is to predict the spike trains in response to an arbitrary input. Recently, it was found that simple phenomenological spiking models, such as integrate-and-fire models

with adaptation, can predict the response of cortical neurons to somatically injected currents with surprising accuracy in spike timing (Jolivet *et al.* 2004, Brette et Gerstner 2005, Gerstner et Naud 2009, Kobayashi *et al.* 2009). A number of techniques have been used to fit specific models to electrophysiological recordings, in particular in the context of the the recent INCF Quantitative Single-Neuron Modeling competition (Jolivet *et al.* 2008b), but they are not generic, which limits their practical applicability. This is a difficult optimization problem for two reasons. Firstly, because of the threshold property, any matching criterion between the target spike train and the model spike train is necessarily discontinuous with respect to the model parameters (Brette 2004), which discards many efficient optimization algorithms. Secondly, a single evaluation of the criterion for a given set of parameter values involves the simulation of a neuron model over a very long time. Therefore, this model fitting problem requires an optimization technique that is both flexible and very efficient.

We have developed a model fitting toolbox (Rossant *et al.* 2010) for the spiking neural network Brian (Goodman et Brette 2009). Brian is an open-source simulator (<http://briansimulator.org>) written in Python that lets the user define a model by directly providing its equations in mathematical form. To achieve efficiency, we used vectorization techniques and parallel computing. In particular, optimization can run on a graphics processing unit (GPU), an inexpensive chip available on most modern computers and containing multiple processor cores. In this review, we start by giving an overview of our optimization technique and we demonstrate its use on neural recordings in the barrel cortex and in the auditory brainstem. We also show how a complex multicompartmental model can be reduced to a simple effective spiking model.

6.2 Methods

6.2.1 Vectorized optimization

Our technique is illustrated in Figure 6.1. The experimental data consists of current clamp recordings, with fluctuating currents mimicking *in vivo* synaptic activity (Figure 6.1A). In this example (consisting of barrel cortex recordings from the INCF competition), the same current was injected several times in the same neuron (A1 and A2, regular spiking cell) and in different neurons (B1, fast spiking cell). Figure 6.1B shows the Python script used to run the optimization procedure. The spiking neuron model is defined by its mathematical equations (here, a simple integrate-and-fire model) and the parameter values are to be optimized so that the model spike trains are as close as possible to the recorded spike trains, which is assessed by a criterion. We chose the gamma factor (Jolivet *et al.* 2008a), used in the INCF competition, which is based on the number of coincidences between the two spike trains, within a fixed temporal window ($\delta = 4$ ms in our figures). Other criteria could be used, but in any case the criterion is a discontinuous function of the model parameters, because model spike trains are themselves discontinuous functions of the parameters. This is a strong constraint :

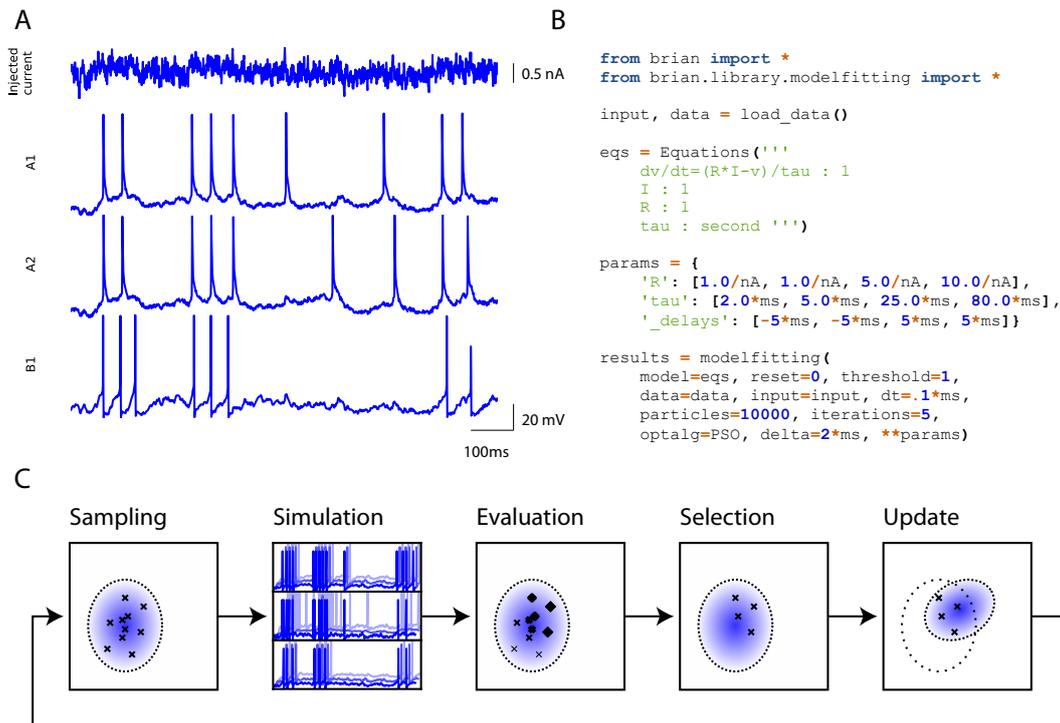


Figure 6.1 – Overview of the model fitting technique. **A.** Experimental data : a fluctuating current is injected into the neuron (top) and the responses are recorded (only spike trains are used). The first two traces correspond to two different trials in the same cortical neuron, the third trace is the response of another neuron. **B.** Python script to fit an integrate-and-fire model to the experimental data : the model is defined in its mathematical form, and initial parameter values are specified. **C.** Illustration of the optimization procedure using the CMA-ES algorithm. A large number of parameter values are drawn from a distribution (*sampling*). Neurons with these parameters are simultaneously simulated in a vectorized way (*simulation*). Multiple target traces are simultaneously optimized (3 traces here). The prediction error for all neurons is estimated (*evaluation*), and the best ones are selected (*selection*). The distribution of the best ones is then used to update the distribution of parameters for the next iteration (*update*).

it requires us to use a global optimization algorithm that does not directly use gradient information, for example genetic algorithms. These are computationally intensive, because the criterion must be evaluated on a large number of parameter values, and each evaluation consists of many operations (at least as many as the number of recording samples in the traces). Processing each set of parameters serially is computationally inefficient because (1) in Python, each instruction has a small fixed computational cost (the “interpretation overhead”) which adds up to a substantial cost if each set of parameters is processed separately, and (2) with serial computations we cannot make use of multiple processors. To maximize efficiency without compromising flexibility (the possibility of easily defining any model, as shown in Figure 6.1B), we developed vectorization techniques, which allows us to use the Brian simulator with minimal interpretation overhead (Brette et Goodman 2011), and to run the optimization algorithm in parallel. Vectorization consists in simultaneously simulating many neurons defined by the same model

but with different parameters, using vector operations to update their variables (that is, using a single Python instruction to perform the same computation on multiple items of data).

Figure 6.1C illustrates one step of the optimization algorithm. In this figure, we describe the CMA-ES algorithm (Hansen et Ostermeier 2001), but other global optimization algorithms can be used (for example we used the particle swarm algorithm in (Rossant *et al.* 2010)). A large number of neurons are simulated in a vectorized way : they are defined by the same model but their parameter values are different. The current state of the optimization procedure is specified by a (Gaussian) distribution of parameter values. Parameter values for all the neurons to be simulated are randomly drawn from this distribution. The neural responses to the fluctuating current are simulated and compared to the target experimental spike trains. The best neurons are selected, and their parameter values are used to update the parameter distribution. It is straightforward to simultaneously optimize models for different recordings (e.g. A1, A2 and B1 in Figure 6.1A) : the neuron population is simply subdivided in as many groups as target recordings. When the number of simultaneously simulated neurons is greater than a few thousand neurons, the Brian simulator (which is written in Python, an interpreted language) performs only marginally worse than custom compiled C code (Brette et Goodman 2011). But this performance can be greatly increased by distributing the optimization over multiple processors.

6.2.2 Distributed computing

The most computationally expensive part of the optimization is simulating the neuron population. Since the neurons do not communicate with each other, it is straightforward to distribute their simulations over several processors, as illustrated in Figure 6.2. One machine acts as a “master” and centralizes the optimization. An iteration starts with the master sending the current parameter distribution to all machines (“workers”). This is a negligible data transfer because the distribution is fully specified by the means and the covariance matrix. The workers independently draw parameter values from the distribution and simulate a population of neurons with these parameters. Each worker then evaluates the performance and selects the best neurons. The parameter values from these local selections are sent back to the master. Again, this is a small data transfer. The master collects all best neurons and updates the parameter distribution, which is sent back to the workers at the next iteration. Since the exchange of information between processors is minimal, the work can be efficiently distributed across several processors in a single machine, or across multiple machines connected over a local network or even over the internet. We use a Python package called *Playdoh* to distribute the optimization process (<http://code.google.com/p/playdoh/>), which is based on the standard Python multiprocessing package. Performance scales approximately linearly with the number of processors (Rossant *et al.* 2010).

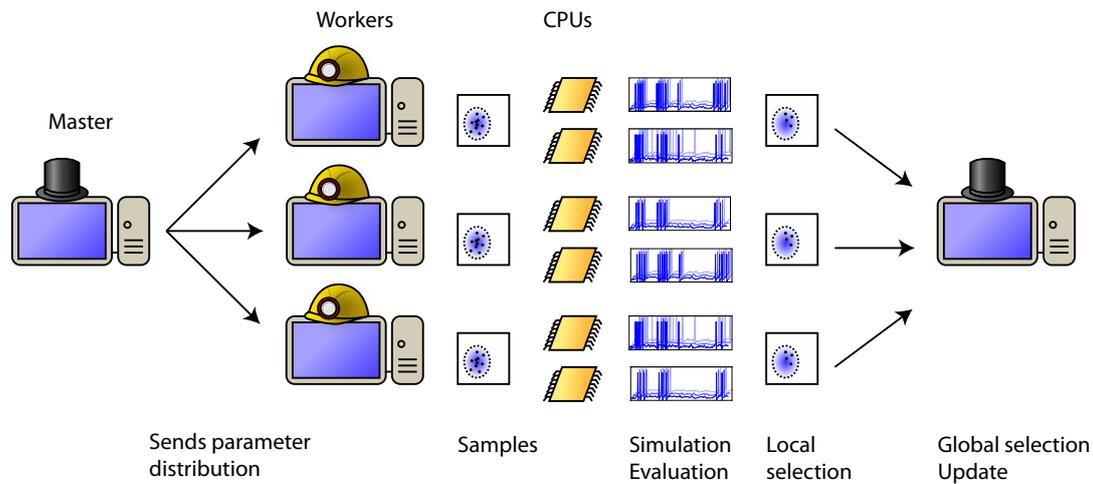


Figure 6.2 – Distributed optimization. The “master” machine sends the distribution of parameters to the “worker” machines. Each worker simulates a population of neurons with parameters drawn from this distribution, evaluates their prediction performance (possibly making use of multiple CPUs on each machine), selects the best ones and sends them back to the master. The master then collects the best neurons from all the workers, calculates their distribution and updates the parameter distribution. The updated distribution is sent back to the workers for the next iteration.

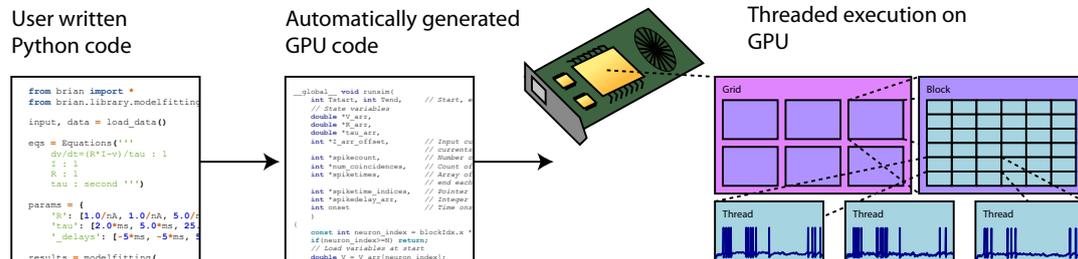


Figure 6.3 – Simulation on graphics processing unit (GPU). Model code is transformed into GPU-executable code and compiled at run time. The GPU simulates the neurons with one execution thread per neuron, each with a specific set of parameter values. GPU threads are organised into blocks, and blocks are organised into grids. The division into blocks and grids controls the memory access patterns in the GPU hardware.

6.2.3 GPU implementation

Graphics processing units (GPUs) are specialised chips available on most modern computers, which can be used for high-performance parallel computing (Owens *et al.* 2007). These chips consist of up to 512 processor cores which run separate threads in parallel. Programming GPUs is rather specialised, and in order to obtain maximal performance the structure of the program has to be matched to the design of the hardware. For example, GPUs are designed for SIMD parallelism (Single Instruction, Multiple Data), meaning that the same operation is simultaneously

applied to many different items of data. Memory access is faster when threads read or write contiguous memory blocks. This design is very well adapted to vectorized operations, which we use in our optimization technique. Our model fitting toolbox automatically takes advantage of GPUs, as illustrated in Figure 6.3. The user writes Python code providing equations as strings, as shown in Figure 6.1, and the toolbox automatically generates GPU C++ code at runtime (using the techniques discussed in Goodman (2010)), which is compiled and executed on the GPU using the PyCUDA package (Klöckner *et al.* 2009). With 240-core GPUs, we achieved a 50-80x speed improvement using a single GPU (and multiple GPUs can be installed in a single machine or over a cluster for further speed improvements).

6.3 Results

6.3.1 Fitting models of cortical and brainstem neurons

Figure 6.4 shows the application of our procedure to an *in vitro* intracellular recording of a cortical pyramidal cell from the 2009 Quantitative Single-Neuron Modeling competition (challenge A, first trace). In these recordings, fluctuating currents were injected into the soma and the elicited spike trains were used to fit various models. The most accurate one on the training data was the MAT-model (Kobayashi *et al.* 2009), which won the INCF competition : it predicted about 86% of reliable spikes (spikes that are repeatedly observed in different trials) with 4 ms precision. It is essentially an integrate-and-fire model with adaptive threshold : the threshold is a sum of two adaptive components, which increase by a fixed amount after each spike and relax to an equilibrium value with different time constants. Other sorts of integrate-and-fire models with adaptation (either as an adaptive current or an adaptive threshold) also performed very well (see also Rossant *et al.* (2010)). On the test data, the simpler adaptive integrate-and-fire model performed better than the MAT model (79% vs. 66%), which indicates overfitting, but this is presumably because we had to split the competition traces into training and test traces, resulting in little available data for the fitting. Interestingly, more complex models did not perform better. In particular, the adaptive exponential integrate-and-fire model (Brette et Gerstner 2005) (AdEx) did not give better results although spike initiation is more realistic (Fourcaud-Trocmé *et al.* 2003, Badel *et al.* 2008). This surprising result is explained by the fact that the optimized slope factor parameter (Δ_T) was very small, in fact almost 0 mV, meaning that spike initiation was as sharp as in a standard integrate-and-fire model. This is consistent with the fact that spikes are sharp at the soma (Naundorf *et al.* 2006, McCormick *et al.* 2007), sharper than expected from the properties of sodium channels alone, because of the active backpropagation of spikes from the axon initiation site (Hu *et al.* 2009, Platkiewicz et Brette 2010). The Izhikevich model (Izhikevich 2003), a two-variable model with the same qualitative properties as the AdEx model, did not perform as well. This could be because spike initiation is not sharp enough in this model (Fourcaud-Trocmé *et al.* 2003) or because it is based on the quadratic model, which approximates the response of conductance-

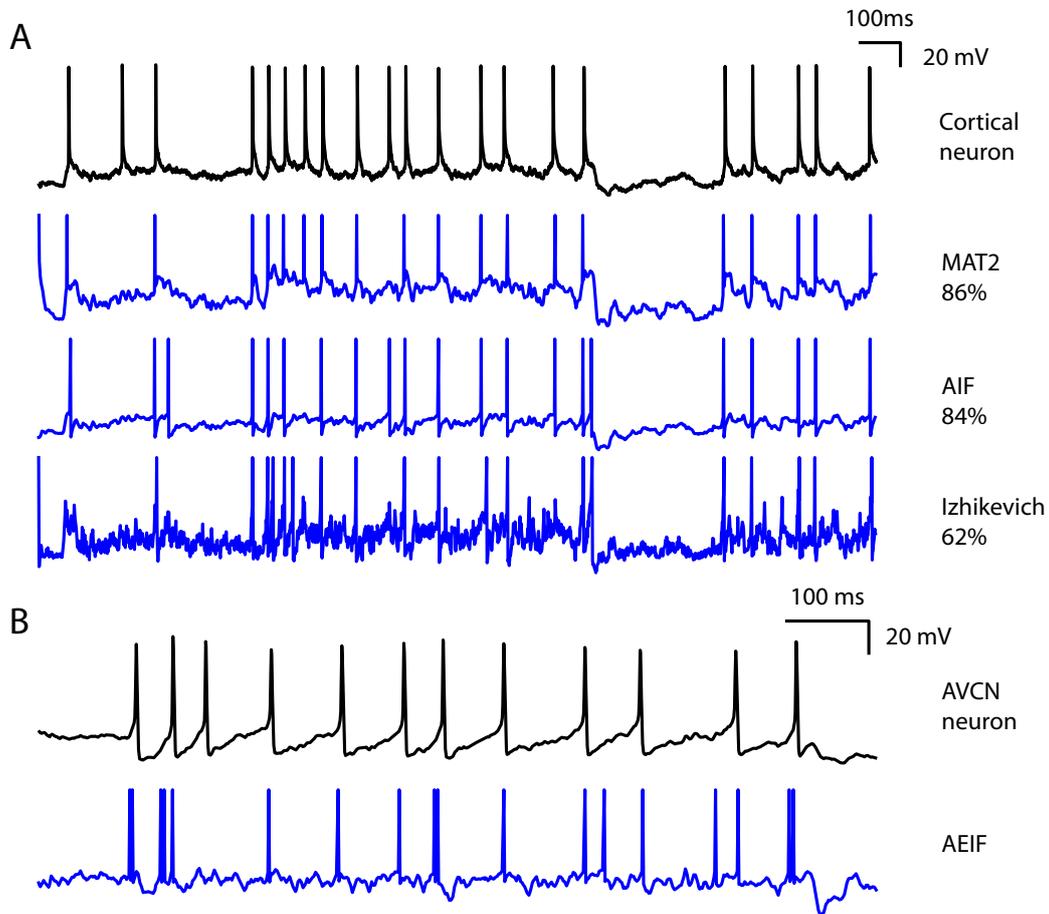


Figure 6.4 – Fitting spiking models to electrophysiological recordings. A. The response of a cortical pyramidal cell to a fluctuating current (from the INCF competition) is fitted to various models : MAT (Kobayashi *et al.* 2009), adaptive integrate-and-fire and Izhikevich (Izhikevich 2003). Performance on the training data is indicated on the right as the gamma factor (close to the proportion of predicted spikes), relative to the intrinsic gamma factor of the neuron (i.e., proportion of common spikes between two trials). Note that the voltage units for the models are irrelevant (only spike trains are fitted). **B.** The response of an anteroventral cochlear nucleus neuron (brain slice made from a P12 mouse, see Methods in (Magnusson *et al.* 2008)) to the same fluctuating current is fitted to an adaptive exponential integrate-and-fire (Brette et Gerstner 2005) (note that the responses do not correspond to the same portion of the current as in A). The cell was electrophysiologically characterized as a stellate cell (Fujino et Oertel 2001). The performance was $\Gamma = 0.39$ in this case (trial-to-trial variability was not available for this recording).

based models to constant currents near threshold, while the recorded neurons were driven by current fluctuations. We also fitted the Hodgkin-Huxley (HH) model to the response of a fast spiking cortical cell, by optimizing the maximal conductances and the capacitance. The performance was much worse than that of an integrate-and-fire model (35% vs. 80%), even though the number of free parameters was slightly larger. One possibility is that the channel properties in

the HH models did not match those of the cells and should have been optimized as well — although this increases the number of free parameters and therefore the quality of the optimization. But a likely possibility is that the sharpness of spikes cannot be well reproduced by a single-compartment HH model (Naundorf *et al.* 2006), even though it can be reproduced by a more complex multicompartmental HH model (McCormick *et al.* 2007, Hu *et al.* 2009). This suggests that, as a phenomenological model of cortical neurons, the single-compartment HH model might be less accurate than a simpler integrate-and-fire model.

We also applied our model fitting technique to a recording of a neuron in the anteroventral cochlear nucleus of the auditory brainstem (brain slice made from a P12 mouse, see Methods in (Magnusson *et al.* 2008)). In this case, it appeared that simple models were less accurate than for cortical neurons (Figure 6.4B shows a fit to an adaptive exponential integrate-and-fire model (Brette et Gerstner 2005)). One reason might be that neurons in the cochlear nucleus are more specialized than cortical neurons, with specific morphology (Wu et Oertel 1984) and strong nonlinear conductances (Golding *et al.* 1999), which make them very sensitive to coincidences in their inputs (McGinley et Oertel 2006). Interestingly, the performance of a biophysical HH model of cochlear nucleus neurons (Rothman et Manis 2003) was even worse, when we optimized the maximal conductances of the various ionic channels. It could be that other channel parameters should also be optimized (time constants, reversal potentials, etc.), or that spike initiation is not well reproduced in single compartment HH models.

6.3.2 Reducing complex biophysical models to simple phenomenological models

Our model fitting tools can also be used to reduce a complex biophysical model to a simpler phenomenological one, by fitting the simple model to the spike train generated by the complex model in response to a fluctuating input. We show an example of this technique in Figure 6.5 where a multicompartmental model of a cortical neuron, used in a recent study of spike initiation (Hu *et al.* 2009), is reduced to an integrate-and-fire model with adaptive threshold (Platkiewicz et Brette 2010). In this example, the simpler model predicted 90% of spikes ($\Gamma = 0.90$) with a 4 ms precision. This surprising accuracy may be due to the fact that active backpropagation of action potentials from the initiation site to the soma makes spike initiation very sharp (McCormick *et al.* 2007), as in an integrate-and-fire model. Indeed, it can be seen in Figure 8 of (Platkiewicz et Brette 2010), where threshold properties of this multicompartmental model were studied, that spikes are produced precisely when the membrane potential exceeds the (dynamic) threshold.

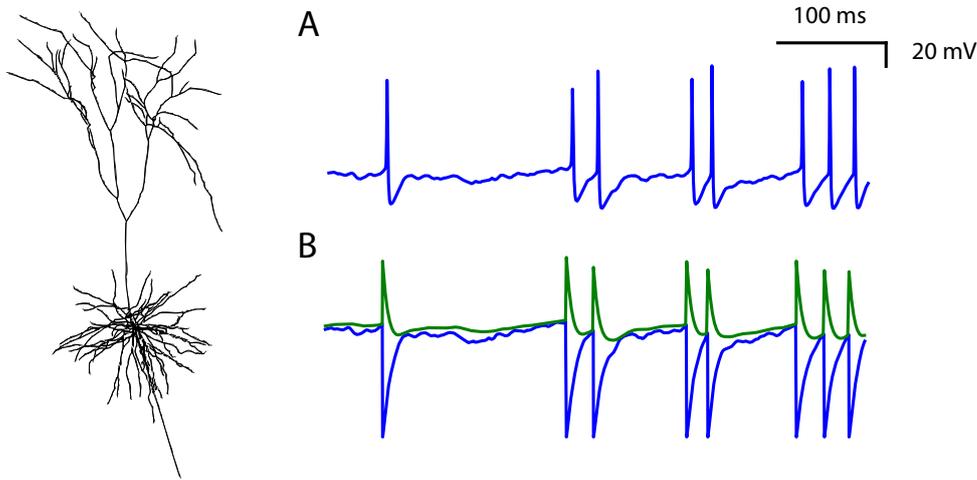


Figure 6.5 – Reduction of a complex biophysical model to a phenomenological spiking model. The response of a multicompartmental cortical neuron model (Hu *et al.* 2009) to a fluctuating current is simulated (**A**), and fitted by an integrate-and-fire model with adaptive threshold (**B**), as defined in (Rossant *et al.* 2010). The threshold is in green and the membrane potential in blue (note that the voltage unit for the model is arbitrary). The simpler spiking model could predict about 90% of spikes with a 4 ms precision ($\Gamma = 0.9$).

6.4 Discussion

We have developed efficient parallel algorithms for fitting arbitrary spiking neuron models to electrophysiological data, which are now freely available as part of the Brian simulator (<http://briansimulator.org>). These algorithms can take advantage of graphics processing units (GPUs), which are cheap pieces of hardware available on many desktop PCs and laptops. They can also run on the multiple computers running in a lab, without specific hardware or complex configuration. This computational tool can be used by modellers in systems neuroscience, for example, to obtain empirically validated models for their studies. Because the technique requires only a few minutes of current-clamp recording, another interesting application would be to examine diversity in neural populations, to examine for example the variability and correlations of parameters (maximum conductances, time constants and so forth). Other model fitting techniques have been previously described by several authors, most of them based on maximum likelihood (Paninski *et al.* 2004, Huys *et al.* 2006, Paninski *et al.* 2007), but these are generally model-specific whereas our approach is generic. Besides, maximum likelihood techniques are designed for cases when neuron responses are very variable between trials and can only be described in a probabilistic framework. On the contrary, the optimization approach we chose is best suited for current clamp recordings in slices, in which neural responses are precisely reproducible (Mainen et Sejnowski 1995).

Our results confirm that integrate-and-fire models with adaptation are a good

description of the response of cortical neurons to somatically injected currents. Complex multicompartmental models of cortical neurons could also be accurately reduced to such simple models. This is surprising for two reasons. Firstly, neurons have many ionic channels with specific properties and it would be surprising that they are not relevant for the input-output properties of neurons. However, it is known that detailed conductance-based models with widely diverse ion channel characteristics can in fact have the same properties at the neuron level (Goldman *et al.* 2001). Our technique only produces a phenomenological or “effective” description of neural responses, without trying to explicitly model all the contributing ionic mechanisms. We can speculate that the presence of a variety of ionic channels makes it possible for the cell to tune its integrative properties through the action of modulation or intrinsic plasticity, which are not included in the effective description. Another important aspect to bear in mind is that we only addressed the response of neurons to somatically injected currents, while dendritic properties are certainly very important for the function of cortical neurons (Stuart *et al.* 2007). Interestingly, simple models did not perform as well at predicting the spike trains of neurons in the auditory brainstem, presumably because they express strong nonlinear ionic channels, e.g. Ih (Rothman et Manis 2003). Secondly, spike initiation in integrate-and-fire models is very sharp, unlike in Hodgkin-Huxley models, and this is known to impact the response of neuron models to fluctuating inputs (Fourcaud-Trocmé *et al.* 2003), so it might seem surprising that integrate-and-fire models predict the responses of cortical neurons so well. However, in real cortical neurons, spike initiation is in fact very sharp, unlike in single-compartment Hodgkin-Huxley models (Naundorf *et al.* 2006, Badel *et al.* 2008). This property results from the active backpropagation to the soma of spikes initiated in the axon hillock, (McCormick *et al.* 2007). Complex multicompartmental Hodgkin-Huxley models can reproduce this property, as well as threshold variability (Hu *et al.* 2009, Platkiewicz et Brette 2010), but single-compartment ones cannot. This explains why integrate-and-fire models are surprisingly effective descriptions of spike initiation in cortical neurons — if adaptation is also included, in particular threshold adaptation (Platkiewicz et Brette 2010).

Our model fitting toolbox can be extended in several ways. Different optimization algorithms could be implemented, but more interestingly different error criterions could be chosen. For example, one could fit the intracellular voltage trace rather than the spike trains, or try to predict the value of the spike threshold (Azouz et Gray 2000, Platkiewicz et Brette 2010). Finally, although our technique primarily applies to neural responses to intracellular current injection, it could in principle be applied also to extracellularly recorded responses to time-varying stimuli (e.g. auditory stimuli), if spike timing is reproducible enough, for example in the bushy cells of the cochlear nucleus (Louage *et al.* 2005).

Acknowledgements

This work was supported by the European Research Council (ERC StG 240132) and by Vetenskapsrådet (grant no. 80326601).

Playdoh : une librairie de calcul parallèle

Résumé

Le calcul parallèle et le calcul distribué sont aujourd'hui des paradigmes essentiels pour le calcul scientifique haute performance. La plupart des solutions matérielles et logicielles sont onéreuses ou difficiles à utiliser. Nous avons développé Playdoh, une librairie Python pour distribuer des calculs sur des unités de calcul (CPUs et GPUs) inutilisées dans un réseau d'ordinateur multi-cœurs. Playdoh peut gérer des problèmes indépendants et faciles à paralléliser, ainsi que des problèmes faiblement couplés comme des optimisations globales, des simulations Monte Carlo ou des algorithmes d'intégration numérique d'équations aux dérivées partielles. Cette librairie est légère et facile à utiliser et devrait intéresser les scientifiques voulant transformer sans frais leur réseau en une grappe de calcul distribué.¹

1. Ce travail a été publié en 2011 dans la revue *Journal of Computational Science* (Rossant et al. 2011a).

Sommaire

7.1	Introduction	185
7.2	Features	187
7.2.1	Independent parallel problems	188
7.2.2	Parallel optimisation	188
7.2.3	Loosely coupled parallel problems	189
7.2.4	Resource allocation	193
7.3	Methods	193
7.3.1	Inter-process communication	194
7.3.2	Shared memory	194
7.3.3	Code transport	194
7.4	Results	194
7.4.1	Independent parallel tasks	194
7.4.2	Optimisation performance	195
7.5	Related work	197
7.6	Discussion	199

Playdoh : A lightweight Python library for distributed computing and optimisation

Cyrille Rossant, Bertrand Fontaine and Dan F. M. Goodman

7.1 Introduction

In many areas of scientific research there is an increasing need for high-performance computing (HPC) (Asanovic *et al.* 2006, Kumar 2002), witnessed by a large growth in publications relating to parallel or distributed algorithms for scientific computations (for example, (Paszynski *et al.* 2010, Bücke *et al.* 2011)). Until recently, HPC for scientific research has been restricted to a small number of areas and institutions with the required technological expertise and funding to exploit it. Recent trends in parallel and distributed computing are changing this picture, and now HPC is, in principle, accessible to almost all scientists thanks to several factors including : lower hardware costs ; the ubiquity of relatively large numbers of powerful desktop computers in scientific labs ; innovations such as general purpose graphics processing units (GPUs) (Owens *et al.* 2007) which provide parallel processing performance at a fraction of the cost of traditional clusters, and which are increasingly being used for scientific computations (Leist *et al.* 2010, Nakasato 2011) ; and on-demand cloud computing services (Vecchiola *et al.* 2009) such as Amazon EC2², Google App Engine³, and PiCloud⁴. Although the resources are now widely available, the growth of scientific HPC is limited by the technical difficulties of using them. Traditional solutions adapted to the needs of the early users of scientific HPC (well-funded and with substantial technical expertise) are highly efficient, but are very difficult to use and can be expensive. In order to lower the technical barrier to entry of scientific HPC, and hopefully thereby spur the advances in science that should accompany universal access to HPC, there needs to be substantial improvements in the accessibility of software solutions so that scientists without expertise in parallel computing can make use of the resources at their disposal.

In this paper, we present Playdoh⁵, a Python package offering a simple and small-scale grid computing solution to scientists. It allows for easy access to an abundant supply of existing parallel computing resources : the desktop computers already sitting on every desk in a scientific lab. Modern computers typically come with multiple processor cores (two, four or even six cores are already common), and GPU cards. A small lab of, for example, five researchers, each with a desktop computer equipped with a four core processor and a GPU card, already has ac-

2. <http://aws.amazon.com/ec2/>

3. <http://code.google.com/appengine/>

4. <http://www.picloud.com/>

5. <http://code.google.com/p/playdoh/>

cess to formidable HPC resources which in most cases are left unused. Typically, computations in such a lab would make use of only one CPU core on only one of these machines, 1/20th of the resources available to them with CPUs alone and possibly 1/250th of the resources once GPUs are taken into account ⁶.

Playdoh is a lightweight package written in Python, an increasingly popular platform for scientific computing (Oliphant 2007). It has no dependencies except the widespread scientific library NumPy ⁷ making it easy to install and portable across most platforms. Playdoh presents a very simple and intuitive interface to the user, making it trivial to implement independent parallel (or “embarrassingly parallel”) problems with a couple of lines of code, and straightforward to implement more sophisticated parallel computing tasks (loosely coupled problems, defined below). In addition, it features a global optimisation package focused on maximising fitness functions which are computationally expensive and do not have gradients. This sort of problem arises very frequently in scientific computation and can greatly benefit from parallel computing. Playdoh also supports distributing tasks written in CUDA ⁸ across GPUs on one or several computers.

There are many existing Python packages for parallel computing. In addition to including a package for distributed optimisation, Playdoh differs from them by offering a solution tailored to scientific computation in a lab with a small number of networked computers. It was originally designed for use in our lab, in particular for global optimisation problems applied to neural modelling (Rossant *et al.* 2010 2011b). The limitation of the majority of existing packages to embarrassingly parallel problems was too restrictive for our needs, but on the other hand packages which went beyond this, including IPython, were based on the MPI framework, which seemed excessively complicated. In fact, IPython only uses MPI for coupled problems, for independent parallel problems it can be used without MPI. This related work is discussed in more detail in section 7.5. In addition, we wanted a package that allowed for dynamic allocation of resources so that each member of our group could always be guaranteed at least as many computational resources as were available on their machine, and that most of the time there would additionally be a pool of resources available on other machines.

In the next sections, we present how Playdoh can be used to execute independent parallel tasks and optimisations. We also show how more sophisticated parallel problems can be implemented by giving simple code examples of a Monte Carlo simulation and a partial differential equation numerical solver. We then briefly present the implementation of the core features of Playdoh. Finally, we give some performance results, and discuss the advantages and disadvantages of other existing parallel computation libraries.

6. Comparison based on 43 GFLOPS reported for the Intel i7 920 at 2.66GHz, and 1800 GFLOPS reported for the NVIDIA GeForce GTX 295

7. <http://numpy.scipy.org/>

8. http://www.nvidia.com/object/cuda_home_new.html

7.2 Features

Playdoh allows for the distribution of computations across a pool of multicore computers connected inside a standard, for example, Ethernet based network (Figure 7.1). This kind of architecture is very common in scientific laboratories and

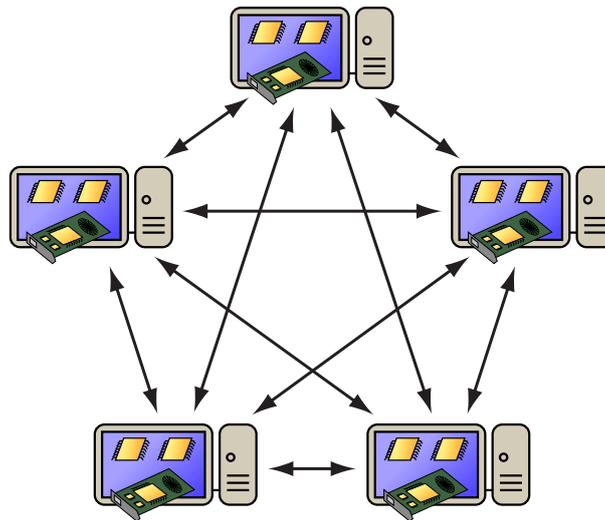


Figure 7.1 – Small-scale grid computing with Playdoh. Playdoh allows the user to turn a set of interconnected computers into a small cluster. The CPUs (and GPUs if available) of the computers are shared with the other users, who can use these idle resources for their own computations. Each user can specify at any time the number of resources on their own computer to be allocated to the cloud, with the remainder being kept for their own usage.

is well adapted to independent and loosely-coupled parallel problems. Many computational tasks encountered in scientific research can be distributed in this way. The easiest and perhaps most common situation where a scientist could benefit from parallelism is when executing a set of independent jobs, for example when exploring a model in the parameter space. Playdoh, like many other libraries (see Section 7.5), provides a `playdoh.map` function which is syntactically similar to the built-in Python `map` function and allows for the distribution of independent jobs across CPUs on one or more computers. In addition, Playdoh handles more sophisticated cases of parallel computations where the subtasks are not absolutely independent but require infrequent low-bandwidth communication (Choudhary *et al.* 1992). Such problems are said to be *loosely coupled*. This category includes all problems that are spatially subdivided with only local interactions. Those problems can be distributed using domain decomposition techniques, where only the subdomains boundaries need to be exchanged. Frequent high-bandwidth communication between subtasks would not be efficient in the type of network architecture Playdoh is designed for, because data transfer becomes a major performance bottleneck. Many widespread types of computations can be distributed as such loosely-coupled parallel problems : Monte-Carlo simulations, optimisations, cellu-

lar automata, numerical solving of partial differential equations (PDE), etc.

Playdoh currently comes with a built-in global optimisation toolbox which contains several algorithms including the Particle Swarm Optimisation algorithm (PSO) (Kennedy et Eberhart 1995, Schutte *et al.* 2004), a Genetic Algorithm (GA) (Goldberg 1989, Lim *et al.* 2007) and the Covariance Matrix Adaptive Evolution Strategy algorithm (CMA-ES) (Hansen et Ostermeier 2001, Mueller *et al.* 2009). The toolbox provides `minimize` and `maximize` functions to rapidly optimise a Python function in parallel. These global optimisation algorithms are best adapted to those with computationally intensive fitness functions for which the gradient is not available or does not exist.

For other sorts of problems, Playdoh offers a simple programming interface for implementing computations that can be distributed as loosely coupled parallel problems. In this section, we show with simple examples how all those problems can be implemented with Playdoh.

7.2.1 Independent parallel problems

The typical use case of the `playdoh.map` function is the parallel execution of a computational model with different parameters. In the following example, we show how to execute the two trivial operations $1 + 2$ and $3 + 4$ in parallel on two CPUs.

```
def sum(x, y):
    return x + y
import playdoh
print playdoh.map(sum, x=[1, 3], y=[2, 4], cpu=2)
```

7.2.2 Parallel optimisation

Global optimisation tasks are very common scientific computational problems. Here, we focus on situations where the major computational part of the optimisation is the evaluation of the (real-valued) fitness function rather than the optimisation algorithm itself. This scenario typically occurs when optimising a complex model with respect to some of its parameters, where the fitness depends upon the parameters in a potentially non-differentiable or even non-continuous way.

The following example shows how to minimize the square function $f(x) = x^2$ in parallel on two CPUs.

```
def square(x):
    return x ** 2
import playdoh
result = playdoh.minimize(square, x=[-10, 10], cpu=2)
print result
```

The `x` keyword argument here specifies the initial interval over which the particles should be uniformly sampled. Boundary conditions on the parameters can also be set here.

All the optimisation algorithms included in Playdoh consist of successive iterations of two steps. In the evaluation step, the fitness function is evaluated against a large number of parameters (points, or particles, in the parameter space). In the update step, the particles' positions evolve according to the optimisation algorithm rules. After a sufficient number of iterations, the particles are expected to converge towards the minimising or maximising position.

The evaluation step is independently parallel and can be easily distributed across different computing units (or nodes) : each node evaluates the fitness function against a subset of the particles. Parallelising the update step involves the nodes exchanging the minimum information needed so that they all converge towards the same position.

Master-worker model in the PSO algorithm

In the PSO algorithm, the particles evolve towards a mixture of the global best position found so far and the local best position found so far by each particle. Therefore, distributing the algorithm implies the communication of the global best position to every node at each iteration. This can be done using the master-worker model : one chosen unit (the master) is responsible for finding and communicating the best position to every other unit (the workers) at each iteration (Figure 7.2A). This implies minimal data transfer since only a single particle position needs to be communicated.

Island model in the GA

In the GA, at every iteration, some particles (or individuals) are chosen based on their fitness and their parameters are crossed to generate a given percentage of the total population. Some other particles will mutate, i.e. some of their variables will be randomly resampled, and a small proportion of the best particle, the elite, will remain unchanged. The population is expected to converge towards the best position. This algorithm is distributed using the island model (Whitley *et al.* 1999) : every unit (island) has its own population of particles which evolves independently from the others. Every few tens of iterations, the best particles of any island migrate to the next in a ring topology (Figure 7.2B). This has been shown to improve the performance of the optimisation. Only a small fraction of individuals migrate, and so data transfer is limited.

The optimisation toolbox is extensible in that new optimisation algorithms can be implemented using the parallel programming interface proposed by Playdoh. This interface can also be used to implement any other parallel computation, as shown in the next paragraph.

7.2.3 Loosely coupled parallel problems

Computational tasks that cannot be distributed using the independent parallel interface of Playdoh typically require some communication between subtasks

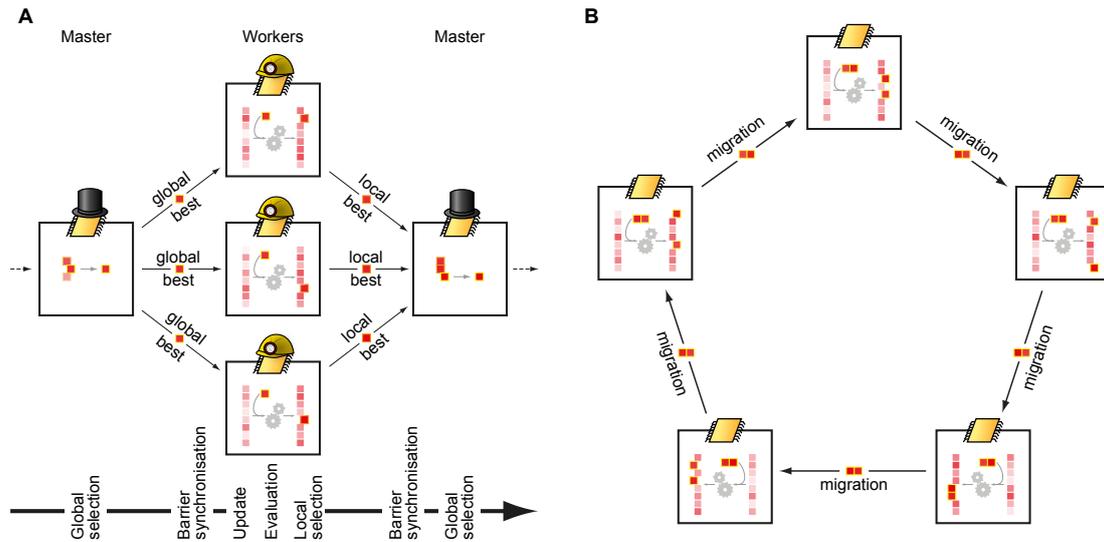


Figure 7.2 – Two parallel models for distributed optimisation. **A.** Schematic illustration of the master-worker model used for the PSO algorithm. The workers keep their own set of particles which evolve according to the PSO rules. At every iteration, the workers send their local best particles to the master. Then, the master selects the best particle among those local best particles : this is the global best particle. The master finally sends this global best particle back to the workers. This model allows all nodes to know at each iteration the global best particle across all nodes. **B.** Schematic illustration of the island model used for the Genetic Algorithm. Every node (or island) keeps its own population, which evolves according to the GA rules. Every few iterations, the best individuals on each node migrate to the next node in a ring topology, and reproduce with the local population.

and the introduction of synchronisation points. Playdoh offers a simple programming interface to let the user implement their computation by focusing on the parallelism logic for their specific task, without having to deal with the details of low-level inter-process communication. This programming interface is presented in the next two examples.

Parallel Monte Carlo simulation

In the first example we evaluate π using a classical Monte Carlo simulation (a very commonly used type of computation). We proceed by sampling random points in a square and counting the number of points inside the unit circle. If E_n is a set of n points uniformly sampled in $[0, 1]^2$ and $D = \{(x, y) \in E | x^2 + y^2 \leq 1\}$, then $\pi_{MC} = 4 \times |\{E_n \cap D\}|/n$ is an estimation of π .

For a Monte Carlo simulation such as this, it is straightforward to independently parallelise it : every node samples its own set of points and computes its own estimate. At the end, the estimations are combined to yield a more precise estimate. Data transfer happens only at the end of the task and is very limited in this example since only the count of points inside the unit circle is communicated. In fact, in this case the task would be best approached using `playdoh.map`, but we use it here to demonstrate the Playdoh programming interface. To implement

this task, two stages are required. First, the task itself must be written : it is a Python class which actually performs the computation. Every computing unit stores and executes its own instance. Then, the task launcher executes on the client and launches the task on the CPUs on the local machine or on several machines across the network.

```
import numpy, playdoh
class PiMonteCarlo(playdoh.ParallelTask):
    def initialize(self, n):
        self.n = n # number of points on this node
    def start(self):
        # Draws n points uniformly in [0,1]^2
        samples = numpy.random.rand(2, self.n)
        # Number of points inside the quarter unit circle
        self.count = numpy.sum(samples[0, :] ** 2 + samples[1, :] ** 2 <= 1)
    def get_result(self):
        return self.count
```

Launching the task is done by calling the Playdoh function `start_task`. Here, we launch the task on two CPUs on the local machine. The `start_task` function triggers the instantiation of the class on every node, the call to the `initialize` method with the arguments given in the `args` keyword argument, and finally the call to the `start` method.

```
points = [50000, 50000] # number of points per unit
# <args> contains the arguments of <initialize> for every node
task = playdoh.start_task(PiMonteCarlo, cpu=2, args=(points,))
# Calls get_result on every node
result = task.get_result()
# Prints the estimation of Pi
print sum(result) * 4.0 / 100000
```

Parallel numerical solution of partial differential equations

Numerical solvers for partial differential equations (PDEs) are spatially subdivided and only have local interactions, which makes them good candidates for parallel computing in Playdoh. In this example, we show how to parallelize a numerical solver of the heat equation on a square with Dirichlet conditions using the finite difference method. If $S = [-1, 1]^2$, we write the equations as :

$$\begin{aligned} \forall t \in \mathbb{R}_+, \forall (x, y) \in S, \frac{\partial u}{\partial t}(t; x, y) &= \Delta u(t; x, y) \\ \forall t \in \mathbb{R}_+, \forall (x, y) \in \partial S, u(t; x, y) &= 0 \\ \forall (x, y) \in S, u(0; x, y) &= f(x, y) \end{aligned}$$

This equation is numerically solved by discretising time and space using an Euler scheme (finite difference method) (Morton et Mayers 2005). To parallelize this problem, we use a classic spatial domain decomposition technique (Chrisochoides

et al. 1994, McInnes *et al.* 2006). We divide the square grid into overlapping vertical bands : each node solves the equation on a band. At every iteration, the nodes need to communicate information about the boundaries of the bands to their neighbors (see Figure 7.3). The overlap is required to keep consistency between the subtasks. The size of the data transfer is only $O(\sqrt{n})$ per iteration, where n is the total number of points in the grid.

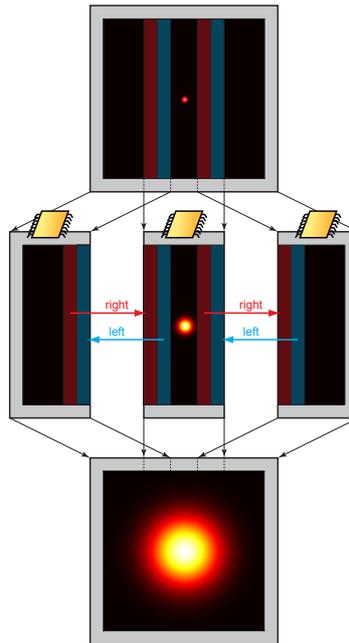


Figure 7.3 – Parallel numerical solving of a PDE. This figure illustrates the parallel implementation of the PDE numerical solver example. The goal is to solve the heat equation inside a square with Dirichlet boundary conditions and with a centered Dirac initial function (top panel). The solution is expected to be a centered Gaussian function with increasing variance. The client decomposes the domain into vertical overlapping bands (top panel) and sends the decomposed initial function on these bands to the nodes. Each node solves the equation by computing a numerical approximation of the Laplacian on that band before using the forward Euler scheme. Computing the Laplacian requires the knowledge of the function on the boundaries, which are processed by the neighboring nodes. This is why the nodes send their boundaries to their neighbors (middle panel) at every iteration. At the end, the client retrieves the function values on every band and recombines them to obtain the final function values on the whole domain (bottom panel).

Communication between nodes happens through *tubes*, which are one-way named FIFO queues between two nodes. The source puts any Python object in the tube with a **push**, and the target gets objects in the tube with a (blocking) **pop**. This allows a simple implementation of synchronisation barriers. The following code example shows the most relevant part of the task implementation : the computation involves iterative calls to **send_boundaries**, **recv_boundaries**, and **update_matrix**.

```
def send_boundaries(self):
    if 'left' in self.tubes_out:
```

```

        self.push('left', self.X[:, 1])
    if 'right' in self.tubes_out:
        self.push('right', self.X[:, -2])
def recv_boundaries(self):
    if 'right' in self.tubes_in:
        self.X[:, 0] = self.pop('right')
    if 'left' in self.tubes_in:
        self.X[:, -1] = self.pop('left')
def update_matrix(self):
    Xleft, Xright = self.X[1:-1, :-2], self.X[1:-1, 2:]
    Xtop, Xbottom = self.X[:, -2, 1:-1], self.X[2:, 1:-1]
    self.X[1:-1, 1:-1] += self.dt * (Xleft + Xright + Xtop + Xbottom \
        - 4 * self.X[1:-1, 1:-1]) / self.dx ** 2

```

The most relevant part in the task launcher is the definition of the topology (here, a double linear topology) as a list of tubes.

```
topology = [('right', 0, 1), ('left', 1, 0), ...]}
```

The k nodes are uniquely identified with indices between 0 and $k - 1$ and are mapped transparently at runtime to actual CPUs according to the available resources in the network.

7.2.4 Resource allocation

Resources (CPUs and GPUs) are shared with other computers on the network by running the Playdoh server with the `open_server` function. The server runs in the background and the computer can continue to be used by its operator, who can choose how many resources to reserve and how many to share. Resource allocation is done with a cross-platform graphical user interface included in Playdoh. When running a task on remote machines, the number of resources to use on every machine is calculated automatically at the beginning of the task (static allocation).

Resources include CPUs and GPUs : the latter can only be used if the CUDA code is provided along with the PyCUDA (Klöckner *et al.* 2009) code to launch it. In this case, several GPUs on a single machine or on different machines can be used in parallel.

7.3 Methods

Playdoh is coded in pure Python and uses only native Python modules except for NumPy which is a very standard library in the scientific community. The latest stable version (Playdoh 0.3.1) contains about 10,000 lines of code : about 20% are dedicated to inter-process communication, 15% to code transport, 15% to distributed computing, 30% to optimization, and the remaining 20% are related to the user-exposed functions, scripts and command-line tools.

7.3.1 Inter-process communication

The core component of Playdoh is a standalone and lightweight inter-process communication (IPC) module which lets processes on a single computer (possibly running on different processors) or on different interconnected machines to exchange information. This module, on which the other modules in Playdoh are based, implements a lightweight Remote Procedure Call (RPC) protocol : Python functions can be transparently called on a machine and executed on another one. A simple and transparent authentication procedure is implemented in this layer to ensure security of the communications. Each message is authenticated with a shared key using a hash-based message authentication code (HMAC). This module uses the native `multiprocessing`, `threading` and `cPickle` modules : computers communicate by serialising Python objects and sending them over TCP. Different CPUs are used through different processes rather than different threads : this is a known limitation due to the global interpreter lock (GIL) of CPython (Beazley 2009).

7.3.2 Shared memory

Nodes running on different computers need to have independent copies of data in memory, but nodes running on different CPUs on a same computer may have access to shared memory. With Playdoh, it is possible to store some NumPy arrays in shared memory. This can be more efficient than having in memory as many copies of one array as processes, especially with very large NumPy arrays. However, such shared arrays need to be read-only in order to avoid contention issues when several processes try to make changes to the same data at the same time.

7.3.3 Code transport

Running a task on different computers requires the task's code to be sent to every computer. This is done in Playdoh with a code serialization technique : the code of the function or the class implementing the task is automatically retrieved along with any Python modules which it depends on. The code is sent to the remote computers which can then execute the task.

7.4 Results

7.4.1 Independent parallel tasks

Performance tests were conducted to compare the speed improvement of distributing independent tasks using Playdoh with the maximal improvement expected from ideal parallelization. The tasks consist of a pause or a neural network simulation performed with the Brian simulator (Goodman et Brette 2008 2009), each one consisting of a typical network of 4000 neurons with 2% connectivity

(the standard current based, or CUBA, network from (Brette *et al.* 2007)) for a simulation duration of 2 seconds. The pauses show the scaling for a perfectly homogeneous network where the computation takes the same time on each CPU. In Figure 7.4A, it can be seen that scaling is very good in this case, improving substantially as the length of the pause increases (corresponding to a more complex computation) relative to the inter-machine communication time. The scaling with the neural network simulation shows that in a more realistic situation where the computation time is different for different CPUs (because of heterogeneous computers), the scaling is not quite so close to ideal because the total time is controlled by the time for the slowest CPU. However, even in this case the scaling is still good, and the addition of load balancing to Playdoh (planned for a future release, see section 7.6) would bring it closer to parity with the performance for the pauses.

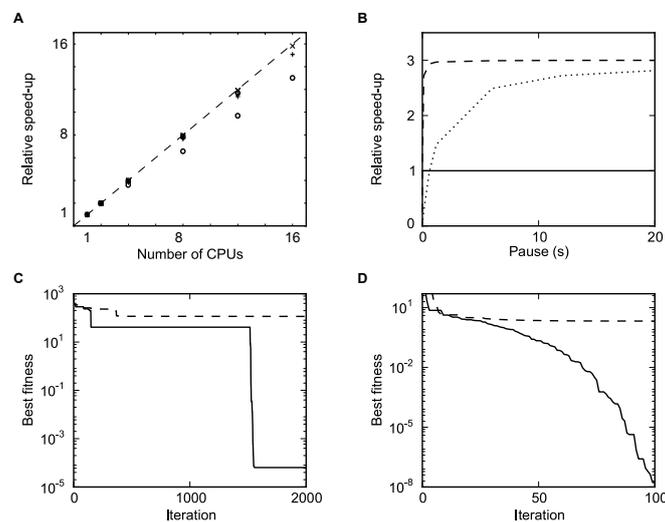


Figure 7.4 – **A.** Speed improvements achieved when distributing independent jobs across several CPUs and computers compared to a single CPU. 48 jobs consisting of a pause (+ : five seconds ; × : one second) or a neural network simulation (○ : 6.3 ± 0.5 seconds across computers) are distributed on one to four computers with one to four CPUs each. The speed improvements are calculated by comparing with the total duration obtained by running all jobs in sequence on a single CPU. **B.** Speed improvement achieved when distributing an optimisation of a fitness function with a variable pause (x-axis), which corresponds to the duration of each iteration. Dashed line : GA, dotted line : PSO, solid line : single CPU. **C.** Convergence comparison on the Schwefel function between the GA without island (dashed line) and the GA with 4 islands (solid line). The y-axis represents the best fitness obtained up to the current iteration. The final best fitness is expected to be 0. **D.** Convergence comparison on the Rosenbrock function between the PSO (dashed line) and the CMA-ES (solid line).

7.4.2 Optimisation performance

To illustrate the use of the optimisation algorithms, two widely used functions are implemented. The first one, the Rosenbrock function, has a global minimum inside a long, narrow, parabolic shaped flat valley and no local minima. Whereas

it is trivial to find the valley, converging to the global minimum is difficult. The function is defined as follows :

$$f(x) = \sum_{i=1}^{n-1} \left[(1 - x_i)^2 + 100(x_{i+1} - x_i^2)^2 \right]$$

where n is the number of dimensions (we choose $n = 5$ here). The search domain is set to $-2.2 \leq x_i \leq 2.2, i = 1, 2, \dots, n$ and its global minimum $f(x^*) = 0$ is at $x_i^* = 1, i = 1, 2, \dots, n$. The second function used is the Schwefel function which has several local minima close to the global minimum. It is defined as

$$f(x) = 418.9829n + \sum_{i=1}^n (-x_i \sin(\sqrt{|x_i|}))$$

The search domain is set to $-500 \leq x_i \leq 500, i = 1, 2, \dots, n$ and its global minima $f(x^*) = 0$, which is close to the boundaries, is located at $x_i^* = -420.9687, i = 1, 2, \dots, n$.

For the Rosenbrock function the performance of the PSO algorithm is compared to that of the CMA-ES. In this example the number of particles is 80, the number of iterations 150 and the number of workers is 2. As can be seen in Figure 7.4D, the CMA-ES algorithm converges much more rapidly to the solution than the PSO. For the Schwefel, a GA on a single worker, i.e. without any islands, and a GA with 4 workers, i.e. with 4 islands, are implemented. In this example the number of particles is 1000 per worker and the number of iterations is 2000. The results, which are shown in Figure 7.4C, illustrate the fact that the island topology of the GA, which allows different populations to grow independently, prevent the algorithm from getting stuck in local minima. This escape from a local minima to the global one introduces a jump in the fitness convergence, as can be seen for the GA with islands but not for the one without islands. Therefore, as well as speeding up the computation, distributing certain optimisation algorithms can improve their convergence properties.

Secondly, we want to study the overhead due to the parallelization against the complexity of the fitness. If we assume that the time to compute the fitness of a population scales linearly with its size, the computation time spent for one iteration is $\#particles/\#workers * t_{fitness} + t_{communication} + t_{update}$. When $t_{fitness}$, the time needed to compute the fitness of one particle, is very small, the communication time will be bigger than the time gained by parallelization. If $t_{fitness}$, and therefore its complexity, is very high, there will be a significant speed improvement with parallelization. This can be seen in Figure 7.4B where the case of one worker on one machine (solid line) is compared with the one with 3 workers on 3 servers. In this example we model the effects of fitness functions of varying complexity by introducing a pause in the fitness evaluation for each particle, where the duration of the pause models the complexity of the function. The results are different for the GA (dashed line) and the PSO (dotted line) because the GA requires much less communication (20 times less here, as the migration from island to island is done every 20 iterations). In this case, the ideal speed improvement of 3 times is achieved almost immediately while for the PSO the fitness computation needs to be more complex to achieve the same improvement.

7.5 Related work

In this section we briefly review the existing Python packages for parallel and distributed computing, and highlight how they differ from Playdoh.

The most commonly addressed problem is the independent or “embarrassingly” parallel problem, and there are a number of Python packages which allow the use of multiple CPUs on a single computer or across multiple computers. Some of these include sophisticated load balancing features which Playdoh currently lacks. These packages include Celery⁹, Disco¹⁰, Jug¹¹, PaPy¹², papyros¹³, Parallel Python¹⁴ and superpy¹⁵.

There are also several packages which allow access to high performance low-level APIs for distributed computing, including the Message Passing Interface (MPI) (Gropp *et al.* 1999) and Parallel Virtual Machine (PVM). These include mpi4py¹⁶, PyMPI¹⁷, PyPar¹⁸ and pypvm¹⁹. These packages allow for extremely low latency and high bandwidth communication between processes where it is available, but at the cost of being difficult to use (both to install and to write programs using them). To give an example, for the Monte Carlo computation of π shown in section 7.2.3, with MPI you would need to write two scripts, a master script and a worker script. The worker script would need to be copied by hand to each of the worker machines (although this could be done with `ssh` if a server was installed on the worker machines). Using mpi4py, the master script would look something like :

```
from mpi4py import MPI
import numpy, sys
comm = MPI.COMM_SELF.Spawn(sys.executable,
                           args=['cpi.py'],
                           maxprocs=5)

N = numpy.array(100, 'i')
comm.Bcast([N, MPI.INT], root=MPI.ROOT)
PI = numpy.array(0.0, 'd')
comm.Reduce(None, [PI, MPI.DOUBLE],
            op=MPI.SUM, root=MPI.ROOT)
print(PI)
```

-
9. <http://celeryproject.org/>
 10. <http://discoproject.org/>
 11. <http://luispedro.org/software/jug>
 12. <http://code.google.com/p/papy/>
 13. <http://code.google.com/p/papyros/>
 14. <http://www.parallelpython.com/>
 15. <http://code.google.com/p/superpy/>
 16. <http://mpi4py.scipy.org/>
 17. <http://pympi.sourceforge.net/>
 18. <http://code.google.com/p/pypar/>
 19. <http://pypvm.sourceforge.net/>

```
comm.Disconnect()
```

The worker script would look like :

```
from mpi4py import MPI
import numpy
comm = MPI.Comm.Get_parent()
size = comm.Get_size()
rank = comm.Get_rank()
N = numpy.array(0, dtype='i')
comm.Bcast([N, MPI.INT], root=0)
h = 1.0 / N; s = 0.0
for i in range(rank, N, size):
    x = h * (i + 0.5)
    s += 4.0 / (1.0 + x**2)
PI = numpy.array(s * h, dtype='d')
comm.Reduce([PI, MPI.DOUBLE], None,
            op=MPI.SUM, root=0)
comm.Disconnect()
```

This approach undoubtedly allows for the best performance and the maximum flexibility, however for the loosely coupled problems that Playdoh addresses (beyond the independent problems), this level of performance is not necessary. In fact, Playdoh is able to provide fairly high bandwidth (although it will usually be used only in lab networks which are often not configured for the highest possible bandwidth), but cannot provide latencies as low as MPI/PVM.

Deserving of special attention is IPython (Perez et Granger 2007), an extremely sophisticated shell for scientific computing with Python, NumPy and SciPy. It includes support for parallel and distributed computing, and is used by many computational scientists working with Python. Different ways of working are accommodated through “controller interfaces”. At the moment it has two interfaces : one for exerting direct control of remote processes (e.g. execution of commands on a remote computer) and one for load-balanced independent task processing. For coupled problems, IPython integrates with MPI. There is no direct support for loosely coupled problems without resorting to MPI, however the architecture of IPython allows for new controller interfaces to be written. It is possible that Playdoh, or a simpler equivalent of it, could be included in IPython in this way.

Another approach taken by several packages is distributed namespaces. With this approach, objects are stored across multiple processes or machines, but a single namespace is available to the user. If the user requests a variable from this namespace, it is fetched from the process/machine that is storing it, and similarly for changing the values of variables. Independent and loosely coupled problems can be addressed within this framework, although there is no direct support for

them. Packages which use this approach include NetWorkSpaces²⁰ and Pyro²¹.

Finally, it is possible to use more generic packages to implement different approaches, for example using the Python multiprocessing package, low-level internet protocol packages, or a process managing package such as `execnet`²². This approach is the most general, of course, but requires users to write substantial amounts of code for basic operations.

What distinguishes Playdoh from the packages above is the emphasis on the typical scientific lab environment, the loosely-coupled problem framework and the built in optimisation package. In addition, it has very minimal prerequisites in comparison to some of the packages above (notably IPython, which for the parallel interfaces requires several large Python packages, including `zope.interface`, `Twisted`, `Foolscap` and `pyOpenSSL`).

With Playdoh, in a lab having several connected computers, each member of the group can distribute their computational tasks over the available nodes, keeping their own resources for themselves or allocating some resources for others to use, including the ability to dynamically change resource allocations without restarting. This peer approach differs from the master/slave architecture typical to the packages listed above, which is better adapted to a cluster environment (i.e. one in which there are many available machines not being operated directly by a user).

7.6 Discussion

Development of Playdoh is ongoing. We have several features planned for inclusion in future releases of Playdoh which will increase ease-of-use and allow for a more efficient distribution of resources over the cloud. A simple form of load balancing will be implemented so that resources are automatically split among computers, and, in the case of independent parallel problems, can be reallocated if the number of available CPUs or GPUs on a computer changes. Fault tolerance would allow one machine to die without jeopardizing the whole simulation thanks to redistribution and a rescheduling of the processes. We may also integrate Playdoh into IPython as an IPython controller, allowing the ease of use of Playdoh's framework for loosely-coupled problems together with the powerful features of IPython. Playdoh could also be used as a thin external Python layer to parallelize existing serial code. A serial computational task is decomposed into Python functions that could be wrapped up by Playdoh, providing an automatic parallelization of the original program flow (Nilsen *et al.* 2010).

The Playdoh package is one solution to the problem of distributing computations, emphasizing a particular balance between ease-of-use and functionality. Playdoh avoids many of the complications of MPI as we do not need the ultra-low

20. http://www.lindaspaces.com/products/NWS_overview.html

21. <http://www.xs4all.nl/~irmen/pyro3/>

22. <http://codespeak.net/execnet/>

latency and high bandwidth which it is designed for. Playdoh will therefore be useful for scientists in labs with computational problems more complicated than embarrassingly parallel ones, but for whom MPI is overkill, and who have an existing stock of user machines rather than a dedicated cluster.

Acknowledgements

This work was supported by the European Research Council (ERC StG 240132).

Détection de coïncidences dans les neurones bruités

Résumé

Comment les neurones calculent-ils ? Deux théories s'opposent : les neurones pourraient intégrer temporellement leurs entrées bruitées (théories fréquentielles) ou ils pourraient détecter des potentiels d'action coïncidents (théories impulsionnelles). Des corrélations fines ont été observées dans de nombreuses zones du système nerveux, mais elles pourraient avoir un impact mineur. Pour répondre à ce problème, nous utilisons une approche probabiliste pour quantifier l'impact des coïncidences sur la réponse neuronale en présence de bruit synaptique. Nous trouvons que lorsque l'excitation et l'inhibition sont équilibrées, comme c'est le cas dans le cortex sensoriel in vivo, des corrélations dans une très faible proportion des entrées résultent en une augmentation très sensible de la fréquence de décharge en sortie. Nos résultats théoriques sont expérimentalement validés par des enregistrements in vitro dans des neurones corticaux chez la souris. Nous concluons que les neurones bruités sont si sensibles aux coïncidences qu'une description de la computation neuronale basée uniquement sur la fréquence de décharge ne peut probablement pas être précise en général.¹

1. Ce travail a été publié en 2011 dans la revue *Journal of Neuroscience* (Rossant et al. 2011c).

Sommaire

8.1	Introduction	203
8.2	Materials and Methods	204
8.2.1	Slice preparation and solutions	204
8.2.2	Recording procedures and data acquisition	205
8.2.3	Electrode compensation	206
8.2.4	Synaptic currents and data analysis	208
8.2.5	Neuron models	209
8.2.6	Theory	210
8.3	Results	211
8.3.1	Coincidence sensitivity : a simple probabilistic model	213
8.3.2	Fluctuation-driven vs. mean-driven regime	215
8.3.3	Influence of background noise statistics	217
8.3.4	Coincidence sensitivity in vitro	219
8.3.5	Impact of sparse synchrony events on output firing	219
8.3.6	Effect of temporal jitter and synaptic unreliability	221
8.3.7	Effect of synaptic conductances	223
8.3.8	Impact of input correlations without synchrony events	224
8.3.9	Transmission of correlations	226
8.4	Discussion	228
8.4.1	Sensitivity to fine correlations	228
8.4.2	Fluctuation-driven vs. mean-driven	229
8.4.3	Spike-timing vs. rate in noisy neurons	230

Sensitivity of noisy neurons to coincident inputs

Cyrille Rossant, Sara Leijon, Anna K. Magnusson and Romain Brette

Abstract

How do neurons compute? Two main theories compete: neurons could temporally integrate noisy inputs (rate-based theories) or they could detect coincident input spikes (spike-timing-based theories). Correlations at fine timescales have been observed in many areas of the nervous system, but they might have a minor impact. To address this issue, we used a probabilistic approach to quantify the impact of coincidences on neuronal response in the presence of fluctuating synaptic activity. We found that when excitation and inhibition are balanced, as in the sensory cortex *in vivo*, synchrony in a very small proportion of inputs results in dramatic increases in output firing rate. Our theory was experimentally validated with *in vitro* recordings of cortical neurons of mice. We conclude that not only are noisy neurons well equipped to detect coincidences, but they are so sensitive to fine correlations that a rate-based description of neural computation is unlikely to be accurate in general.

8.1 Introduction

What is the role of precise spike timing in neural computation? This fundamental issue remains highly controversial. The traditional view postulates that neurons temporally integrate noisy inputs, with precise spike timing playing little role in neural function (Adrian 1928, Shadlen et Newsome 1998, London *et al.* 2010): the output firing rate is essentially determined by the input firing rates. In the last decades, a number of authors have advocated radically different views, in which the temporal coordination of spikes plays a central role (Singer 1999, VanRullen *et al.* 2005). A popular spike-timing theory proposes that neurons respond to precisely coincident spikes (Abeles 1991, Softky et Koch 1993, König *et al.* 1996, Kumar *et al.* 2010). This view is supported by experimental observations of synchrony in various areas of the nervous system (Usrey et Reid 1999, Salinas et Sejnowski 2001). For example, in the retina and the thalamus, neighboring cells are often synchronized at a fine timescale (Alonso *et al.* 1996, Brivanlou *et al.* 1998, Usrey *et al.* 1998, Meister et Berry 1999); in olfaction, fine odor discrimination relies on transient synchronization between specific neurons (Stopfer *et al.* 1997).

However, the presence of synchrony does not by itself contradict the view that neural computation can be mainly described in terms of firing rates: it could be that synchrony is incidental and has no significant impact on neural function, if neurons are not very sensitive to it. Therefore, a crucial question to answer is whether neurons are sensitive to coincidences in their inputs, and to what extent. Independently of whether synchrony is functionally useful, this sensitivity deter-

mines whether the input-output function of neurons can be essentially described in terms of firing rates.

In a resting neuron, coincidence detection is a trivial property due to the all-or-none nature of neural firing : two coincident postsynaptic potentials (PSPs) superimpose and may reach spike threshold, when two temporally distant PSPs would remain subthreshold. In vivo, when the neuron is subjected to highly fluctuating synaptic activity, coincidence detection is more difficult to quantify. In vivo recordings in neurons of the visual cortex (Usrey *et al.* 2000) and somatosensory cortex (Roy et Alloway 2001) with simultaneous recording of a pair of presynaptic neurons have shown that cortical neurons are more likely to fire when the two presynaptic neurons fire together rather than at distant times. However, it could be argued that coincidence between input spikes may not be the cause of increased firing but only correlates with it, since cortical neurons also received inputs from many other cells. In addition, it is not straightforward to understand the implications of these observations when thousands of synaptic inputs are considered.

Previous theoretical studies examined the role of input correlations in neuron models, but with specific input scenarios (Salinas et Sejnowski 2000, Moreno *et al.* 2002, Rudolph et Destexhe 2003b). Here we use a general probabilistic approach to understand and quantify coincidence sensitivity, which allows us to predict the impact of input coincidences on the output firing rate of a neuron, as a function of the statistics of background activity.

8.2 Materials and Methods

8.2.1 Slice preparation and solutions

Mice of either sex of the CBA (n=3) or the C57/bl6 (n=5) strain aged P9–P15 were decapitated under sodium-pentobarbital anesthesia in conformity with the rules set by the EC Council Directive (86/89/ECC) and approved by the local Swedish Animal Care and Use Committee (Permit N13/10). Transverse slices (250–300 μm) were collected when the corpus callosum (CC) joins the two hemispheres and the hippocampus covers the underlying subcortical structures (around Bregma -2.5 mm) using a vibratome (VT1200 ; Leica, Wetzlar, Germany). Slices were incubated at 32°C in normal aCSF (see below) for 20–30 min, after which they were allowed to cool to room temperature. The cell-dense layer 2/3 region 100–300 μm below the pia was targeted in the primary auditory cortex, located approx. 1.5 mm dorsal to the rhinal fissure (see Figure 8.1). Recordings were obtained within 4–5 h of the preparation.

The low-sodium, high-sucrose aCSF contained (mM) : 85 NaCl, 2.5 KCl, 1.25 NaH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 75 sucrose, 25 glucose, 0.5 CaCl₂, 4 MgCl₂ whereas the normal aCSF contained (mM) : 125 NaCl, 2.5 KCl, 1.25 NaH₂PO₄, 26 NaHCO₃, 25 glucose, 2 CaCl₂ and 1 MgCl₂. These solutions were bubbled continuously with carbogen gas (95% O₂–5% CO₂), generating a pH of 7.4.

The internal pipette solution contained (mM) : 130 K-gluconate, 5 KCl, 10

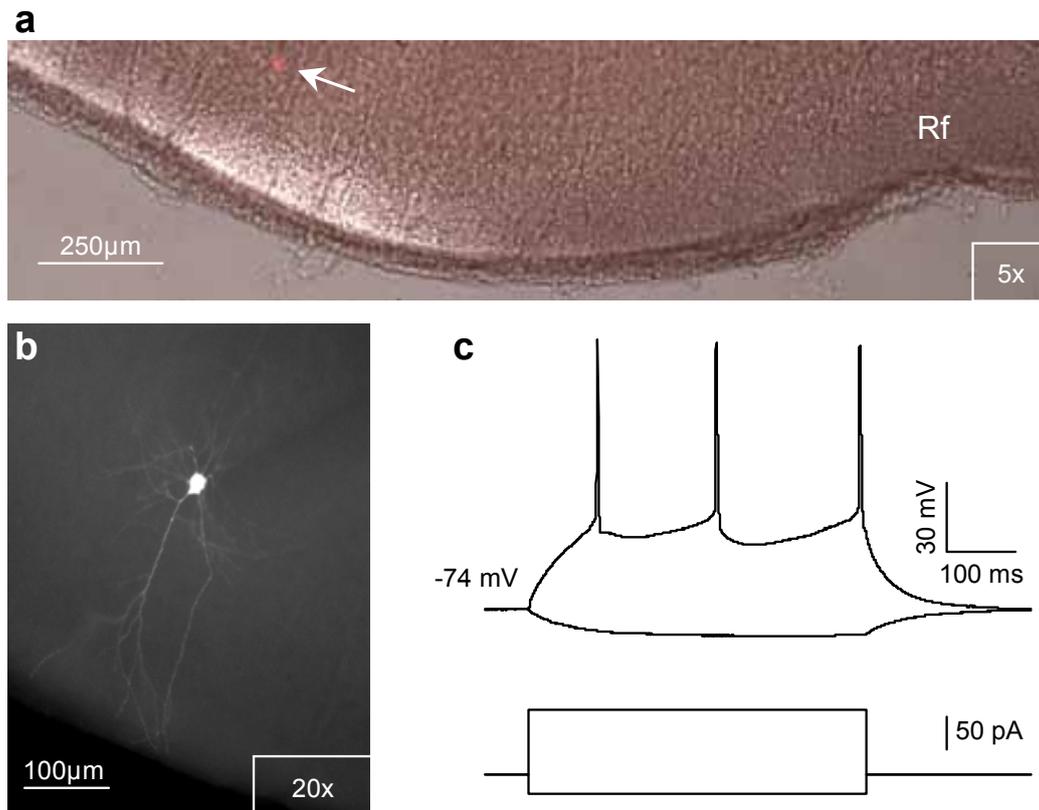


Figure 8.1 – Operational identification of a neurobiotin-filled layer 2/3 cortical pyramidal cell. **a.** Reconstruction of the recording site shows that based on the distance from the cortical surface (0.25 mm) and from the rhinal fissure (Rf; 1.3 mm), the neuron was located in layer 2/3 of the primary auditory cortex. **b.** A large soma size (20 μm) with a large apical dendrite extending towards the cortical surface is compatible with pyramidal cell morphology. **c.** Whole cell current clamp recording of the response to de- and hyperpolarizing step currents of 500ms duration injected from rest demonstrates a regular firing pattern, which is typical for layer 2/3 pyramidal neurons at this age (Oswald et Reyes 2008).

Hepes, 1 EGTA, 2 Na₂-ATP, 2 Mg-ATP, 0.3 Na₃-GTP, 10 Na₂-phosphocreatinine, adjusted to pH 7.3 with KOH and the osmolality was 290 mosmol. The recording solution also contained Neurobiotin (0.1%) in order to be able to reconstruct the recording site and the neuron morphology using a standard immunohistochemistry protocol with Streptavidin-Texas Red (Vector Inc, Burlington, CA).

8.2.2 Recording procedures and data acquisition

Slices were transferred to a recording chamber perfused ($\sim 3 \text{ ml min}^{-1}$) with oxygenated aCSF at room temperature ($25 \pm 2^\circ\text{C}$). The putative A1 pyramidal cells were viewed with an upright microscope (Zeiss Axioscope, Oberkochen, Germany) using a 40x-water-immersion objective (Achromplan, Zeiss) and infrared-differential interference optics equipped with a digital CCD camera (Orca 2, Hamamatsu, Tokyo, Japan). Whole-cell current-clamp recordings were done with a Multiclamp 700B amplifier (Axon Instruments, Foster City, CA, U.S.A) using bo-

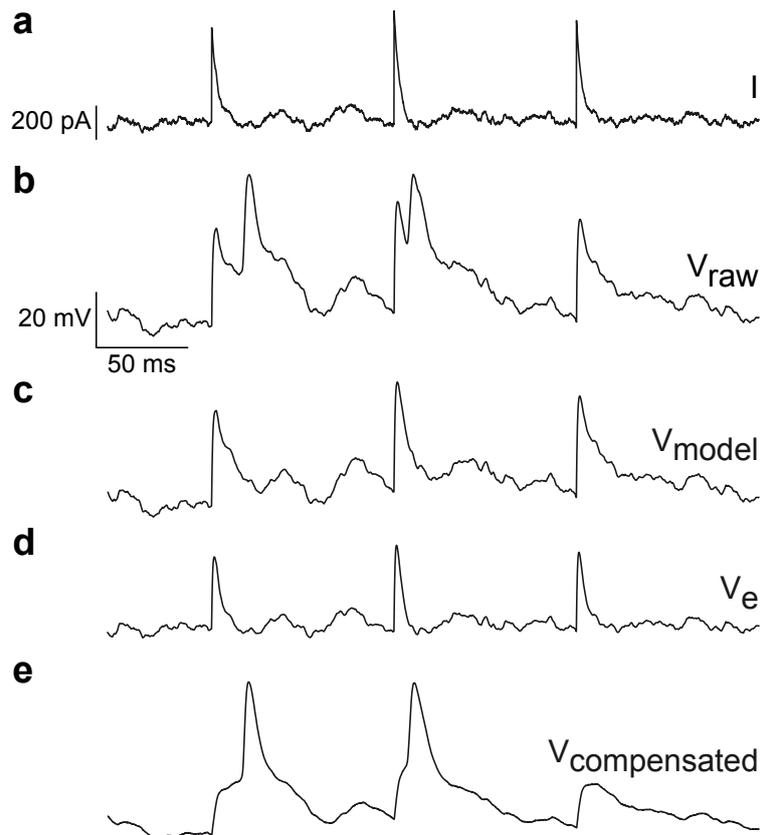


Figure 8.2 – Electrode compensation. **a.** A fluctuating current is injected (here, background noise plus large PSCs). **b.** Raw recorded voltage trace. **c.** A linear model of the neuron and electrode is fitted to the raw trace. Spikes are detected on the difference between raw recording (**b**) and linear prediction (**c**). **d.** Electrode response with the fitted model. **e.** Compensated trace, obtained by subtracting the electrode trace (**d**) from the raw trace (**b**).

rosilicate glass microelectrodes with a final tip resistance of 5–10 M Ω . The signals were filtered with a low-pass 4-pole Bessel filter at 10 kHz, sampled at 20 kHz and digitized using a Digidata 1422A interface (Axon Instruments, Foster City, CA, U.S.A). Capacitance neutralization was not fully applied, as it was not necessary for this study. The resting membrane potential of recorded cells varied between -75 mV and -63.5 mV (average -70 mV).

8.2.3 Electrode compensation

Because we injected highly fluctuating currents (see Figure 8.2a), the electrode produced artifacts that could not be well corrected with standard bridge compensation (Brette *et al.* 2008) (see Figure 8.2b) : indeed, in addition to simulated synaptic noise, we injected large exponentially decaying EPSCs (instantaneous rise), and therefore currents were discontinuous. In addition, recordings in the same cell were long (up to a few hours) and electrode properties changed during the course of the experiment (typically, the electrode resistance increased) : in the experiments shown in Figure 8.9b (done after a couple of hours of recording

Cell	Current statistics	Threshold-mean V_m	Standard deviation	Max PSP	Electrode R_e (fit)
C1	50 pA \pm 30 pA	17 mV	5.7 mV	23 mV	70 M Ω
C2	10 pA \pm 30 pA	21 mV	9.0 mV	30 mV	125 M Ω
C2	10 pA \pm 10 pA	25 mV	3.1 mV	30 mV	126 M Ω
C3	10 pA \pm 30 pA	25 mV	7.8 mV	27 mV	297 M Ω
C4	10 pA \pm 30 pA	25 mV	5.6 mV	20 mV	85 M Ω
C4	50 pA \pm 30 pA	16 mV	5.5 mV	20 mV	114 M Ω
C5	50 pA \pm 30 pA	18 mV	4.0 mV	19 mV	213 M Ω
C5	90 pA \pm 30 pA	13 mV	4.9 mV	19 mV	219 M Ω
C6	70 pA \pm 30 pA	16 mV	1.5 mV	27 mV	78 M Ω
C6	90 pA \pm 30 pA	13 mV	2.3 mV	27 mV	124 M Ω

Table 8.1 – Distance between mean membrane potential (V_m) and spike threshold, standard deviation of V_m and maximum tested PSP in Figure 8.9, where a filtered noisy current is injected in the cells (mean \pm standard deviation in the second column). These values are used for the theoretical predictions. The electrode resistance R_e (last column) was obtained with our model fitting technique, applied independently to each recording (see Methods).

in the same cell), the electrode resistance was 70-297 M Ω (median 120 M Ω - see Table 8.1). Thus, even though membrane resistance is high in these cells (several hundred M Ω), it was necessary to subtract the electrode response. Therefore, we used an offline electrode compensation procedure based on an electrode model. Traces are divided in 1 s slices, and we use a generic model fitting toolbox (Rosant *et al.* 2011b) to fit a linear model of the neuron and electrode to the raw recorded trace :

$$\begin{aligned}
 V_{model} &= V_n + V_e \\
 \tau_m \frac{dV_n(t)}{dt} &= V_r - V_n(t) + RI(t) \\
 \tau_e \frac{dV_e(t)}{dt} &= -V_e(t) + R_e I(t)
 \end{aligned}$$

where τ_m and τ_e are the membrane and electrode time constants, R and R_e are the membrane and electrode resistance, and V_r is resting potential. These parameters are adjusted to minimize the L^p error between the model prediction V_{model} (Figure 8.2c) and the raw trace V_{raw} , defined as :

$$e_p = \left(\int |V_{model}(t) - V_{raw}(t)|^p \right)^{1/p}$$

with $p < 2$. Using an L^p error rather than the more standard quadratic error reduces the impact of outliers, such as spikes. We detect spikes on the fully compensated trace, $V_{raw} - V_{model}$, which corresponds to what is not predicted by

the linear model, in particular spikes (Figure 8.2d). We use a manually selected threshold criterion (typically around 20 mV) to identify spikes. The compensated membrane potential of the cell, which we use for subthreshold analyses, is $V_{raw} - V_e$ (Figure 8.2e).

The electrode compensation technique subtracts the voltage drop through the electrode that is produced by the injected current. However, it does not impact the filtering effect of the electrode, due to the non-zero response time (time constant τ_e). For this reason, spike height (difference between peak and spike threshold) varied systematically with the estimated electrode time constant τ_e (for cells C1-6 : 64 mV, 49 mV, 33 mV, 75 mV, 79 mV, 57 mV ; electrode time constant was 3 ms for C3 and 1.1 ms for C2, and <1 ms for all other cells ; spike duration varied in the opposite direction).

8.2.4 Synaptic currents and data analysis

Current A

To measure the probability that a noisy neuron fires in response to a PSC of varying size ($P(w)$ in Figure 8.9), we inject a sum of a background noise and exponentially decaying PSCs. The background noise is an Ornstein-Uhlenbeck process (i.e., low-pass filtered white noise) with time constant $\tau_N=10$ ms (different mean and standard deviation values were tested). After 9 s, we start injecting PSCs every 100 ms, with random size : $PSC(t) = \alpha w \exp(-t/\tau_s)$, where $\tau_s = 3$ ms, $\alpha=665$ pA is a scaling factor (so that maximum depolarization is about 25 mV), and w is a random number between 0.04 and 1. The total stimulation lasts about 10 minutes.

To compute $P(w)$, we divide the range of values for w (0.04 to 1) into 20 sub-intervals, and in each sub-interval i , we calculate the proportion p_i of trials in which the neuron spiked within 30 ms of the injected PSC. The error bar is the standard deviation σ_i of this estimator : $\sigma_i^2 = p_i(1 - p_i)/n_i$, where n_i is the number of data points. Since we are in fact interested in the extra firing probability due to the injected PSC, we subtract the spontaneous firing probability p_i^0 , which is estimated from the same trace, but using spikes produced in the 70 ms preceding each PSC. To compare with theoretical predictions, we measure the spike threshold, the membrane potential distribution and the size of PSPs. The spike threshold is estimated on each trace as the voltage at the maximum of the second derivative of the voltage trace before spikes (Henze et Buzsáki 2001), and we use the median of all threshold values. The mean and standard deviation of the membrane potential are measured in the first 9 s of the stimulation (which contains no PSC), after removing spikes, and we assume a Gaussian distribution. To measure the relationship between PSC size and PSP size, we injected a series of 10 identical excitatory postsynaptic currents with peak $\alpha=665$ pA, and measured the average peak of PSPs.

Current B

To generate synaptic inputs with synchrony events (Figure 8.10), we first generate a set of $N_e = 4000$ (resp. $N_i = 1000$) independent excitatory (resp. inhibitory) spike trains with Poisson statistics and rate $\lambda_e = 0.65$ Hz (resp. $\lambda_i = 1.3$ Hz). Each spike triggers an exponentially decaying PSC with time constant $\tau_e = 3$ ms (resp. $\tau_i = 10$ ms) and peak value $w_e = 13$ pA (resp. $w_i = 5.7$ pA). These values were chosen so that EPSPs and IPSPs are about ± 1 mV high (close to the average excitatory PSP size in the mouse auditory cortex in vitro (Oswald et Reyes 2008)). Synchrony events are generated according to a Poisson process with rate λ_c , and for each event we pick p excitatory synapses at random and make them simultaneously fire. To compensate, a random spike is suppressed for each new spike. For each cell, we test 4 values of p (5, 15, 25, 35) and 3 values of λ_c (5 Hz, 10 Hz, 20 Hz). The total stimulation lasts about 14 minutes. We calculate the firing rate r for each pair of values (p, λ_c) , and the error bar corresponds to the standard deviation assuming Poisson statistics, that is, r/T , where T is the duration of the block.

Current C

We also measure the firing rate of neurons in response to spike trains with specified pairwise correlation c (Figure 8.3c and Figure 8.13). The current is the same as in the previous paragraph, except that correlations are introduced differently (Kuhn *et al.* 2003, Brette 2009) : we generate a single reference Poisson spike train with rate λ_c/c , and for each target spike train, we copy every spike of the reference spike train with probability c . Correlations are only introduced in excitatory inputs. The stimulation lasts about 5 minutes, during which we successively test 11 values of c regularly spaced between 0 and 0.01. The blocks are randomized, so that c does not increase monotonously during the stimulation.

8.2.5 Neuron models

Models were simulated with the Brian simulator (Goodman et Brette 2009). We used integrate-and-fire models, where the membrane potential $V(t)$ is governed by the following equation :

$$\tau_m \frac{dV(t)}{dt} = E_l - V(t) + I(t)$$

where $\tau_m = 5$ ms is the membrane time constant (taking into account the increase conductance in vivo (Destexhe *et al.* 2003)), $E_l = -65$ mV is the resting potential and $I(t)$ is the input (current times membrane resistance). The neuron fires when $V(t)$ reaches the threshold $\theta = -55$ mV, and is then reset to E_l and clamped at this value for a refractory period of 5 ms. Despite their simplicity, such simple models can predict the spiking responses of cortical neurons to time-varying currents injected at the soma with surprising accuracy (Gerstner et Naud 2009, Rossant *et al.* 2011b).

When calculating $P(w)$ and coincidence sensitivity S (Figures 8.4-8.7), a voltage noise is added as an Ornstein-Uhlenbeck process with standard deviation σ and time constant τ_N . To estimate $P(w)$, we calculate the probability that the model fires within 10 ms of an injected PSC, minus the probability that it fires spontaneously in the temporal window. PSCs are either instantaneous (dirac functions), giving exponential PSPs (time constant τ_m) or exponential (with time constant $\tau_e=3$ ms for excitatory synapses and $\tau_i=10$ ms for inhibitory synapses), giving biexponential PSPs. The synaptic weight w corresponds to the peak value of the PSPs.

In the simulations with correlated inputs (Figures 8.10 and Figures 8.13- 8.14), we calculate the inhibitory weight to ensure that the mean total current is zero, which is given by the balance equation :

$$N_e \lambda_e \int EPSP(t) + N_i \lambda_i \int IPSP(t) = 0$$

where λ_e and λ_i are the excitatory and inhibitory rates. These PSP integrals can be analytically calculated.

In Figure 8.12, we used synaptic conductances rather than currents, that is, the input current is :

$$I(t) = g_e(t)(E_e - V) + g_i(t)(E_i - V)$$

where $E_e = 0$ mV and $E_i = -75$ mV are the excitatory and inhibitory reversal potentials, and $g_e(t)$ and $g_i(t)$ are the excitatory and inhibitory conductances (in units of the leak conductance). These are sums of exponentially decaying conductances, with the same time constants as before. The membrane time constant was $\tau_m = 20$ ms. Background activity consists of $N_e = 4000$ excitatory and $N_i = 1000$ inhibitory inputs at rate $\lambda_e = \lambda_i = 1$ Hz (Poisson processes). We set the individual peak conductances so that the mean total excitatory conductance is $\langle g_e \rangle = 0.5$ (in units of the leak conductance) and the mean total inhibitory conductance is $\langle g_i \rangle = 3.25$ (which ensures that the mean membrane potential is -65 mV).

8.2.6 Theory

The membrane potential distribution is denoted $p(v)$ and the threshold θ . The probability that the voltage is above $\theta - w$ is :

$$P(w) = \int_{\theta-w}^{\theta} p(v) dv.$$

The coincidence sensitivity is then $S = P(2w) - 2P(w)$ for two spikes, and $S_p = P(pw) - pP(w)$ for p spikes. We then assume a Gaussian distribution for $p(v)$ with standard deviation σ (this is not a requirement of the theory, but it simplifies calculations), so that :

$$P(w) \simeq \frac{1}{2} \left(1 - \operatorname{erf} \left(\frac{\theta - w}{\sigma \sqrt{2}} \right) \right),$$

where erf is the error function and the spike threshold θ is relative to the mean membrane potential.

To calculate the extra output rate due to synchrony events in the sparse synchrony scenario (Figure 8.10a), we first calculate the mean and variance of the membrane potential using Campbell's theorems, applied to the non-synchronous inputs :

$$\begin{aligned}\mu &= (N_e\lambda_e - p\lambda_c) \int EPSP(t) + N_i\lambda_i \int IPSP(t) \\ \sigma^2 &= (N_e\lambda_e - p\lambda_c) \int EPSP^2(t) + N_i\lambda_i \int IPSP^2(t)\end{aligned}$$

Then the extra output rate is $\lambda_c P(pw)$, where μ and σ are used in the definition of P . These formulae are in fact only valid in the subthreshold regime (for a non-spiking neuron), but the change induced by spikes is small when the time constant (5 ms in our simulations) is small compared to the typical interspike interval. More accurate expressions of the membrane potential distribution exist for a limited number of cases (Fourcaud et Brunel 2002).

When synaptic inputs are modeled as conductances (Figure 8.12), we calculate the membrane potential distribution and EPSP size using the effective time constant approximation (Richardson et Gerstner 2005), that is, we define the average total conductance as $g_{tot} = 1 + \langle g_e \rangle + \langle g_i \rangle$ (in units of the leak conductance) and the effective time constant as $\tau_{eff} = \tau_m / g_{tot}$, and we use a linear approximation of the membrane equation using these effective parameters :

$$\tau_{eff} \frac{dV(t)}{dt} = E_l - V(t) + \frac{1}{g_{tot}} (g_e(t)(E_e - V_0) + g_i(t)(E_i - V_0)),$$

where V_0 is the average membrane potential :

$$V_0 \simeq \frac{E_l + \langle g_e \rangle E_e + \langle g_i \rangle E_i}{1 + \langle g_e \rangle + \langle g_i \rangle}.$$

With this approximation, which takes into account the change in effective time constant and resistance, we can use exactly the same analytical methods as before (calculate the EPSPs analytically, and use Campbell's theorems to calculate the membrane potential distribution). It is possible to calculate the membrane distribution more precisely with more sophisticated methods (Rudolph et Destexhe 2003a, Richardson *et al.* 2006, Richardson et Swarbrick 2010), but this simple method was sufficient in our case.

8.3 Results

To motivate this study, Figure 8.3 shows the sensitivity of a cortical neuron (layer 2/3 of primary auditory cortex, see Figure 8.1) to fine correlations in its inputs. We injected a fluctuating current in vitro composed of a sum of 4000 excitatory and 1000 inhibitory random spike trains (Figure 8.3a, each presynaptic

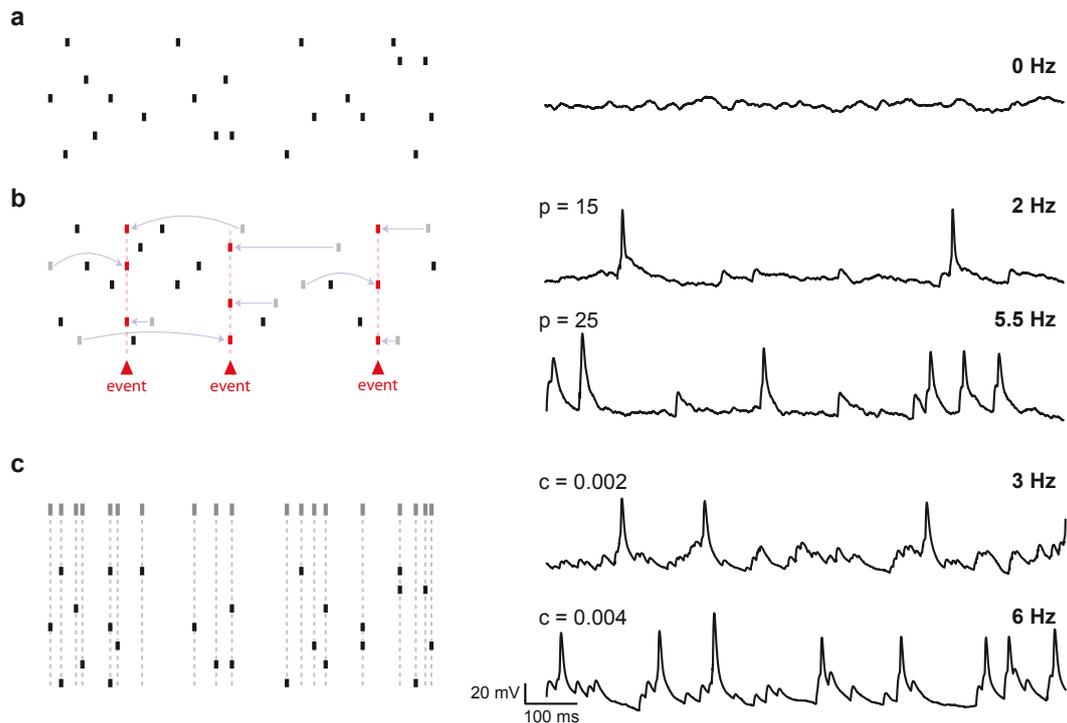


Figure 8.3 – Impact of fine input correlations on the firing rate of a cortical neuron.
a. Synthetic synaptic currents from 5000 random excitatory ($N_e = 4000$) and inhibitory ($N_i = 1000$) inputs are injected into the cell : the membrane potential is irregular but the cell does not fire. **b.** Inserting random synchrony events (at rate $\lambda_c = 10$ Hz) during which p randomly selected synapses are coactivated increases the neuron’s firing rate, even though input rates are unchanged and the proportion of synchronous synapses is very low (0.4% and 0.6%). **c.** Injecting correlated spike trains with homogeneous pairwise correlation c produces similar results : the output firing rate very steeply with input correlation. Spike trains were generated by thinning a common reference spike train (Kuhn *et al.* 2003, Brette 2009).

spike triggers a postsynaptic current), with Poisson statistics. Excitation and inhibition were balanced on average, as in the sensory cortex *in vivo* (Destexhe *et al.* 2003), and this cell did not fire when the inputs were uncorrelated (Figure 8.3a). We introduced synchrony events where p randomly selected presynaptic excitatory spikes occurred at the same time (Figure 8.3b), without changing individual spike train statistics. The neuron fired at 2 Hz when synchrony events involved only $p = 15$ synapses, that is, less than 0.4 % of all synapses, and it fired at 5.5 Hz with $p = 25$. This exquisite sensitivity was also seen when homogeneous pairwise correlations with smaller higher-order correlations were introduced in the inputs (Figure 8.3c) : the cell fired at 3 Hz with input correlation $c = 0.002$ (0.2%) and 6 Hz with $c = 0.004$. Thus, pairwise correlations that are so small that they could probably not even be observed in a paired recording (a pair of coincident spikes between two given presynaptic neurons occurs every 150 s with $c = 0.004$ and firing rate $F = 0.6$ Hz) still have a dramatic impact on postsynaptic firing rate. We observed the same phenomenon in simple integrate-and-fire neuron models, which suggests that it does not rely on specific cellular mechanisms.

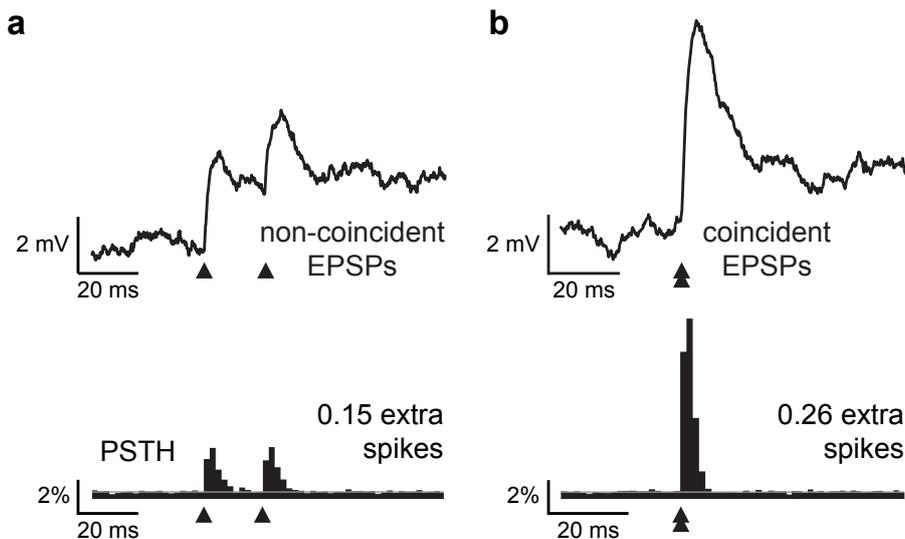


Figure 8.4 – Measuring coincidence sensitivity in noisy neurons (model traces). **a.** Two temporally distant input spikes are injected on top of a noisy background (top), and may trigger output spikes. The post-stimulus time histogram (PSTH, bottom), averaged over many trials (10,000 here), shows the average extra number of output spikes due to the two additional input spikes, as the area above the baseline (grey horizontal line). **b.** The same measurement can be done with two coincident input spikes. Coincidence sensitivity is defined as the extra number of spikes due to coincidence, that is, the difference between the values obtained in a and b ($0.26 - 0.15 = 0.11$ spikes in this case).

8.3.1 Coincidence sensitivity : a simple probabilistic model

How general is this property? To quantify coincidence sensitivity, we compare the impact of two coincident vs. two non-coincident spikes on a neuron with noisy background synaptic activity (Figure 8.4). If two input spikes are added on top of the background activity, the neuron will fire more spikes on average. This average extra number of spikes can be measured by repeating the same protocol over many trials and computing the post-stimulus time histogram (PSTH) : the extra number of spikes is the integral of the PSTH above the baseline (yellow line in Figure 8.4a). This corresponds to the “spike efficacy” defined in (Usrey *et al.* 2000). In Figure 8.4, the neuron model fired on average 0.15 extra spikes in response to two non-coincident spikes and 0.26 extra spikes in response to two coincident spikes. Therefore, the average extra number of spikes due to input coincidence was $S = 0.26 - 0.15 = 0.11$ spikes. We define this quantity as the coincidence sensitivity S : $S > 0$ means that the neuron fires more when its inputs are coincident. It depends on neuronal and synaptic properties, and on the statistics of background activity.

Coincidence sensitivity can be quantified with a simple probabilistic approach (Figure 8.5). When excitation and inhibition are balanced on average, the membrane potential distribution peaks well below threshold (Figure 8.5a). The neuron fires in response to an input spike if its membrane potential V_m is close enough to the spike threshold θ . More precisely, if w is the size of the post-synaptic potential

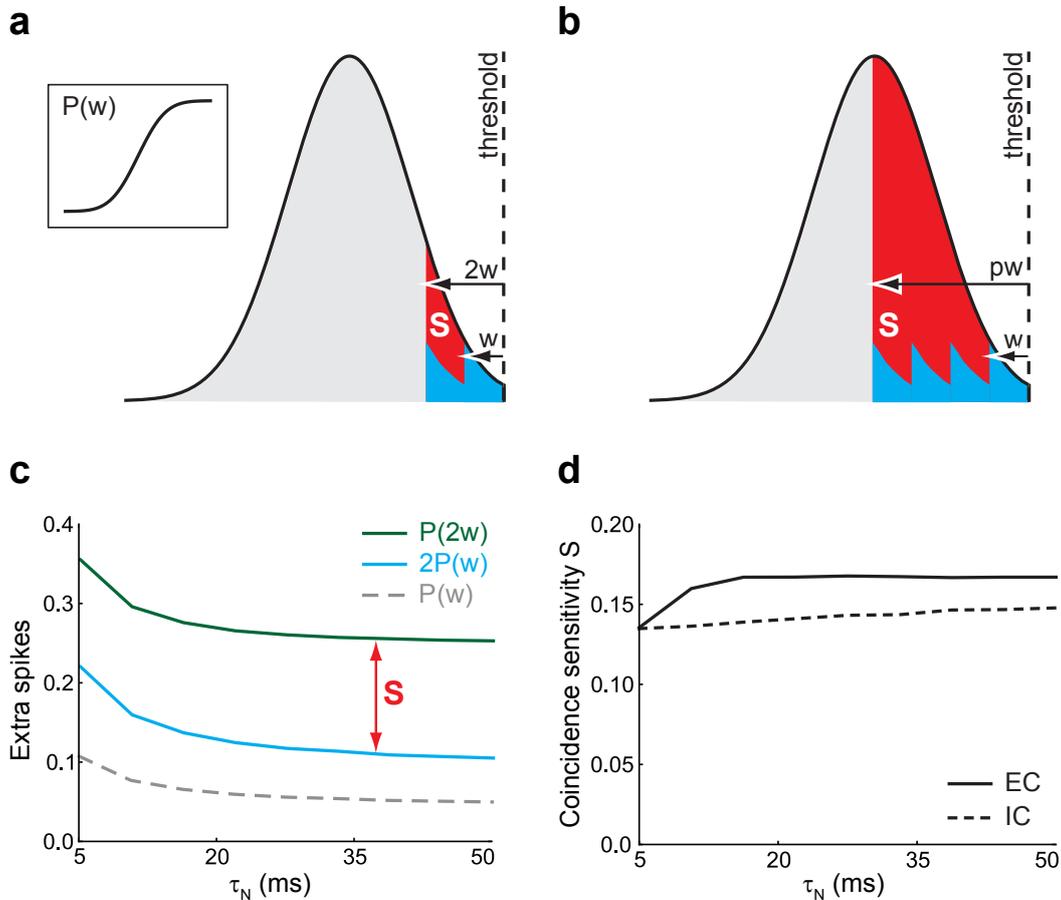


Figure 8.5 – Coincidence sensitivity in a simple probabilistic model. **a.** When excitation and inhibition are balanced, the membrane potential distribution peaks well below the threshold θ (dashed line). If the neuron is depolarized by an amount w , it may fire an extra spike : the expected number of extra spikes is the integral of this distribution between $\theta - w$ and θ , denoted $P(w)$ (inset). The extra number of spikes for two non-coincident spikes is just twice this value, $2P(w)$ (blue area). The extra number of spikes for two coincident spikes is the integral of the distribution between $\theta - 2w$ and θ , $P(2w)$. Coincidence sensitivity is the difference between these two areas : $S = P(2w) - 2P(w)$ (red). **b.** The same reasoning extends to the analysis of the extra number of output spikes produced by p coincident spikes vs. p non-coincident spikes (S_p). **c.** In a neuron model with background noise ($\sigma_N = 4$ mV here), this analysis underestimates the true extra number of spikes $P(w)$ due to a depolarization of size w when noise fluctuations are fast (τ_N is the time constant of background fluctuations ; $w = 3.8$ mV here). **d.** However, this error has the same magnitude for coincident spikes ($P(2w)$) and non-coincident spikes ($2P(w)$), so that the difference S is reasonably accurate. This simple probabilistic model predicts the coincidence sensitivity for PSPs of arbitrary shape, e.g. exponential (with instantaneous currents, IC) or bi-exponential (with exponential currents, EC), where w is defined as the maximum of the PSP.

(PSP), then the neuron fires if $V_m + w > \theta$. Graphically, the probability $P(w)$ that the neuron fires (Figure 8.5a, inset) is then the integral of the membrane potential distribution between θ and $\theta - w$. If two temporally distant spikes are received, the probability that the neuron fires is just $2P(w)$, corresponding to the orange area in Figure 8.5a. If two coincident spikes are received, the probability that the neuron fires is $P(2w)$, that is, the integral of the membrane potential distribution

between θ and $\theta - 2w$. Thus, the coincidence sensitivity is the difference between these two probabilities : $S = P(2w) - 2P(w)$, corresponding to the red area in Figure 8.5a. This approach extends to the coincidence sensitivity with p spikes S_p , defined as the difference in the average extra number of spikes with p coincident vs. non-coincident input spikes (Figure 8.3b).

This simplified description is not entirely accurate, because an input spike may bring the membrane potential slightly below threshold, which would not immediately trigger an output spike but still increase the probability of firing at a later time, because of background fluctuations. Therefore, our description is an approximation that is valid when the duration of a PSP is short compared to the time constant of background fluctuations, and otherwise underestimates the true probability $P(w)$. This is shown in Figure 8.5c, where $P(w)$ was numerically estimated in a neuron model with background noise, as a function of the time constant τ_N of that noise (dashed line). The theoretical prediction with the probabilistic model corresponds to the asymptotic value for large τ_N . For fast fluctuations (small τ_N), the true value of $P(w)$ is significantly larger than our prediction. However, the error we make has the same magnitude and sign for $P(2w)$ (two coincident spikes) and for $2P(w)$ (two non-coincident spikes), so that the coincidence sensitivity S , which is the difference, is in fact well approximated by our simple probabilistic model (Figure 8.5d).

8.3.2 Fluctuation-driven vs. mean-driven regime

In Figure 8.5, the neuron responds more to coincident than to non-coincident spikes ($S > 0$) because the membrane potential is more likely to be near average than near threshold, i.e., the membrane potential distribution $p(V_m)$ is decreasing. This reflects the fact that the neuron was in a “fluctuation-driven” regime, because of the balance between excitation and inhibition. If the average synaptic current is suprathreshold (more excitation than inhibition), then the situation is reversed (Figure 8.6). Indeed, in this case the neuron fires regularly at a rate defined by the average current (“mean-driven” regime) and spends more time near threshold than far from it (see voltage traces in Figures 8.6a,b and membrane potential distribution in Figure 8.6c). It follows that two coincident spikes have a smaller impact on output firing than two non-coincident spikes, that is, $S < 0$ (area with red contour in Figure 8.6c). Figure 8.6d shows the measured coincidence sensitivity of a neuron model with background noise where the mean was varied, for two different noise variances. Coincidence sensitivity is positive when the average membrane potential (measured without threshold) is far below threshold, and it changes sign when it approaches threshold (more precisely, S is expected to change sign when the average membrane potential is within 2 PSPs of the threshold - PSP size was 1 mV in this figure). Thus, neurons are sensitive to coincidences in the fluctuation-driven (or balanced) regime, not in the mean-driven regime.

Which one of these two situations is a better description of membrane potential dynamics in vivo, fluctuation-driven or mean-driven? In Figure 8.7, we show membrane potential distributions in in vivo intracellular recordings in va-

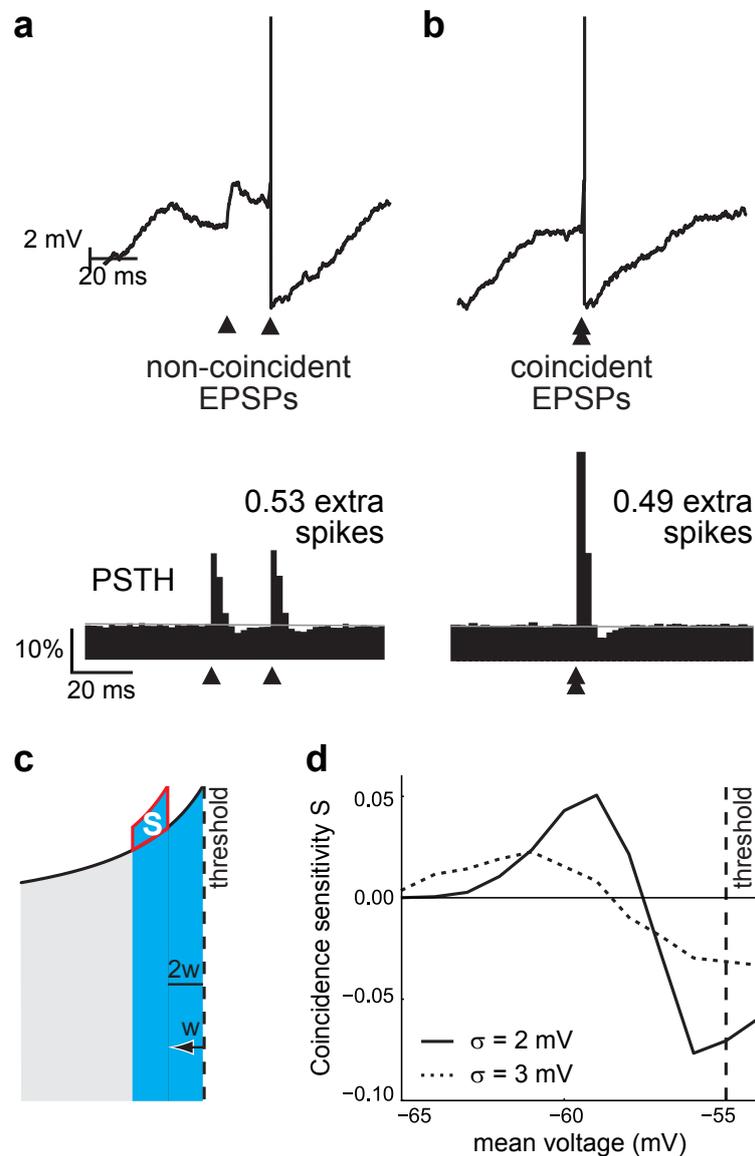


Figure 8.6 – Coincidence sensitivity in the mean-driven vs. fluctuation-driven regime. **a, b.** As in Figure 8.4, we calculate the average extra number of output spikes due to two additional synchronous (**b**) or non-synchronous (**a**) spikes. The definition is identical but here the neuron is in a mean-driven regime, that is, the average drive exceeds threshold. **c.** In this regime, the membrane potential distribution is increasing near threshold. As a result, coincidence sensitivity S (red contour) is negative, meaning the neuron fires less to coincident than to non-coincident spikes. **d.** Coincidence sensitivity in a neuron model with background noise (with two different standard deviations σ , and $w=1$ mV) as a function of the mean membrane potential, measured in the absence of spikes. The neuron stops being sensitive to coincidences when the mean membrane potential approaches threshold.

rious areas, extracted from a number of previous studies. In anesthetized preparations, these distributions are often bimodal, which reflects “up” and “down” states (Constantinople et Bruno 2011). Since down states are quiescent, only the depolarized mode (up state) is relevant to this study. In all cases, the membrane potential distribution decreases toward threshold, suggesting that neurons are in

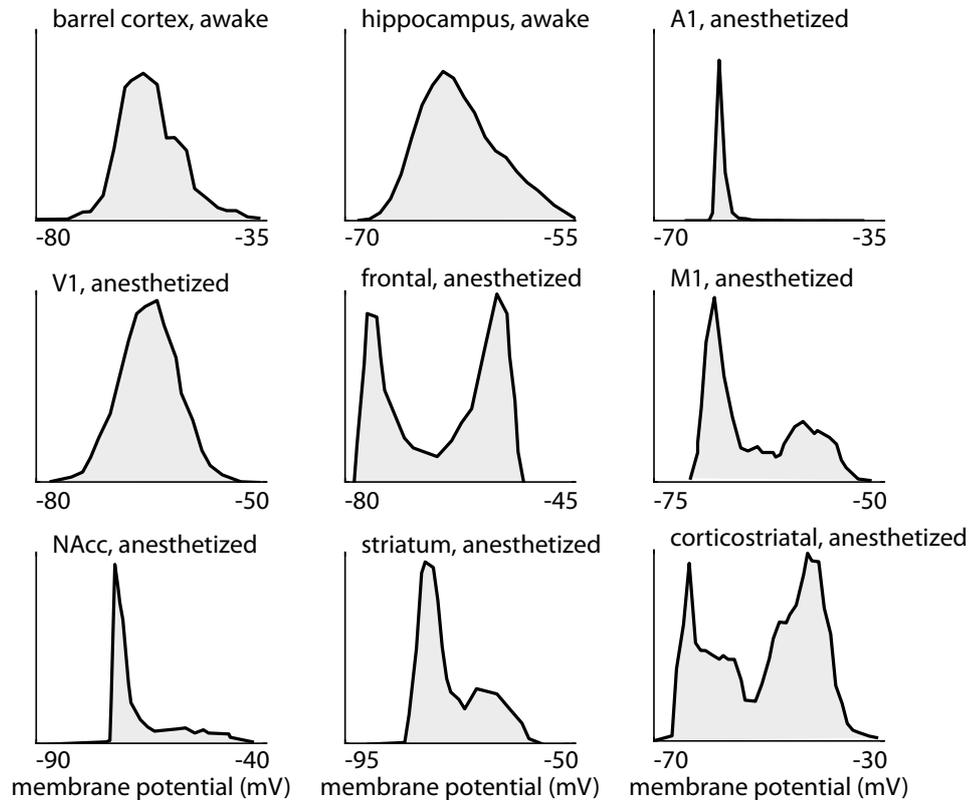


Figure 8.7 – Membrane potential distribution in in vivo intracellular recordings in various areas. From left to right and top to bottom : barrel cortex (Crochet et Petersen 2006), hippocampus (Harvey *et al.* 2009), primary auditory cortex (DeWeese et Zador 2006), primary visual cortex (Azouz et Gray 1999), frontal cortex (Léger *et al.* 2005), primary motor cortex (Brecht *et al.* 2004), Nucleus Accumbens (ventral striatum) (Goto et O’Donnell 2001), neostriatum (Wilson et Kawaguchi 1996), corticostriatal neurons (Stern *et al.* 1997).

a fluctuation-driven rather than mean-driven regime. Therefore, we now focus on the fluctuation-driven regime.

8.3.3 Influence of background noise statistics

Quantitatively, coincidence sensitivity depends on PSP size and background noise statistics (e.g. mean and variance of the membrane potential). In our probabilistic model, S increases monotonically with PSP size w (Figure 8.8a, left), until $2w$ is the difference between average membrane potential and threshold (10 mV in Figure 8.8a), which corresponds to the inflexion point of the sigmoid $P(w)$ (Figure 8.5a, inset). The relationship with the standard deviation σ of the membrane potential is more surprising : it appears that S is maximal for an intermediate value of σ , for example about 2 mV when $w \simeq 5$ mV. Intuitively, it can be explained as a trade-off : if there is little background noise (small σ), then two spikes are unlikely to make the neuron fire, whether they are coincident or not, and therefore S is small ; if there is too much noise (large σ), then the membrane potential

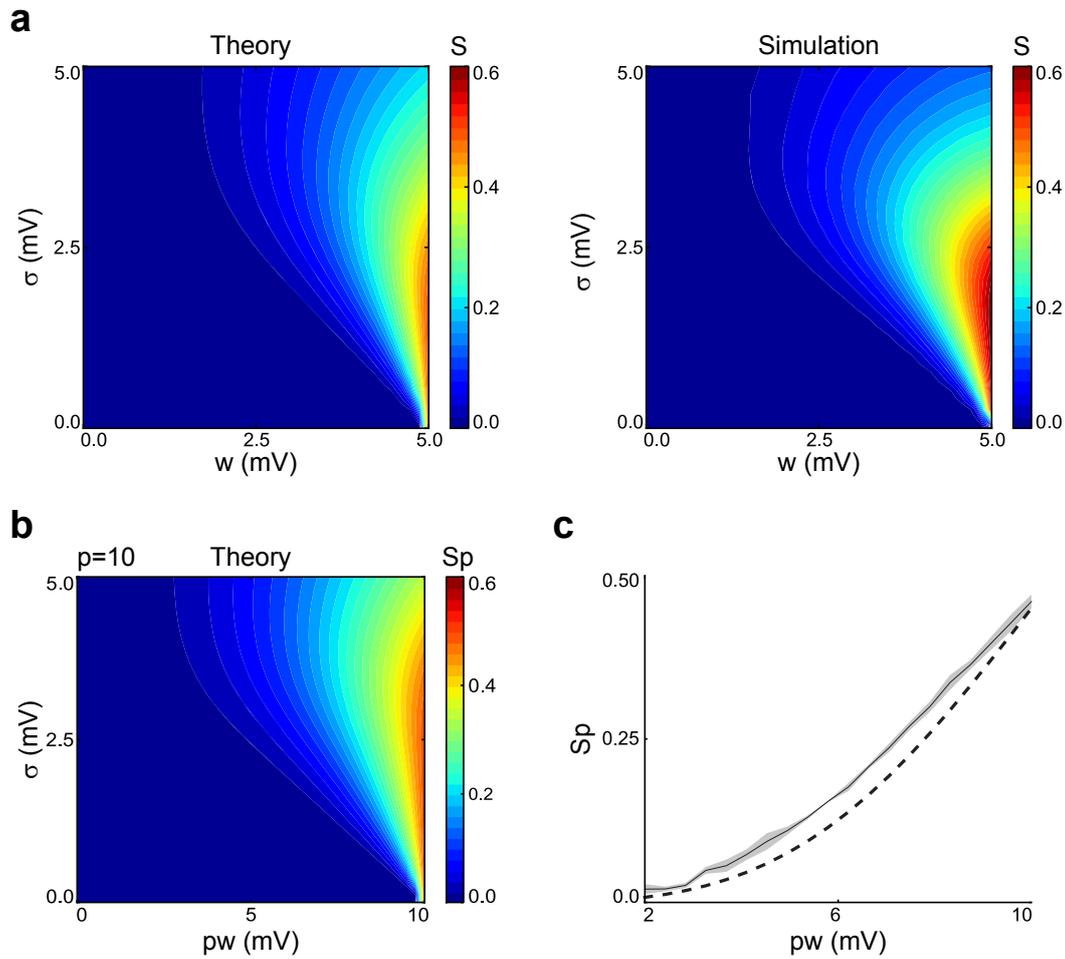


Figure 8.8 – Influence of background noise on coincidence sensitivity in a neuron model. **a.** Coincidence sensitivity (color-coded) as a function of the standard deviation σ of the membrane potential and the PSP size w , according to our theory (probabilistic model of Figure 8.5) and measured in numerical simulations. The threshold was 10 mV above the mean membrane potential and the time constant of background fluctuations was $\tau_N = 15$ ms. **b.** Coincidence sensitivity S_p for p coincident vs. non-coincident spikes, as a function of σ and the total depolarization pw , for $p = 10$. **c.** Coincidence sensitivity S_p for $\sigma = 4$ mV as a function of pw , when both p and w are varied (grey area). The dashed line shows the theoretical prediction for many small PSPs S_∞ .

distribution is flat (all voltages are equally likely) and two coincident spikes have the same effect as two non-coincident spikes. These theoretical predictions accurately matched numerical results obtained in neuron models with simulated input currents (Figure 8.8a, right).

It could be argued that 5 mV is unreasonably large for a PSP. However, the same analysis applies when considering p small PSPs instead of 2 large PSPs (Figure 8.8b, $p = 10$ and w is varied between 0 and 1 mV) : 10 coincident PSPs of 1 mV produce on average 0.5 more output spikes than if they were not coincident. In fact, when the number of input spikes p is large, the coincidence sensitivity S_p is mainly determined by the total depolarization pw , because small isolated PSPs

have little effect on output firing (see Figure 8.5b : the orange area is small). Figure 8.8c shows the relationship between S_p and pw for different values of p (between 10 and 30) and with w varying between 0 mV and 10 mV/ p (shaded blue), in a simulated neuron model. The dashed line shows the theoretical prediction with $p = \infty$ (i.e., many small PSPs).

8.3.4 Coincidence sensitivity in vitro

We then verified our theoretical predictions in auditory cortical neurons in vitro (Figure 8.9). We generated background noisy currents with specified mean and standard deviation, and injected them into the soma with additional exponentially decaying currents of various sizes, representing excitatory postsynaptic currents, PSCs (Figure 8.9a) (we address the more realistic case of synaptic conductances below). We recorded the spikes produced by the cell in response to this stimulation and calculated the probability $P(w)$ that the cell fires as a function of PSP size w (Figure 8.9b). To compare with our theoretical predictions, we measured the membrane potential distribution in the cell and the spike threshold (see Methods). Our simple probabilistic model could predict $P(w)$ with good accuracy over the tested range of background statistics (Figure 8.9b). The theoretical prediction tends to slightly underestimate $P(w)$, as we already discussed previously (Figure 8.5). From the measured $P(w)$, we could calculate the coincidence sensitivity $S = P(2w) - 2P(w)$, which was also well predicted by our theory (Figure 8.9c). Consistently with our theoretical analysis, all cells ($n = 6$) were very sensitive to coincidences.

8.3.5 Impact of sparse synchrony events on output firing

To understand the impact of this property when many synaptic inputs are considered, we analyzed the sparse synchrony scenario presented in Figure 8.3b with our theoretical approach (Figure 8.10a). In that scenario, the neuron receives 4000 excitatory and 1000 inhibitory spike trains with Poisson statistics. Excitation and inhibition are balanced (mean total current is zero), so that the neuron fires irregularly at low rate (3 Hz). Synchrony events are introduced at random times (also with Poisson statistics), by shifting p random excitatory spikes to the event time. This protocol leaves individual spike train statistics unchanged but modifies the correlations. We can use our probabilistic model to predict the extra firing rate due to these synchrony events (see Methods) (Figure 8.10a, left), and the prediction agrees very well with numerical simulations (Figure 8.10a, right). The impact of synchrony on output firing rate is dramatic : by introducing synchrony between less than 1% of all synapses without changing the input firing rates, the output firing rate increases from 2 Hz to 28 Hz in Figure 8.10a. On the other hand, if we increase the firing rate of p excitatory inputs without changing the correlations while maintaining the excitatory-inhibitory balance (by increasing the inhibitory rate), then the output firing rate hardly changes (Figure 8.10b). This is not so surprising since the total rate of excitatory input spikes is hardly modified

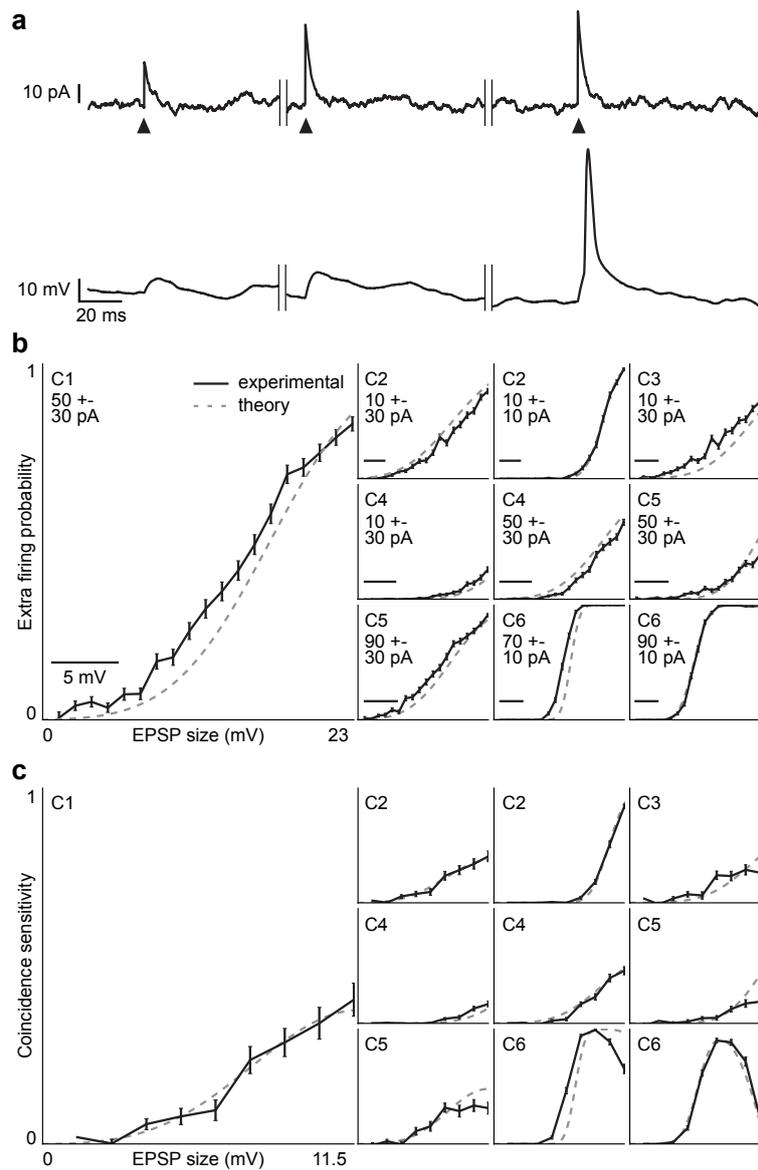


Figure 8.9 – Coincidence sensitivity in cortical neurons. **a.** PSCs of various sizes are injected on top of a background noisy current, and the probability of firing $P(w)$ is measured as a function of measured PSP size w . **b.** Firing probability $P(w)$ in 6 cells for different noise statistics (numbers : mean \pm standard deviation of background current). Measurements are compared with theoretical predictions with the probabilistic model, using the measured threshold. Note that the horizontal scale differs between cells because they have different membrane resistances (horizontal bar : 5 mV). Table 1 indicates the maximum PSP size, spike threshold and membrane potential statistics for each cell. **c.** Coincidence sensitivity $S = P(2w) - 2P(w)$, measured and predicted, in the same cells. Note that the horizontal scale is half the scale in **b.**

when the rates of only 1% of synapses are increased and therefore the variance of the membrane potential changes very little (precisely, the relative change is $1 + (p\lambda_c)/(N_e\lambda_e)$, where λ_c is the rate of the p inputs, λ_e is the initial excitatory rate and N_e is the number of excitatory inputs).

We then tested the impact of sparse synchrony in cortical cells, by injecting

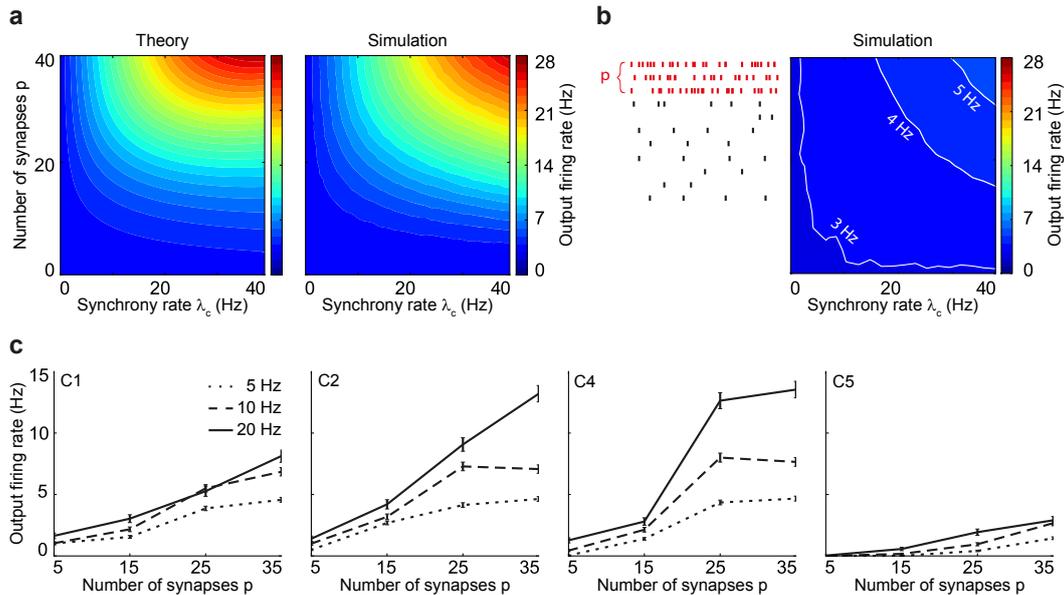


Figure 8.10 – Impact of sparse synchrony on the firing rate of neurons. **a.** Firing rate (color-coded) of a neuron model in response to random input spike trains with rates 1 Hz with synchrony events, as described in Figure 8.3b. Events occur at rate λ_c and consists of p synchronous spikes (out of 4000 excitatory synapses). Excitatory and inhibitory PSPs are 0.5 mV and -2 mV high, respectively (so that the mean current is zero). **b.** Firing rate of the same model in response to random (uncorrelated) spike trains where the input rate of p inputs are changed to λ_c . **c.** Firing rate of 4 cortical cells with the same inputs as in **a**, as a function of number p of synchronous synapses in each event, for 3 different synchrony event rates (PSP size was 0.4–0.6 mV and threshold 15–25 mV above the mean membrane potential). Note that cell 5 had a lower membrane resistance than other cells.

synthesized currents made of sums of excitatory and inhibitory PSCs with synchrony events (Figure 8.10c). In all tested cells ($n = 4$), we observed that inserting synchrony events without changing input rates had a dramatic impact on the cell's firing rate, with only a few synapses involved in each synchrony event (less than 1% in all cases). Firing rates tended to be lower than in model simulations (Figure 8.10a) because the spike threshold was high in these cells (more than 30 mV above resting potential), and perhaps because of adaptive properties, which were not included in the models.

8.3.6 Effect of temporal jitter and synaptic unreliability

In our analysis, we compared precisely coincident spikes with temporally distant spikes. How does coincidence detection depend on the delay between input spikes, that is, on the temporal precision of coincidences? Consider a sum of coincident PSPs, and introduce a temporal jitter in spike times (Figure 8.11a): the peak voltage decreases with the amount of jitter σ_j (defined as the standard deviation of spike times). It is possible to calculate the average peak voltage as a function of σ_j (Figure 8.11b): it decreases with a characteristic time close to the decay time constant of PSPs, that is, close to the membrane time constant τ_m

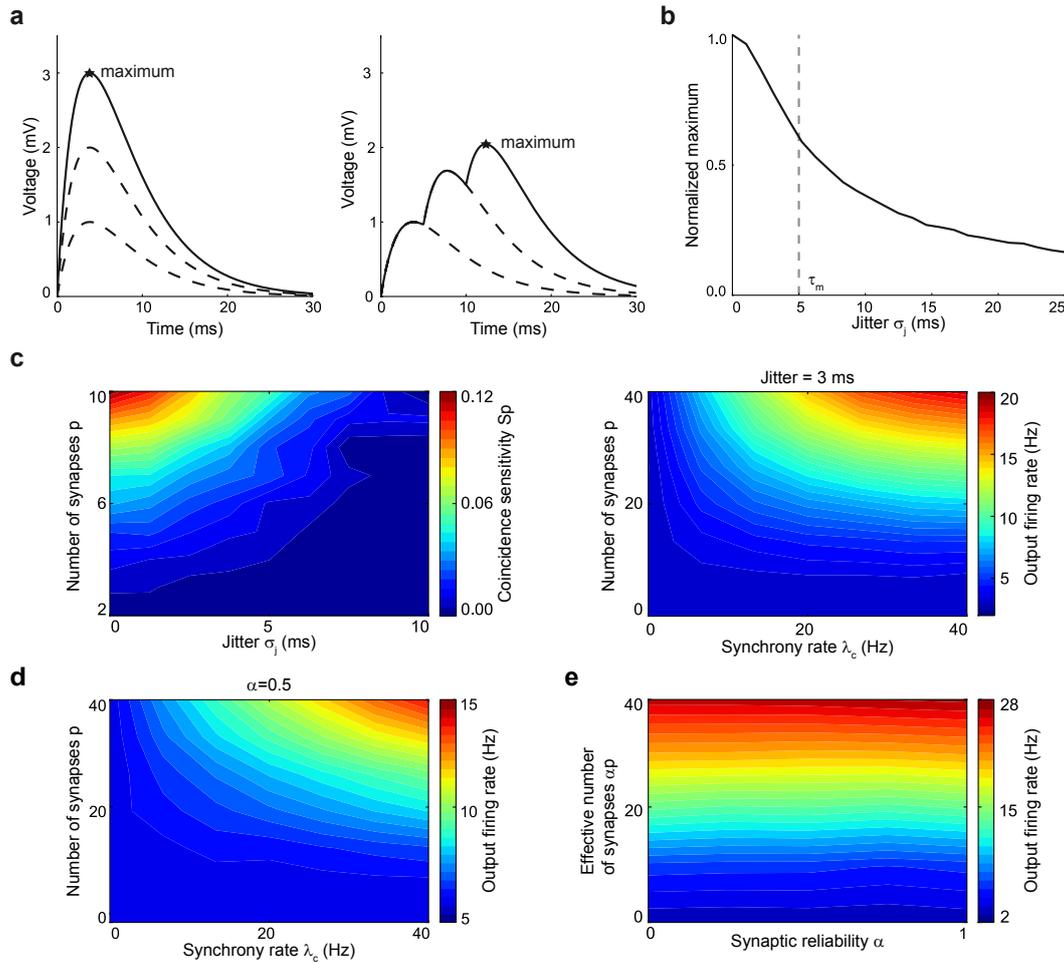


Figure 8.11 – Effect of spike jitter and synaptic failure on coincidence sensitivity.

a. When random jitter is introduced in input spikes, the sum of coincident PSPs has a smaller maximum, which is determined (on average) by the amount of jitter. **b.** This maximum (numerically calculated for many coincident bi-exponential PSPs) decreases with the standard deviation of the jitter, reaching 50% of its maximum value when the jitter is comparable to the membrane time constant. **c.** As a result, neuron models are sensitive to coincidences when the jitter is smaller than the membrane time constant, not when it is larger (left; $\tau_N=15$ ms, $\sigma_N=4$ mV, $w=0.5$ mV). For a jitter of 3 ms and a membrane time constant $\tau_m=5$ ms, the effect of sparse synchrony on output firing rate is qualitatively similar to the effect obtained with zero-lag synchrony (0 ms jitter, Figure 8.10). **d.** If synapses transmit presynaptic spikes with probability $\alpha = 50\%$ (i.e., failure probability is 50%), the effect of sparse synchrony is still qualitatively unchanged. **e.** In this case, the impact on output firing rate is essentially determined by the effective number of synchronous synapses in each event, seen from the postsynaptic side, which is on average αp (vertical axis), and does not depend otherwise on synaptic transmission probability α (horizontal axis).

(dashed line). In our theoretical model, coincidence sensitivity is determined by the peak size of combined PSPs, therefore we expect neurons to be sensitive to coincidences when the temporal jitter is smaller than τ_m . This is confirmed by numerical simulations (Figure 8.11c) : coincidence sensitivity S_p quickly increases with the number of input spikes when $\sigma_j < \tau_m$ (left; $\tau_m = 5$ ms here), and introducing a 3 ms temporal jitter does not significantly change the impact of sparsely

synchronous inputs on output firing rate (Figure 8.11, right).

An additional source of variability *in vivo* is the probabilistic nature of synaptic transmission : presynaptic spikes are transmitted with some probability $\alpha < 1$. However, it does not degrade the temporal precision of coincidences, and therefore this fact does not qualitatively impact coincidence sensitivity (Figure 8.11d). For example, when synapses transmit spikes with probability 0.5, sparse synchrony still has a dramatic impact on output firing rate (left). For a synchrony event consisting of p presynaptic spikes, on average αp synchronous spikes are seen on the postsynaptic side, and therefore the output firing rate is essentially determined by the effective number of synchronous synapses αp , with little dependence on transmission probability α (Figure 8.11d, right). Therefore, the impact of stochastic synaptic transmission on coincidence detection is simply to increase the number of synchronous presynaptic spikes for a given postsynaptic effect by a factor $1/\alpha$.

8.3.7 Effect of synaptic conductances

In all the results we have shown, the synaptic inputs were modeled as currents rather than conductances. Considering the more realistic case of synaptic conductances has two main consequences : 1) the total conductance is increased (by a factor of about 5 (Destexhe *et al.* 2003)) and therefore EPSP size is decreased by the same amount, 2) the effective membrane time constant is reduced in the same proportion. In our models, we considered a short membrane time constant (about 5 ms) to take this effect into account. For the problem we are considering, the sensitivity to excitatory coincidences, this is likely to be sufficient. First, the excitatory reversal potential is high compared to the spike threshold (typically $E_e \simeq 0$ mV), and therefore the driving force is not very variable. Second, our measurements of coincidence sensitivity only involve a few input spikes (2 in Figure 8.5a, a few tens in Figure 8.10), and therefore these additional spikes should have virtually no effect on the total conductance (always less than 1%).

To demonstrate this point, we measured the coincidence sensitivity of a neuron model with a background of random excitatory and inhibitory input spikes (Figure 8.12a), with the same statistics as in Figure 8.10 (with no correlations), except the inputs were modeled as synaptic conductances : the excitatory (resp. inhibitory) current is $I_e(t) = g_e(t)(E_e - V)$ (resp. $I_i(t) = g_i(t)(E_i - V)$), where $E_e = 0$ mV (resp. $E_i = -75$ mV) is the excitatory (resp. inhibitory) reversal potential. The mean excitatory conductance was half the leak conductance, while the mean inhibitory conductance was 3.25 times the leak conductance. Thus, the total conductance was about 5 times the leak conductance, so that the effective membrane time constant was about 5 times smaller than the membrane time constant ($\tau_{eff} = \tau_m / (1 + .5 + 3.25)$). We then measured the coincidence sensitivity by injecting excitatory input spikes with variable amplitude, as in Figure 8.9 (again, the inputs were modeled as conductances) (Figure 8.12b). We made theoretical predictions with the same formulae as before, but we used the effective time constant and resistance to (approximately) calculate the membrane distribution and EPSP

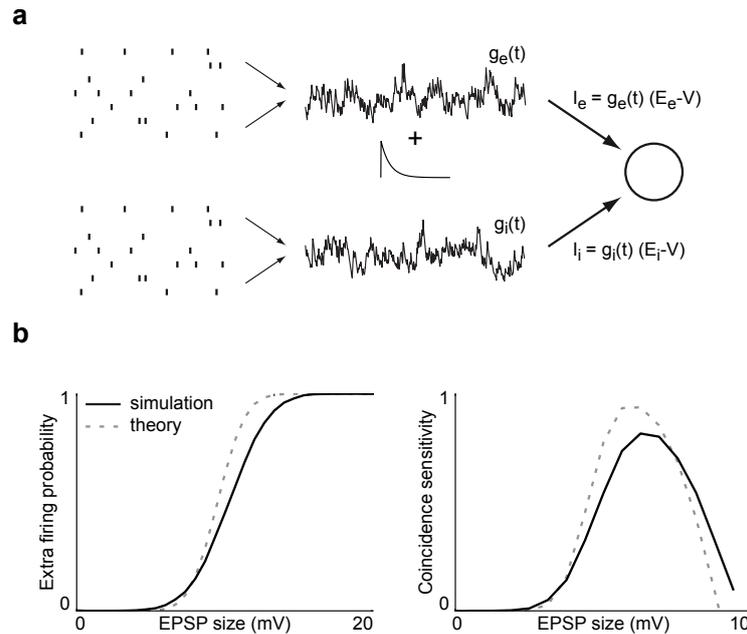


Figure 8.12 – Coincidence sensitivity with synaptic conductances. a. The neuron model receives a background of excitatory and inhibitory spike trains (same statistics as in Figure 8.10), plus additional excitatory spikes with variable amplitude (as shown in Figure 8.9a). The inputs are modeled as conductances rather than currents (i.e., the synaptic current depends on the driving force $E_e - V$ (excitatory) or $E_i - V$ (inhibitory)). Because of the increase in total conductance, the effective membrane time constant was about 5 times smaller than the membrane time constant (4 ms vs. 20 ms). **b.** Results from numerical simulations are compared to theoretical predictions using the effective membrane time constant, for the extra firing probability (left, as in Figure 8.9b) and for the coincidence sensitivity (right, as in Figure 8.9c), as a function of calculated EPSP size.

size. In this effective time constant approximation, the driving forces are replaced by their average ($E_e - V_0$ and $E_i - V_0$) and the leak conductance is replaced by the mean total conductance (Richardson et Gerstner 2005). We then used exactly the same methods as before. It is possible to calculate the membrane distribution more precisely (Richardson *et al.* 2006, Richardson et Swarbrick 2010), but this simple current-based method was already accurate enough in our case. Figure 8.12b shows that our theoretical prediction remains reasonably accurate in this complex situation, which is far from the ideal setting (synaptic conductances rather than currents, shot noise rather than diffusion).

8.3.8 Impact of input correlations without synchrony events

One may argue that the sparse synchrony scenario we described in Figure 8.10 is rather specific in that we introduce strong depolarizations, which also increases higher order correlations (although this is consistent with intracellular recordings in the auditory cortex *in vivo* (DeWeese et Zador 2006)). However, the results still hold if correlations are introduced in a way that minimizes these higher orders, as in Figure 8.3c : a fixed pairwise correlation c is introduced between all

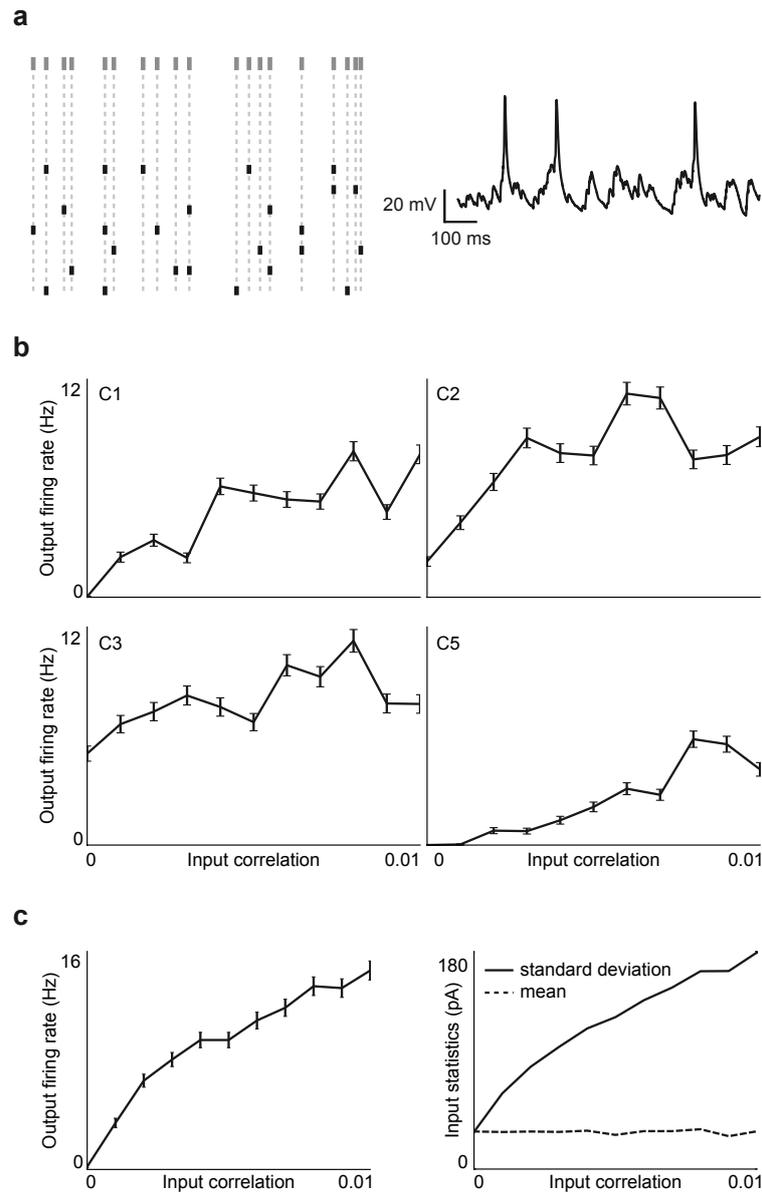


Figure 8.13 – Impact of homogeneously correlated inputs on a cortical neuron. a. 4000 excitatory input spike trains with fixed pairwise correlation c are generated by thinning a common reference spike train (left), and injected into a cortical neuron with 1000 uncorrelated inhibitory spike trains (voltage response on the right). **b.** Output firing rate of 4 cortical neurons as a function of the correlation coefficient c . **c.** The same correlated inputs are injected into an integrate-and-fire neuron model ($R = 350 \text{ M}\Omega$, $\tau_m = 20 \text{ ms}$, $E_i = -70 \text{ mV}$, $\theta = -45 \text{ mV}$). Left : output firing rate as a function of c . Right : mean and standard deviation of the total input current as a function of c .

excitatory spike trains with firing rate r , by copying every spike from a common reference spike train with rate r/c to any given target spike train with probability c (Kuhn *et al.* 2003, Brette 2009). Introducing very small correlations ($<1\%$) in this way also has a dramatic impact on the output firing rate of cortical cells (Figures 8.13a,b - note the very small scale of the horizontal axis). The same phe-

nomenon is seen in neuron models (Figure 8.13c, left). These correlations are so small that they could probably not be seen in a paired recording : indeed, a correlation of 1% between two spike trains with rate 1 Hz results in one coincidence every 100 s on average.

This surprising sensitivity can be explained by the remark that the variance of the total synaptic input increases with input correlation, but a small pairwise correlation is still significant if there are many input pairs (about N^2 for N synapses). More precisely, in a fluctuation-driven regime, the output rate critically depends on the input variance because the mean synaptic input is (by definition) below threshold. Suppose the total input consists of N synaptic currents : $X = \sum I_k$, and these currents have variance σ^2 and pairwise correlation c ($c = \text{covar}(I_k, I_j)/\sigma^2$). If these currents were uncorrelated ($c = 0$), then the input variance would simply be $N\sigma^2$. When they are correlated, the input variance is the sum of the covariances all pairs of currents : $\text{Var}(X) = \sum \text{covar}(I_k, I_j)$. A simple calculation gives : $\text{Var}(X) = N\sigma^2 + cN(N-1)\sigma^2$. Thus, because there are $N(N-1)$ pairs of currents, the variance of the total input X is mainly determined by the input correlations, unless c is negligible compared to $1/N$ (which is already very small). This is shown in Figure 8.13c (right), where the standard deviation of the total current increases very quickly with correlation (note that the largest correlation considered is $c = 1\%$). Thus, very small pairwise correlations produce strong effects simply because there are many pairs, as was previously observed at network level in the retina (Schneidman *et al.* 2006).

8.3.9 Transmission of correlations

Precise coincidences increase the firing rate of a postsynaptic neuron, but is precise spike timing preserved in the operation ? Figure 8.14a shows a model example where the postsynaptic neuron fires at 2 Hz when the inputs are uncorrelated, and 8 Hz when synchrony is introduced ($p = 10$). Additional spikes caused by synchrony events are precisely time-locked to them, with each event triggering on average 0.16 extra spike (Figure 8.14b). Therefore if several neurons receive independent inputs except for common synchrony events (involving 0.25 % of synapses), then their firing is strongly correlated at a fine timescale (Figure 8.14c). These correlations may then impact target postsynaptic neurons.

In Figure 8.14, output correlation is an order of magnitude larger than spike input correlation (between any two input spike trains), that is, spike correlation increases in the process. This may seem to contradict recent studies showing that the output correlation of a pair of neurons is always smaller than input correlation (de La Rocha *et al.* 2007, Shea-Brown *et al.* 2008), but it should be stressed that these studies compare the spike output correlation (correlation between two output spike trains) with the correlation between the two total synaptic currents. Total current correlation is essentially the sum of pairwise correlations (for all pairs of synaptic spike trains) and is therefore one order of magnitude larger (Renart *et al.* 2010, Rosenbaum *et al.* 2011). We illustrate this point in Figure 8.15, where we simulated two neurons with correlated input spike trains, with pair-

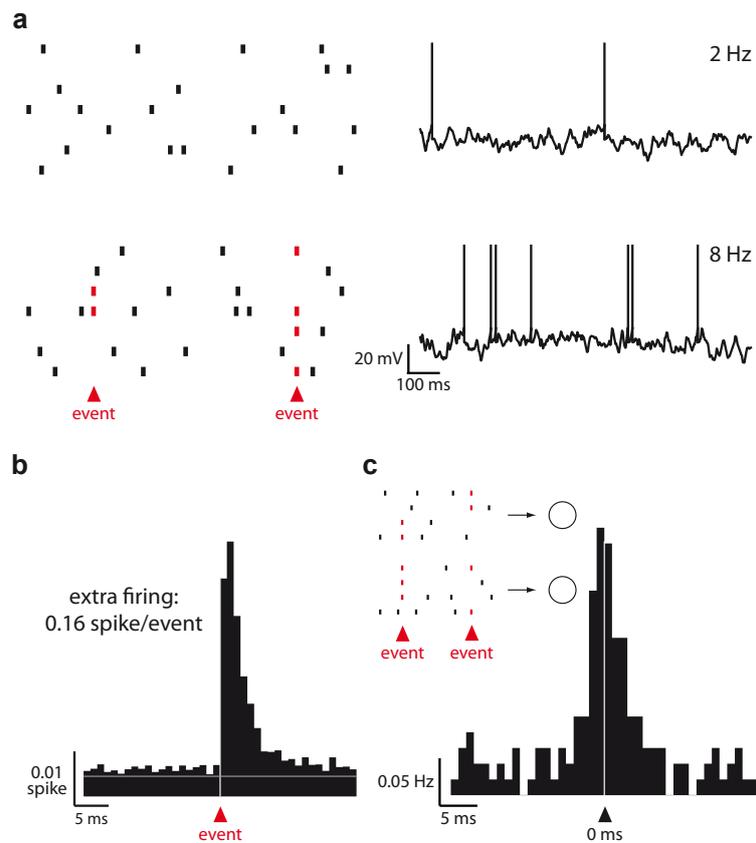


Figure 8.14 – Impact of sparse input synchrony on a noisy neuron model. **a.** 5000 independent excitatory ($N_e = 4000$) and inhibitory ($N_i = 1000$) inputs make the model neuron fire at low rate (top). Inserting random synchrony events during which $p = 10$ synapses are coactivated (total depolarization : 5 mV) significantly increases the neuron’s firing rate, even though input rates are unchanged (bottom). **b.** PSTHs triggered on synchrony events : on average, each synchrony event produced 0.16 extra spike in the neuron within a few ms. **c.** Cross-correlogram between two neurons receiving common synchrony events (not necessarily involving the same presynaptic neurons) but otherwise independent inputs, showing firing correlations at a millisecond timescale.

wise correlation c (Figure 8.15a). The correlation between the two total inputs ($c_{current}$) is an order of magnitude larger than the spike input correlation c (Figure 8.15a, inset). This is a simple effect of pooling (Rosenbaum *et al.* 2011) : the covariance between the two total inputs is the sum of the covariances of all pairs of synaptic currents, that is, $cN^2\sigma^2$, and therefore the correlation is $c_{current} = cN/(1 + c(N - 1))$. For a large number of synapses N , this is close to 1, unless correlations are very small. As a result, the spike output correlation is much larger than the spike input correlation (Figure 8.15b), even though it is smaller than the total current input correlation (Figure 8.15c), in agreement with previous studies. In fact, the amplification of correlations is so strong that network stability requires that inhibition be correlated with excitation (Renart *et al.* 2010).

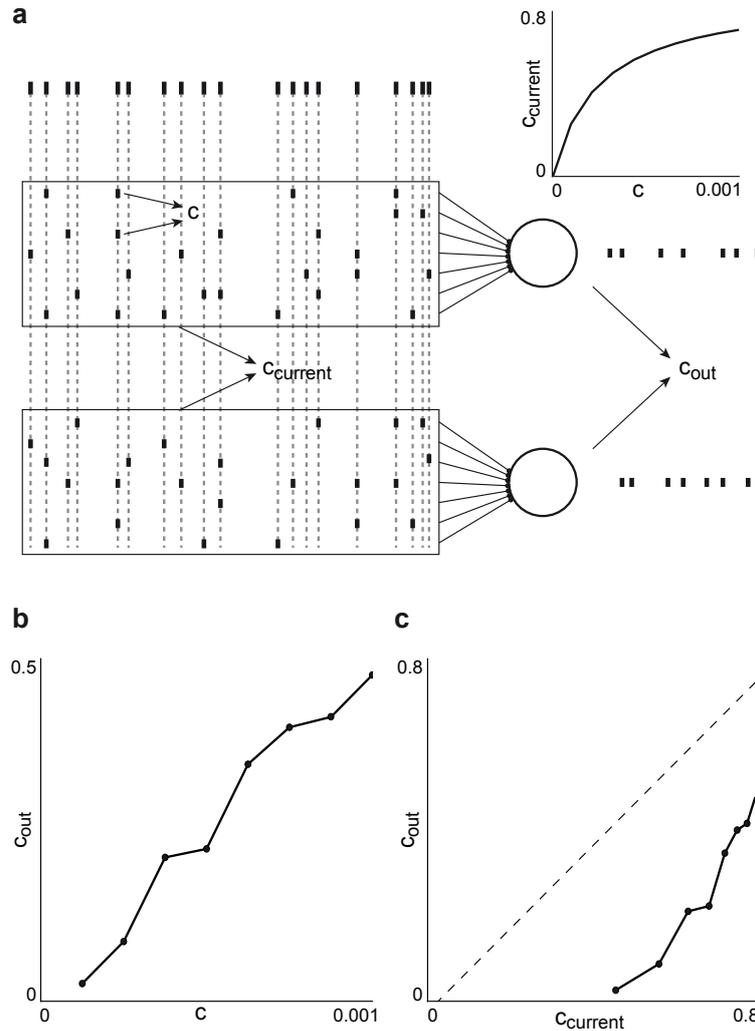


Figure 8.15 – Transmission of correlations. **a.** Two neurons receive correlated excitatory inputs as in Figure 8.3 (except inhibition is a constant current). The pairwise correlation between any two input spike trains is $c < 0.001$, but the correlation $C_{current}$ between the two total currents is an order of magnitude larger. **b.** As a result, output correlation is an order of magnitude larger than input correlation between single spike trains. **c.** However, it is smaller than input correlation between total currents, in agreement with previous findings.

8.4 Discussion

8.4.1 Sensitivity to fine correlations

Our results show that neurons are highly sensitive to input correlations in the balanced (or fluctuation-driven) regime, when their timescale is smaller than the integration time constant. The required number of synchronous inputs for a strong effect is around $p \simeq 10 - 20$ (assuming PSP sizes around 1 mV, close to the average excitatory PSP size in the mouse auditory cortex in vitro (Oswald et Reyes 2008)); more generally: $p = (\text{threshold} - \text{average } V_m) / \text{PSP size}$. To have an idea of how strong this requirement is, let us consider the average number of excitatory

input spikes within an integration window of 5 ms : with N excitatory inputs at rate F , we obtain $F \times N \times 5$ ms. In Figure 8.10, for example ($F = 1$ Hz and $N = 4000$), we obtain on average 20 spikes in one integration window. Therefore, a relatively small excursion above this average number has a very strong impact on postsynaptic firing. These results are consistent with recent findings that a small number (20-40) of synchronous thalamic inputs can reliably drive cortical neurons (Bruno et Sakmann 2006, Wang *et al.* 2010). In the latter study, authors found that spike efficacy was maximal for about $p = 30$ synchronous inputs (that is, the ratio $P(pw)/p$, called reliability per synchrony magnitude, is maximal for $p = 30$). Using parameter values from that study, our theoretical formula predicts a very similar value, $p = 27$.

In this study, we defined the coincidence sensitivity as the difference in the average number of postsynaptic spikes (spike efficacy in (Usrey *et al.* 2000)) produced by two synchronous input spikes vs. two asynchronous spikes. Similar ideas were introduced by Abeles, who defined the “coincidence advantage” as the number of asynchronous spikes required to produce 0.5 average extra spike, divided by the number of synchronous spikes required to produce the same number of spikes (Abeles *et al.* 1982, Abeles 1991). The coincidence advantage corresponds to the ratio between the total colored area (blue+red) and the blue area in Figure 8.5b, that is, $P(pw)/(pP(w))$, where p is the number of synchronous EPSPs required to produce 0.5 extra spike on average (in our terms, this is approximately $p = (\theta - \mu)/w$). Indeed, each asynchronous spike produces a postsynaptic spike with probability $P(w)$, and therefore $0.5/P(w)$ asynchronous spikes produce on average 0.5 postsynaptic spike. Thus the coincidence advantage is $0.5/(pP(w)) = P(pw)/(pP(w))$ (colored area divided by blue area in Figure 8.5b), for this particular value of p . This definition is related to the coincidence sensitivity S_p for p spikes (Figure 8.8c), which is $S_p = P(pw) - pP(w)$, except our definition is a difference while the coincidence advantage is a ratio. As we previously explained, it turned out that theoretical predictions worked better with a difference than with a ratio, because the errors in the estimation of $P(2w)$ and $2P(w)$ appear to approximately cancel (Figure 8.5c).

In a recent theoretical study, it was found that a precise arrangement of excitation and inhibition could result in partial cancellation of correlations in a network, that is, pairwise correlations scale as $1/N$ as the network size increases (Renart *et al.* 2010). In the light of our results, it should be stressed that this does not mean that correlations become negligible, in the sense that correlations of order $1/N$ still modulate the output rate (correlations should be small compared to $1/N$, e.g. $1/N^2$, to be negligible). Indeed, the linear decrease in correlation is compensated by a linear increase in the number of synaptic inputs. From this point of view, describing the resulting network state as “asynchronous” may be misleading.

8.4.2 Fluctuation-driven vs. mean-driven

The main condition for neurons to be sensitive to coincidences is that the average input current is subthreshold, that is, that neurons are in a “fluctuation-

driven” regime, as opposed to the “mean-driven” regime, where neurons fire regularly at a rate determined mainly by the mean current. This happens in particular when excitation balances inhibition on average, which occurs *in vivo* in the high-conductance regime induced by intense synaptic activity (Destexhe *et al.* 2003). Another signature of fluctuation-driven regimes is the temporal irregularity of spike trains. Recently, it was found that neurons in sensory cortices fire irregularly, while neurons in the motor cortex fire more regularly, but at a variable rate (Shinomoto *et al.* 2009). This would suggest that neurons in the sensory but not in the motor cortex are sensitive to coincidences. However, spike train regularity may also indicate strong oscillatory activity rather than a mean-driven regime, and therefore we cannot draw a firm conclusion from this observation. *In vivo* intracellular recordings in many areas (Figure 8.8), including the primary motor cortex (Brecht *et al.* 2004), all indicate that the membrane potential distribution decreases toward spike threshold, which supports the notion that neurons are generally in a fluctuation-driven regime.

8.4.3 Spike-timing vs. rate in noisy neurons

Our results support the view that synchrony plays an important role in neural computation. A central point in the debate between spike-timing and rate-based theories of neural computation is whether background activity should be treated as “noise” or “signal” (Stein *et al.* 2005, London *et al.* 2010) - that is, inter-trial variability could reflect differences in network state rather than intrinsic noise. While our approach is agnostic about this point, our results show that, even if background activity reflects intrinsic or irreducible noise (e.g. chaos (London *et al.* 2010)), neurons are still extremely sensitive to the relative spike timing of their inputs. In other words, the presence of high voltage fluctuations implies that computation and coding are stochastic, but not that they are based on rate only. On the contrary, the fact that even very tiny correlations (of order $1/N$) have tremendous postsynaptic impact suggests that neural computation is generally not satisfactorily described in terms of rates - whether synchrony is functionally useful or not.

Acknowledgements

This work was supported by the European Research Council (ERC StG 240132) and by the Swedish Research Council (grant no. 80326601).

Compensation d'électrode sans calibration

Résumé

Dans un enregistrement électrophysiologique en courant imposé (current clamp), le potentiel mesuré inclut à la fois la réponse de la membrane et celle de l'électrode. La réponse de l'électrode est généralement supprimée à l'aide de la technique du bridge balance, où la réponse d'une résistance idéale représentant l'électrode est soustraite de l'enregistrement. Cependant, l'électrode n'étant pas une résistance idéale, cette procédure produit des transients capacitifs en réponse à des courants rapides ou discontinus. Des méthodes plus sophistiquées existent, mais elles nécessitent toutes une phase de calibration pour estimer les propriétés de l'électrode. Si ces propriétés changent après la calibration, les mesures sont corrompues. Nous proposons une méthode de compensation qui ne nécessite pas de calibration. Les enregistrements sont compensés après les mesures en adaptant un modèle du neurone et de l'électrode à la trace, et en soustrayant la réponse prédite de l'électrode. Le critère d'erreur est choisi pour éviter la distortion des traces compensées par les potentiels d'action. La technique permet de suivre les propriétés de l'électrode au cours du temps, et peut être généralisée à des modèles arbitraires de l'électrode et du neurone. Nous testons la méthode à l'aide de modèles biophysiques et d'enregistrements en patch clamp de neurones corticaux et du tronc cérébral¹.

1. Ce travail est actuellement en révision dans la revue *Journal of Neurophysiology* (Rossant et al. 2012).

Sommaire

9.1	Introduction	233
9.2	Methods	235
9.2.1	Experimental preparation and recordings	235
9.2.2	Electrode compensation	235
9.2.3	Currents	236
9.2.4	Biophysical model	236
9.3	Results	237
9.3.1	Principle	237
9.3.2	Validation with a biophysical model	238
9.3.3	Compensation of cortical recordings	238
9.3.4	Quality and stability of electrode compensation	239
9.3.5	Application : spike threshold in vitro	240
9.4	Discussion	241

A calibration-free electrode compensation method

Cyrille Rossant, Bertrand Fontaine, Anna K. Magnusson and Romain Brette

Abstract

In a single-electrode current clamp recording, the measured potential includes both the response of the membrane and that of the measuring electrode. The electrode response is traditionally removed using bridge balance, where the response of an ideal resistor representing the electrode is subtracted from the measurement. Because the electrode is not an ideal resistor, this procedure produces capacitive transients in response to fast or discontinuous currents. More sophisticated methods exist, but they all require a preliminary calibration phase, to estimate the properties of the electrode. If these properties change after calibration, the measurements are corrupted. We propose a compensation method that does not require preliminary calibration. Measurements are compensated offline, by fitting a model of the neuron and electrode to the trace and subtracting the predicted electrode response. The error criterion is designed to avoid the distortion of compensated traces by spikes. The technique allows electrode properties to be tracked over time, and can be extended to arbitrary models of electrode and neuron. We demonstrate the method using biophysical models and whole cell recordings in cortical and brainstem neurons.

9.1 Introduction

Intracellular recordings in slices have been used for decades to probe the electrical properties of neurons. These recordings are done using either sharp microelectrodes or patch electrodes in the whole cell configuration. In both cases, when a single electrode is used to pass the current and to measure the potential, the measurement is biased by the electrode. As a first approximation, the electrode can be modeled as a resistor (resistance R_e). Thus the measurement is the sum of the membrane potential and of the voltage across the electrode, which, by Ohm's law, is $R_e \cdot I$ for a constant injected current I (in the current-clamp configuration). Therefore, the distortion due to the electrode can be significant when the electrode resistance is high compared to the membrane resistance. Sharp microelectrodes have a thin tip and therefore a high resistance (Purves 1981). The resistance of patch electrodes is usually lower, since the tip is wider, but it may be high in some situations, for example in vivo (Anderson *et al.* 2000, Wehr *et al.* 2003) or in dendrites (Davie *et al.* 2006, Angelo *et al.* 2007) and axons (Shu *et al.* 2007). Perforated patch clamp recordings, in which the membrane is perforated by antibiotics in the electrode solution to avoid cell dialysis, also have high access resistance. Low resistance electrodes are also an issue in cells with low membrane resistance. Finally, in very long patch recordings with low resistance electrodes, the electrode often clogs up with time, which increases the resistance.

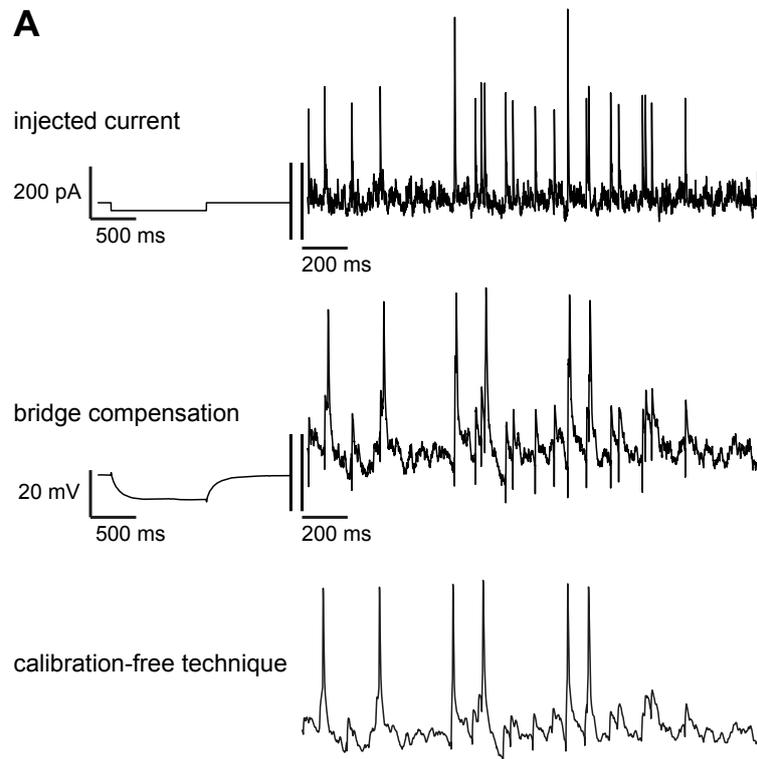


Figure 9.1 – Bridge and dynamic electrode compensation methods illustrated on a patch clamp recording in a pyramidal neuron from mouse auditory cortex. Top : injected current, starting with a current step for calibrating the bridge compensation method (left), and followed by a fluctuating current with fast transients (current B, right). Middle : bridge compensated membrane potential. Bottom : compensated trace using our technique.

Thus it is often necessary to compensate for the electrode bias in single electrode recordings. The standard compensation technique is bridge balance, and is generally done directly on the electrophysiological amplifier. It consists in subtracting $R_e \cdot I$ from the uncompensated recording, where R_e is the estimated electrode resistance (usually manually adjusted using the response to current pulses). There are two issues with this method. First, even if R_e can be accurately estimated, the electrode is not a pure resistor : it has a non-zero response time, due to capacitive components. This produces artifacts in the compensated trace, as shown in Figure 9.1. When a current pulse is injected (top left), the bridge model over-compensates the trace at the onset of the pulse, resulting in capacitive transients of amplitude $R_e \cdot I$ (Figure 9.1, middle left). These transients become an issue when fast time-varying currents are injected, such as simulated synaptic inputs (Figure 9.1, top right). In this case, capacitive transients distort the compensated trace, which may even make the detection of action potentials difficult (Figure 9.1, middle right). The second issue is that the capacitive component of the electrode can make the estimation of R_e difficult, given that R_e cannot be estimated in the bath (it changes after impalement).

A recent technique solves this problem by calibrating a model of the electrode using white noise current (Brette *et al.* 2008). However, as with other methods,

the recordings may be corrupted if electrode properties change after calibration. To address this issue, we propose a model-based method to compensate current clamp recordings, which does not require preliminary calibration. Instead, the electrode model is fitted offline, using the recorded responses to the injected currents, with a special error criterion to deal with neuron nonlinearities and spikes. An example of compensated trace is shown in Figure 9.1 (bottom). The technique is demonstrated with biophysical neuron models and current clamp recordings of cortical and brainstem neurons.

9.2 Methods

9.2.1 Experimental preparation and recordings

We recorded from pyramidal cells in slices of the primary auditory cortex of mice (aged P9-15), at room temperature ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), as detailed in (Rossant *et al.* 2011c). In addition, we recorded from the ventral cochlear nucleus in mice brainstem slices (aged P10). The principal cells of the cochlear nucleus were identified based on their voltage responses to de- and hyperpolarizing current pulses (Fujino et Oertel 2001). Whole-cell current-clamp recordings were done with a Multiclamp 700B amplifier (Axon Instruments, Foster City, CA, U.S.A) using borosilicate glass microelectrodes with a final tip resistance of 5 – 10 M Ω . The signals were filtered with a low-pass 4-pole Bessel filter at 10 kHz, sampled at 20 kHz and digitized using a Digidata 1422A interface (Axon Instruments, Foster City, CA, U.S.A).

9.2.2 Electrode compensation

We consider a linear model of the neuron and electrode. Each element is modeled as a resistor + capacitor circuit (see Figure 9.2A). The equations are :

$$\begin{aligned}\tau_m \frac{dV_{neuron}(t)}{dt} &= V_r - V_{neuron}(t) + RI_{inj}(t) \\ \tau_e \frac{dV_{model}(t)}{dt} &= R_e(I(t) - I_{inj}(t)) \\ I_{inj} &= (V_{model} - V_{neuron})/R_e \\ U_e &= V_{model} - V_{neuron}\end{aligned}$$

where V_{neuron} is the membrane potential of the neuron, U_e is the voltage across the electrode, τ_m and τ_e are the membrane and electrode time constants, R and R_e are the membrane and electrode resistance, and V_r is resting potential. The 5 parameters are adjusted to minimize the L^p error between the model prediction V_{model} and the raw (uncompensated) measured trace V_{raw} :

$$e_p = \left(\int |V_{model}(t) - V_{raw}(t)|^p \right)^{1/p}$$

where p is a parameter ($p = 0.5$ is a good choice). After optimization, the compensated membrane potential of the cell is $V_{raw} - U_e$.

To perform the optimization, we use the downhill simplex algorithm (implemented as function *fmin* in the Scipy numerical library for Python). Since the equations are linear, the model prediction is computed by applying a two-dimensional linear filter to the injected current (see Appendix). Although we used the simple model above in this paper, it may be replaced by more complex models by simply specifying the model equations in our tool. The corresponding linear filter is automatically calculated from the differential equations of the model (see Appendix). For the case when the equations are not linear, we also implemented a more complex method using a generic model fitting toolbox (Rossant *et al.* 2011b), based on the Brian simulator (Goodman et Brette 2009) for the model simulation, and on the parallel computing library Playdoh (Rossant *et al.* 2011a) for the optimization.

The electrode compensation software is freely available as part of the Brian simulator (<http://briansimulator.org>).

9.2.3 Currents

We injected three different types of time-varying currents.

Filtered noise

This is a low-pass filtered noise (Ornstein-Uhlenbeck process) with 10 ms time constant.

Current A

This corresponds to current A in (Rossant *et al.* 2011c). It is a sum of a background noise and exponentially decaying post-synaptic currents (PSCs). The background noise is an Ornstein-Uhlenbeck process (i.e., low-pass filtered white noise) with time constant $\tau_N = 10$ ms. The PSCs occur every 100 ms with random size : $PSC(t) = \alpha w e^{-t/\tau_s}$, where $\tau_s = 3$ ms, $\alpha = 665$ pA is a scaling factor, and w is a random number between 0.04 and 1.

Current B

This corresponds to current B in (Rossant *et al.* 2011c). It is a sum of random excitatory and inhibitory PSCs (with time constants $\tau_e = 3$ ms and $\tau_i = 10$ ms, respectively) with Poisson statistics, in which “synchrony events” are included. These events occur randomly with rate λ_c , and for each event we pick p excitatory synapses at random and make them simultaneously fire.

9.2.4 Biophysical model

In Figure 9.3, we tested the compensation method in a model consisting of a neuron and an electrode. The electrode is modeled as a resistor + capacitor circuit. The neuron model is a biophysical single-compartment model of a type

1-c neuron of the ventral cochlear nucleus, as described in (Rothman et Manis 2003).

We used three sets of currents. Set 1 is a filtered noise, which makes the neuron fire at 1 – 5 Hz. Set 2 is current B with $p = 15$ and $\lambda_c = 5$ Hz, which makes the neuron fire at 5 – 7 Hz. Set 3 is the same as set 2, but scaled to make the neuron fire at 15 – 20 Hz.

9.3 Results

9.3.1 Principle

The principle is illustrated in Figure 9.2A. A time-varying current is injected into the neuron and the raw (uncompensated) response (neuron + electrode) is recorded. We try to predict this response with a model including both the neuron and electrode. We used a simple linear model for both elements (resistor + capacitor), but it could be replaced by any parametric model. We calculate the prediction error, and we adjust the model parameters so as to reduce the error. The process is iterated until the error is minimized. When the model trace is optimally fitted to the raw recorded trace, we subtract the predicted electrode voltage from the raw trace to obtain the compensated trace.

Figure 9.2B shows an example of successful compensation. The optimized model trace (left, solid) tracks the measured trace (gray), but not with perfect accuracy. In particular, the action potential is not predicted by the model, which was expected since the model is linear. This is not a problem since we are only interested in correctly predicting the electrode response, which is assumed to be linear, in order to subtract it from the raw trace. Therefore it is not important to predict neuronal nonlinearities, as long as they do not interfere with the estimation of the electrode response. Figure 9.2B (right) shows the compensated trace, which is the raw trace minus the electrode part of the model response.

However, neuronal nonlinearities, for example action potentials, may interfere with the estimation of the electrode model, as is illustrated in Figure 9.2C. Here the neuron fired at a higher rate. The model parameters are adjusted to minimize the mean squared error between the model trace and the raw trace (left). To account for spikes, the linear model overestimates the electrode response (left, inset). As a result, the compensated trace is heavily distorted (right traces). The distribution of the difference between raw trace and model trace ($V_{raw} - V_{model}$) is shown on the right. The mean is zero, by construction, because the model minimizes the mean squared error. But the histogram peaks at a negative value, which means that most of the time, the model overestimates the raw trace. This is balanced by a long positive tail due to the spikes.

To solve this problem, we replace the mean square error by a different criterion which reduces the influence of this long tail, that is, of “outliers”. Instead of minimizing the mean of $(V_{raw} - V_{model})^2$, we minimize the mean of $|V_{raw} - V_{model}|^p$, where $p < 2$. This is called the L^p error criterion. In this way, the error is compressed so that large deviations (action potentials) contribute less to the total

error. The result is shown in Figure 9.2D with $p = 0.5$. The compensated trace is now much less distorted and the distribution of differences between model and raw traces peaks near zero.

9.3.2 Validation with a biophysical model

We first test the method using a biophysical neuron model, together with a resistor-capacitor model of the electrode (Figure 9.3). To evaluate our method in a challenging situation, we used a highly nonlinear single-compartment model of cochlear nucleus neurons (Rothman et Manis 2003), which includes several types of potassium channels. This biophysical model is used to generate the raw traces, but not to compensate them. That is, we still fit a simple linear model to the raw traces. The electrode time constant was $\tau_e = 0.1$ ms, compared to a membrane time constant of about 5 ms.

We injected fluctuating currents (see Methods) into the electrode (Figure 9.3A, top), consisting of a mixture of background filtered noise and large random post-synaptic currents (PSCs). Here the neuron and electrode resistances were comparable (about 500 M Ω), and therefore the uncompensated recording was highly corrupted by the electrode (middle, gray). The solid trace shows the fit of the linear model to the raw trace (with $p = 0.5$). Once the electrode part of the linear model is subtracted, the compensated trace is hardly distinguishable of the true membrane potential of the biophysical neuron model (bottom).

We varied the electrode resistance R_e between 50 and 500 M Ω , and tested the compensation technique with three different types of currents, to vary the output firing rate of the neuron (between 1 and 20 Hz). In all cases, the electrode resistance was very well estimated by the method (Figure 9.3B). We then tested the influence of the error criterion (Figure 9.3C). Using the mean squared error ($p = 2$) clearly gave inferior results, even when the cell spiked at low rate. This is presumably because the neuron was highly nonlinear, which perturbed the estimation of the electrode. Best results were obtained with $p = 0.5$.

9.3.3 Compensation of cortical recordings

We then injected fluctuating currents with large transients into cortical neurons in vitro (pyramidal cells of the mouse auditory cortex), using high resistance patch electrodes. Because of these transients, raw traces were noisy and spikes could not be clearly distinguished (Figure 9.4A, top). After compensation, traces were smoother and spikes stood out very clearly (bottom).

One advantage of this technique is that electrode properties can be tracked over the time course of the recording. In Figure 9.4B, we show the evolution of the neuron and electrode resistance, as estimated by the model, during 10 minutes of recording (fluctuating current was injected). The recording was divided in slices of one second, and each slice was independently compensated (by running the model optimization on every slice). First, we observe some variability in the neuron resistance, but little variability in the estimated electrode resistance (at least for

the first 5 minutes). This is a sign of a good electrode compensation, because electrode properties should be stable on a short time scale, while the properties of the neuron should change during stimulation, as ionic channels open and close.

Second, in the middle of the recording, we observe that the electrode resistance slowly increases. This is unlikely to be an artifact of our compensation technique, because the neuron resistance remains stable and the estimated electrode resistance is also stable on shorter time scales. It could be for example because the electrode moved. This is an example where this technique is especially useful, because the recordings can still be compensated even though electrode properties change, as illustrated in Figure 9.4C. On the left, a compensated trace (solid) is shown superimposed on the raw trace (gray), at the beginning of the recording (1). The same is shown on the right at the end of the recording (2), with updated electrode parameters. The raw trace is now further away from the compensated trace, because the electrode resistance has increased. If the electrode parameters are not updated, that is, we use the electrode properties obtained at the beginning of the recording to compensate the end of the recording, then the compensated trace is significantly different (bottom right) : in particular, what looked like a post-synaptic potential preceding the spike now looks like a “spikelet”, which is presumably a residual electrode response to an injected post-synaptic current.

9.3.4 Quality and stability of electrode compensation

The temporal stability of the estimated electrode resistance may also be used as a quality check of the compensation. To check this point, we simulated the response of a biophysical neuron model with an electrode (same as in Figure 9.3) to a filtered noisy current. We then estimated the electrode and neuron resistances in each 1 s slice of a 1 minute recording (Figure 9.5A). The results are very similar to Figure 9.4B : the neuron resistance is quite variable while the electrode resistance is very stable. The estimation of R_e varied by about 10% (standard deviation/mean - two outliers ($R_e > 400 \text{ M}\Omega$) were removed), while the true value was within 5% of the mean (200 M Ω vs. 192 M Ω).

In a single-electrode recording, it is difficult to do an independent check of the quality of electrode compensation. Nevertheless, we suggest a simple test based on action potential shape. The shape of action potentials can vary (slightly) over time in a single cell, in particular the spike threshold and peak value (Platkiewicz et Brette 2010). However, these changes tend to be coordinated, for example spikes with a low onset tend to have a higher peak. Figure 9.5B (top left) shows an example of this phenomenon in a neuron of the prefrontal cortex in vivo (Léger *et al.* 2005). This may be explained by sodium inactivation (Platkiewicz et Brette 2011) : at lower membrane potentials, sodium channels are less inactivated, and therefore more sodium current enters the cell, which produces higher spikes. It is useful to represent spikes in a phase space, where the derivative of the membrane potential V_m (dV_m/dt) is plotted against V_m (Figure 9.5B, top right). In this representation, spikes form concentric trajectories that do not cross each other.

We found the same phenomenon in compensated traces of our in vitro recor-

dings (Figure 9.5B, middle). How would the traces look like in phase space if the electrode resistance were misestimated? It should result in random shifts of the membrane potential (essentially proportional to the current injected at spike time) and therefore in random shifts of the spike trajectories in phase space along the horizontal direction. This horizontal jitter should make some trajectories intersect. This is indeed what happens in Figure 9.5B (bottom), where we compensated the recording with an electrode resistance mistuned by 25%. Therefore, in this case, we may be relatively confident that R_e was estimated with at least 25% accuracy.

9.3.5 Application : spike threshold in vitro

We finish with an application of this technique to the measurement of the spike threshold (more precisely, spike onset) in response to fluctuating currents in neurons of the cochlear nucleus. In vivo, the spike threshold in many areas shows significant variability. It is negatively correlated with preceding depolarization slope (Azouz et Gray 2003, Wilent et Contreras 2005b) and with the preceding interspike interval (Henze et Buzsáki 2001) (see (Platkiewicz et Brette 2010) for a more exhaustive overview). These properties have also been seen in cortical neurons in vitro in response to fluctuating conductances, using the dynamic clamp technique (de Polavieja *et al.* 2005). In Figure 9.6 we show similar results in a stellate cell of the cochlear nucleus, using current clamp injection of a fluctuating current (filtered noise with time constant 2 ms). This corresponds to the type of cell modeled in Figure 9.3. One difficulty is that these cells tend to have short membrane time constants (about 5 ms in this cell), and therefore separating the electrode from the neuron response is more challenging.

Figure 9.6A shows the compensated recording. Spike onsets (black dots) were measured according to a criterion on the first derivative of the membrane potential ($dV/dt = 1V/s$). In this recording, the spike threshold distribution spanned a range of about 12 mV, with standard deviation $s = 2.1$ mV, which is comparable to in vivo measurements in the cortex (Azouz et Gray 2003, Wilent et Contreras 2005b) and in the inferior colliculus, another subcortical auditory structure (Peña et Konishi 2002). This variability appeared higher in the uncompensated recording ($s = 2.9$ mV), but also when bridge balance was used ($s = 2.6$ mV), using the resistance value obtained by our method ($R_e = 45$ M Ω). In addition, in both the uncompensated recording and the bridge compensated trace, there was a small inverse correlation between spike threshold and preceding depolarization slope (Figure 9.6B,C; slope of the linear regression : -0.27 ms and -0.34 ms). This correlation was stronger when our compensation method was used (Figure 9.6D; slope -0.62 ms). Thus, with our compensation method, the inverse correlation was stronger while the variability in spike threshold was smaller, which suggests that this stronger correlation is indeed the result of a more accurate estimation of spike threshold.

9.4 Discussion

We have proposed a new method to correct the electrode bias in single-electrode current-clamp recordings. As with active electrode compensation (AEC) (Brette *et al.* 2008), the principle is to fit a model of the measurements, that includes both the electrode and the neuron, and to subtract the predicted electrode voltage. The main difference is that it does not require any preliminary calibration, and it still works when electrode properties change during the course of the recording (on a slow timescale). In addition, thanks to a special error criterion, the estimation procedure is not very degraded by action potentials and other nonlinearities.

There are limitations, many of which are shared by other compensation methods. First, the electrode must be linear. This is a critical point, discussed in (Brette *et al.* 2008), and it may not always be satisfied. Unfortunately, no compensation method can solve this issue, because when the electrode is nonlinear, the injected current is also distorted (Purves 1981). However, with our technique, we can track the temporal changes in electrode properties and possibly detect electrode nonlinearities (which would mean that electrode properties vary with the mean injected current). In fact, it is possible in principle to incorporate nonlinearities in the electrode model, but this would require to have a precise model, which is not available at this time. Second, the technique only corrects the measured potential, but not the injected current, which is still filtered by the electrode. Therefore, it is still useful to use the capacitance neutralization circuit on the amplifier, so as to minimize the electrode time constant (this is a feedback circuit, which corrects the current rather than the potential). This issue is also present in double-electrode recordings. Third, although in principle the electrode and neuron timescales do not need to be well separated, in practice it may be difficult to distinguish between neuron and electrode components that are on a similar timescale (for example fast dendritic components and electrode response). This is another reason to use capacitance neutralization on the amplifier.

Another, more specific, issue is the choice of the neuron and electrode models. In the experiments shown in this paper, a simple RC circuit for each element (neuron and electrode) seemed sufficient to correct the recordings. We should note that the capacitance neutralization circuit was used in these recordings (although not fully), and therefore the residual capacitance was compensated (which could be distributed along the wall of the electrode). However, it might not be sufficient in other cases. It is not a problem in itself, since it is straightforward to change the model to be optimized (in our software tool, this only means entering different equations for the model). For example, one could consider a more complex electrode model, with two resistors and two capacitors. These more complex models could be used when the quality of the fit is poor, or when there is a large temporal variability in estimated electrode properties.

This technique may be extended in several ways. First, although we only applied it to current-clamp recordings, it could be used in the dynamic clamp (Prinz *et al.* 2004) or even voltage clamp mode (implemented e.g. as a dynamic clamp

with high gain). However, since in these modes the current depends in real time on the estimated membrane potential, the electrode compensation cannot be done offline and therefore requires preliminary calibration. One possible advantage over other techniques such as AEC is that it is more robust to neuronal nonlinearities (e.g. action potentials). This property may also make it more appropriate for in vivo recordings. Finally, we suggest that this technique could be used to fit neuron models to intracellular recordings (Jolivet *et al.* 2008a, Gerstner et Naud 2009, Rossant *et al.* 2011b). The current strategy is in two stages : first compensate the recordings (e.g. with bridge balance), then fit a neuron model to the compensated trace. Instead, we suggest that a better strategy is to directly fit a model of the full experimental setup, including the neuron and the electrode, to the uncompensated recordings.

Acknowledgments

We thank Jean-François Léger for providing us with an in vivo intracellular recording of a prefrontal cortical neuron. This work was supported by the European Research Council (ERC StG 240132) and by the Swedish Research Council (grant no. 80326601).

Appendix

Model simulation with a linear filter

When the model of the neuron and the electrode is linear, it can be efficiently simulated using a linear filter. More specifically, let us write the model equations as :

$$\frac{dY}{dt}(t) = M(Y(t) - B) + X(t)$$

where Y is a d -dimensional vector, M a $d \times d$ matrix, B is a d -dimensional vector, and $X(t) = {}^t(x(t), 0, \dots, 0)$, where $x(t)$ is the fluctuating input current. In general, the linear model can be written under this form as soon as the matrix M is invertible. Assuming that the input current is sampled at frequency $f = 1/dt$, we can numerically solve this equation by simulating the following discrete-time linear system :

$$Y_{n+1} = AY_n + X_n$$

where $A = \exp(M \times dt)$ and we applied the following change of variables : $Y \leftarrow Y - B$. This system can be solved using a linear filter :

$$y_n = \sum_{k=0}^d b_k x_{n-k} - \sum_{k=1}^d a_k y_{n-k}$$

where $y_n = Y_n[i]$ and $x_n = x(n \times dt)dt$, and i is the index of the variable to be simulated (typically, neuron and electrode potential). The values a_k can be

obtained by computing the characteristic polynomial of the matrix A :

$$P_A(X) = \det(X \times Id - A) = \sum_{k=0}^d a_k X^{d-k}.$$

The values b_k are obtained with $b_k = T_k[i, 0]$, where :

$$T_k = \sum_{l=0}^k a_{k-l} A^l.$$

We give an outline of the proof here. We start from the Cayley-Hamilton theorem, which states that $P_A(A) = 0$. We multiply this equation by Y_{n-d} :

$$\sum_{k=0}^d a_{d-k} A^k Y_{n-d} = 0.$$

We then calculate $A^k Y_{n-d}$ by induction :

$$A^k Y_{n-d} = Y_{n-d+k} - \sum_{p=1}^k A^{k-p} X_{n-d+p}$$

and we substitute it in the equation above, which gives :

$$0 = \sum_{k=0}^d a_{d-k} Y_{n-d+k} - \sum_{k=0}^d a_{d-k} \sum_{p=1}^k A^{k-p} X_{n-d+p}.$$

We then obtain the desired result by looking at coordinate i .

Using this technique, electrode compensation is very fast (close to real time with sampling rate 10 kHz), even though we implemented it in Python, an interpreted language.

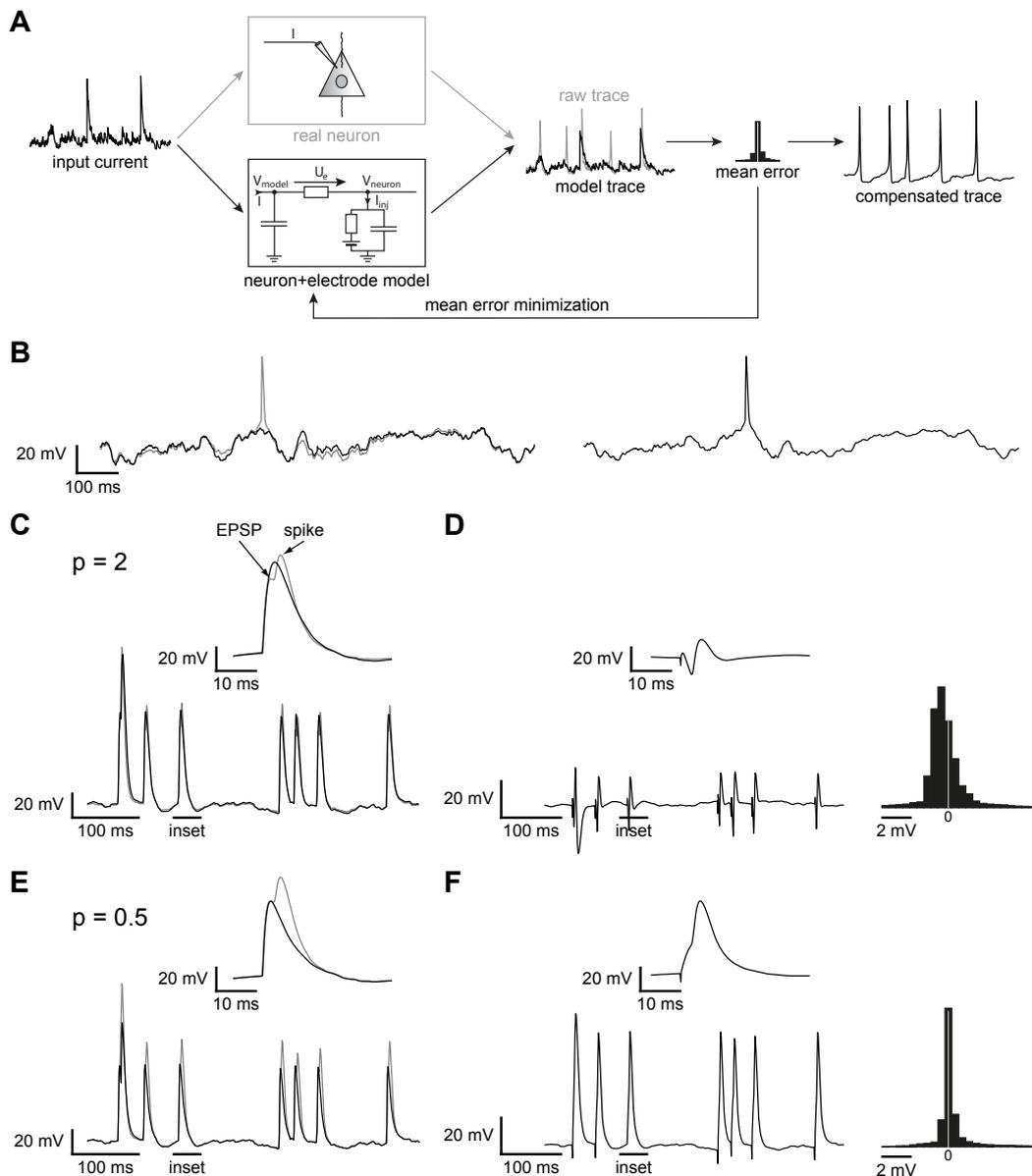


Figure 9.2 – The dynamic electrode compensation technique. **A.** Overview of the technique. An input current is injected into a real neuron during a current clamp *in vitro* recording (top). The raw trace recorded by the electrode (gray) includes the responses of both the neuron and the electrode. Simultaneously, the current is injected into a linear (non-spiking) model of the neuron and electrode (bottom). The model parameters are adjusted by an optimization procedure so as to minimize the L^p error (see text) between the model trace (black) and the raw trace (gray). The model is then used to predict the electrode response and subtract it from the raw trace, yielding the compensated trace. **B.** Compensation example. Left : raw trace (gray, filtered noise current) and full model trace (black). Right : compensated trace. **C.** Compensation of large EPSPs and action potentials using the mean squared error ($p = 2$). Left : raw (gray) and model (black) traces on a current with fast and large EPSCs (current B). The inset shows a zoom on an EPSP followed by an action potential : the model overestimates the EPSP because of the spike. **D.** The compensated trace, showing distorted EPSPs and action potentials. The histogram of the differences between raw trace and optimized model trace (right) peaks below 0 mV because of the long positive tail due to action potentials. **E, F.** Same as **C, D** but with $p = 0.5$. This error criterion gives less weight to outliers such as action potentials, leading to a better estimation of the membrane potential.

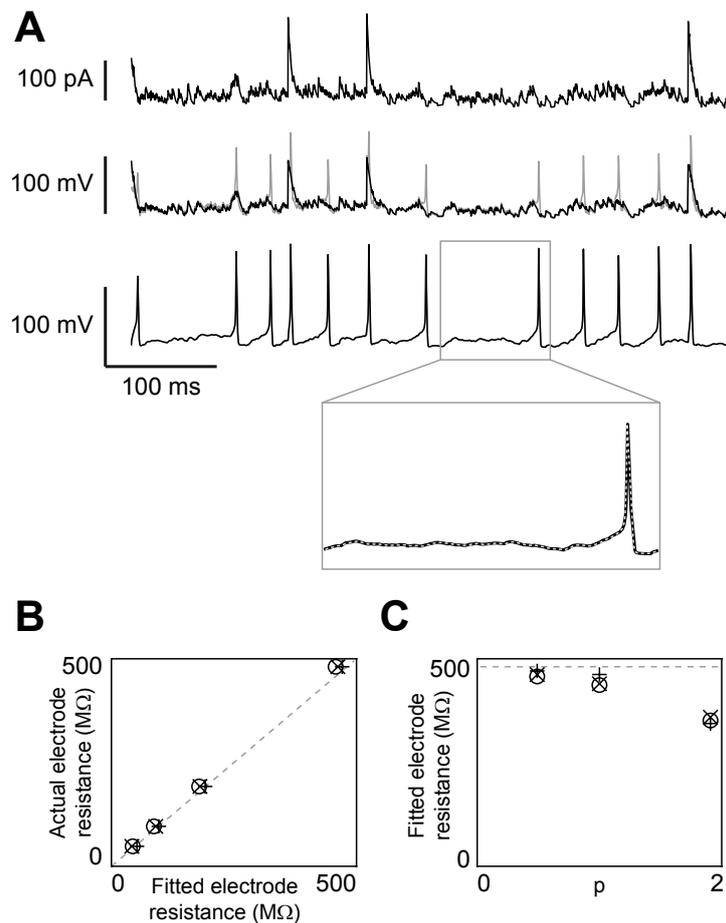


Figure 9.3 – Test of the electrode compensation method in a biophysical model of a cochlear nucleus neuron (Rothman et Manis 2003) (resistance $\sim 500\text{ M}\Omega$, time constant $\sim 5\text{ ms}$), with a non-ideal electrode (resistance $R_e = 50 - 500\text{ M}\Omega$, time constant $\tau_e = 0.1\text{ ms}$). **A.** Top : a 1 s fluctuating current with large and fast transients (set 3) is injected into the biophysical model ($R_e = 500\text{ M}\Omega$). Middle : raw (gray) and fitted model (black) traces using our compensation technique ($p = 0.5$). The fitting procedure finds $R_e = 480\text{ M}\Omega$ and $\tau_e = 0.1\text{ ms}$. Bottom : compensated trace (black) and biophysical neuron model trace (dashed gray), showing a perfect fit (inset). **B.** Scatter plot of the model and fitted electrode resistance values, using three different 1 s currents (\circ : set 1, $+$: set 2, \times : set 3, see Methods) and four different electrode resistance values ($R_e = 50\text{ M}\Omega, 100\text{ M}\Omega, 200\text{ M}\Omega, 500\text{ M}\Omega$). **C.** Electrode resistance values found by the compensation technique when the actual resistance is $R_e = 500\text{ M}\Omega$, for the three currents, as a function of p ($p = 0.5, 1, 2$).

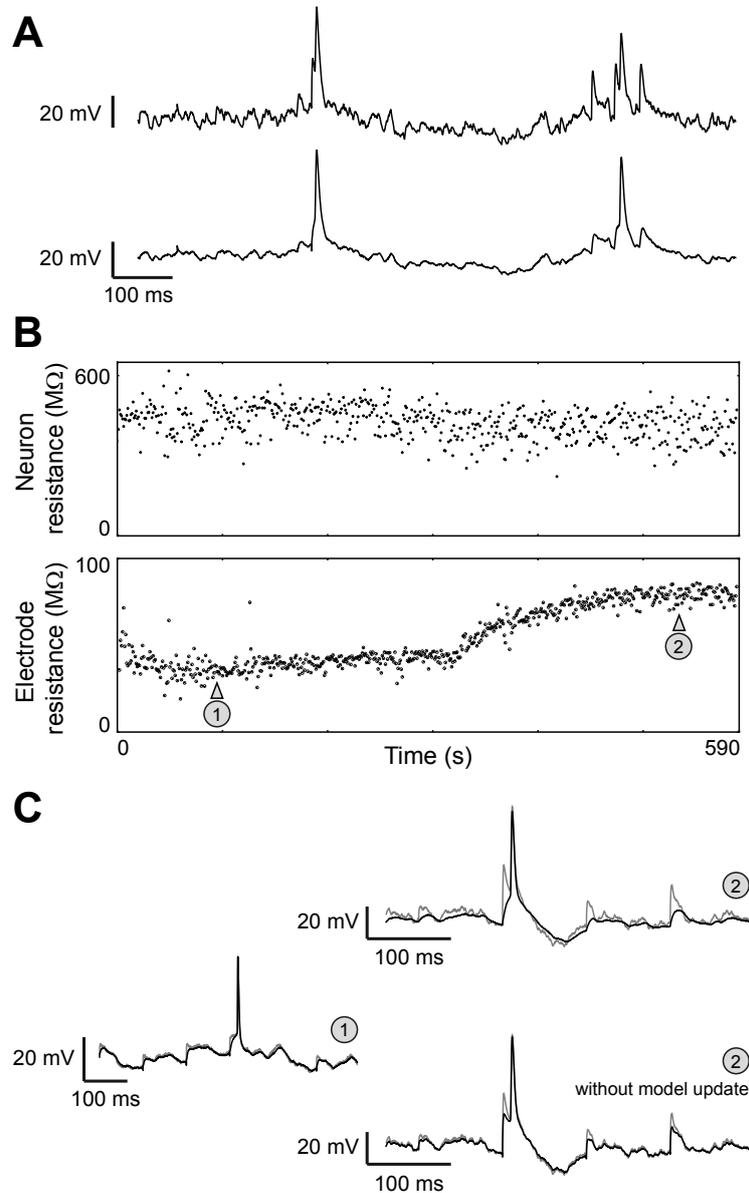


Figure 9.4 – Test of the compensation method on real data. **A.** A fluctuating current (current B) is injected into a neuron of the mouse auditory cortex during a patch clamp experiment. Top : raw recorded trace. Bottom : compensated trace. **B.** A 590s long fluctuating current (current A, mean 10 pA, standard deviation 30 pA) is injected into a neuron. The trace is divided in 1 s windows, and the fitting procedure is applied independently on each window. Top : estimated neuron resistance as a function of time. Bottom : estimated electrode resistance as a function of time. Recordings at times 1 and 2 are shown in **C.** **C.** Raw (gray) and compensated (black) traces at times 1 (left, $R_e = 33 \text{ M}\Omega$) and 2 (top right, $R_e = 81 \text{ M}\Omega$). Bottom right : same as above but using the electrode resistance obtained at time 1 ($R_e = 33 \text{ M}\Omega$).

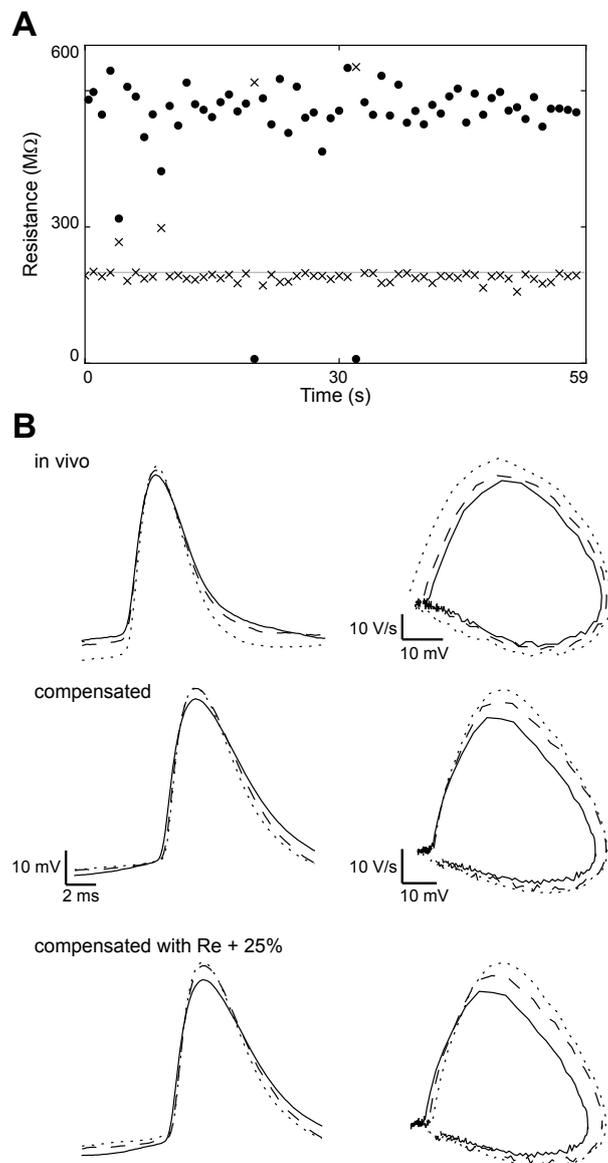


Figure 9.5 – Quality and stability of electrode compensation. **A.** Estimated neuron (\circ) and electrode (\times) resistance (line : actual electrode resistance of the model) as a function of time, on a simulated recording with an injected noisy current (filtered noise) (same model as in Figure 9.3, $R_e = 200 M\Omega$). The mean firing rate was ~ 8 Hz. **B.** Action potential shapes. Top : spikes recorded in vivo in a neuron of the prefrontal cortex (Léger *et al.* 2005). On the right, the same spikes are shown in the phase plane ($V, dV/dt$) (see Methods). Middle : compensated spikes of a cortical neuron in response to a fluctuating current. Bottom : same as above but when the estimated electrode resistance is increased by 25%.

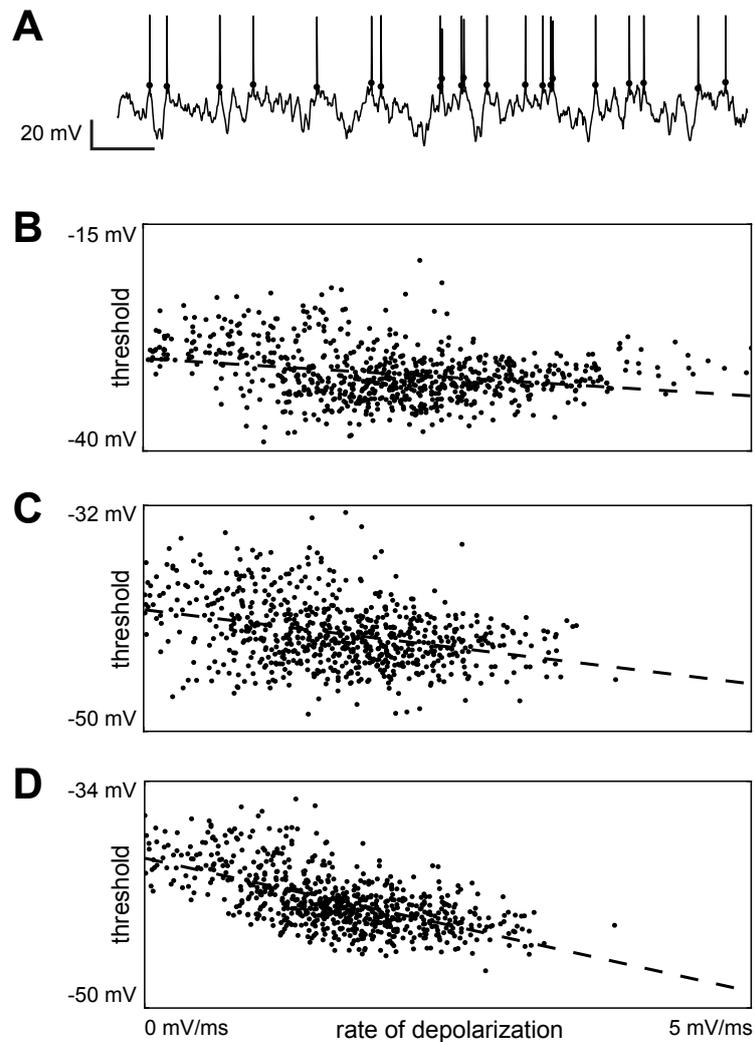


Figure 9.6 – Spike threshold measurements in a stellate cell of the cochlear nucleus. **A.** Compensated voltage trace of a stellate cell in response to an injected fluctuating current. Spike thresholds are measured as the membrane potential when the first derivative exceeds 1 V/s (dots). **B.** Spike threshold as a function of depolarization rate in the 10 ms preceding each spike, when the trace is not compensated (dashed line : linear regression). **C.** Same relationship in the bridge compensated trace. **D.** Same relationship in the trace compensated with our method.

Discussion

Discussion

Nos travaux se sont focalisés sur l'analyse des neurones individuels, qu'il s'agisse de modèles ou de cellules biologiques, avec comme objectif de mieux comprendre le mode de computation, notamment la détection de coïncidences, et l'importance de la temporalité des potentiels d'action. Dans cette discussion, nous résumons et mettons en perspective nos travaux avec les études précédemment réalisées sur les corrélations et leur rôle computationnel.

Adaptation de modèles impulsionnels à des données

D'abord, nous nous sommes intéressés à la manière de capturer par un modèle impulsionnel la réponse impulsienne d'un neurone à un courant injecté dans le soma. Nous avons développé une méthode générique permettant d'adapter un modèle arbitraire à des données électrophysiologiques (Rossant *et al.* 2010 2011b), avec notamment une implémentation sur architectures parallèles (plusieurs CPUs, plusieurs ordinateurs, GPU) (Rossant *et al.* 2011a). Nous avons alors montré que le modèle intègre-et-tire à fuite, augmenté d'un mécanisme d'adaptation et de seuil adaptatif, est très efficace pour cela. Cela justifie notamment la considération de modèles impulsionnels, plus simples que des modèles biophysiques, pour l'étude de la propriété de détection de coïncidences des neurones.

L'approche utilisée est celle de l'optimisation sur l'espace des paramètres d'une fonction objectif (*fitness function*), qui explicite le degré d'adéquation des paramètres aux données. Dans l'implémentation actuelle de cette librairie, seuls les potentiels d'action en sortie sont pris en compte pour l'optimisation des paramètres. La prochaine mise à jour de la librairie est en cours de développement, elle offrira notamment la possibilité de prendre en compte les fluctuations du potentiel de membrane sous le seuil dans la fonction objectif.

Un autre développement possible est l'intégration d'une méthode de compensation d'électrode dans le processus d'optimisation, comme celle développée au cours de cette thèse (voir chapitre 9 et plus loin dans cette discussion). Cela pourrait permettre une plus grande précision dans les résultats, ce qui est indispensable pour les études sur la variabilité du seuil par exemple (Platkiewicz et Brette 2011).

Détection de coïncidences

Ensuite, nous avons étudié la propriété de détection de coïncidences de modèles impulsionnels linéaires généraux en présence d'un bruit de fond (Rossant *et al.* 2011c). Cette caractéristique est importante car elle permet de comprendre la détection de coïncidences dans un régime physiologique, correspondant à l'état

de haute conductance observé dans le cortex (Destexhe *et al.* 2003). L'approche théorique utilisée est assez générale : elle est basée sur une approximation adiabatique qui consiste à considérer la limite des fluctuations lentes par rapport à la constante de temps membranaire. Cette méthode permet alors de relier clairement les caractéristiques des fluctuations à la propriété de détection de coïncidences. Dans le régime équilibré, cette sensibilité aux coïncidences provient alors directement de la *convexité* de la fonction de réponse (probabilité $P(w)$ d'émettre un potentiel d'action en réponse à un potentiel postsynaptique excitateur de taille w). Cette convexité est équivalente à la décroissance de la distribution stationnaire du potentiel de membrane près du seuil.

Le niveau des fluctuations détermine la sensibilité aux coïncidences de manière non monotone, propriété réminiscente de la résonance stochastique (Gammaitoni *et al.* 1998). Il y a ainsi un niveau intermédiaire de bruit correspondant à une sensibilité optimale aux coïncidences. Cette observation est à relier à celle de (Kempster *et al.* 1998) où un seuil optimal est trouvé pour la détection de coïncidences.

Par ailleurs, notre approche nous permet d'avoir des résultats quantitatifs sur la détection de coïncidences. La sensibilité des neurones aux coïncidences n'est pas totalement nouvelle (voir section 4.4.2). Ce qui l'est plus, c'est la quantification de cette sensibilité, l'observation que cette sensibilité peut être extrêmement élevée en présence d'un bruit synaptique important, mais seulement dans une condition d'équilibre entre excitation et inhibition, et enfin l'obtention de formules explicites donnant la dépendance de cette sensibilité par rapport aux paramètres du neurone et du bruit. Nous trouvons alors que, dans des conditions physiologiques, les neurones agissent comme des détecteurs de coïncidences très efficaces, et que cela est donc tout à fait compatible avec une théorie impulsionnelle du codage et de la computation dans le système nerveux.

Bien que les modèles de neurones utilisés soient des modèles impulsionnels, notre approche est validée a posteriori sur des neurones corticaux à l'aide d'enregistrements *in vitro* en courant imposé. Cela montre la validité de cette approche, qui n'est donc pas restreinte, quant à ses résultats, aux modèles impulsionnels.

Sensibilité des neurones aux coïncidences

La sensibilité des neurones aux coïncidences peut être très grande. Ainsi, notre modèle de la synchronie distribuée, où des événements de synchronie sont considérés en modifiant un très faible nombre de potentiels d'action sans en changer la quantité totale, montre que la fréquence de décharge en sortie est extrêmement sensible à ces événements de synchronie. Pour autant, les corrélations par paires des trains en entrée restent particulièrement faibles, de par le caractère distribué des corrélations. La raison de ce résultat à première vue étonnant provient du fait que le rapport entre la distance moyenne du potentiel de membrane au seuil, et la taille moyenne des EPSPs, est particulièrement faible : de l'ordre de $\simeq 10 - 20$, en considérant une distance au seuil de 10 mV et une taille d'EPSP de 0.5 - 1 mV (Oswald et Reyes 2008). Ce chiffre est à comparer au nombre de synapses par neurone dans le cortex, de l'ordre de 10000. Dans ces conditions, notre

modèle montre que l'activation simultanée de 0.2% de synapses excitatrices provoque un potentiel d'action en sortie avec probabilité $\simeq 50\%$. Les neurones dans les conditions physiologiques du cortex sont donc particulièrement efficaces pour détecter des coïncidences très légèrement plus importantes que celles obtenues sous une hypothèse d'indépendance des entrées (voir la discussion dans Rossant *et al.* (2011c)).

Régime équilibré et détection de coïncidences

Comme on le voit, la distance moyenne du potentiel de membrane au seuil a un rôle crucial pour la sensibilité des neurones aux coïncidences. Cette distance provient directement du régime équilibré des neurones, notamment lorsque l'excitation moyenne compense l'inhibition moyenne dans les entrées. Dans le régime non équilibré, le neurone n'est plus sensible aux coïncidences mais agit plutôt comme un intégrateur. Il se trouve que le régime équilibré semble être le régime physiologique de la plupart des neurones corticaux. En effet, les études théoriques sur l'irrégularité de la décharge corticale (voir section 3.3) et sur la dynamique des réseaux récurrents (voir section 4.4.1) montrent que la considération de l'équilibre est en accord avec le comportement des neurones *in vivo*. Par ailleurs, la STDP tend à amener le réseau dans ce régime (voir section 4.5.3). Enfin, la distribution du potentiel de membrane de neurones *in vivo* obtenue dans plusieurs études est en accord avec l'état d'équilibre (Rossant *et al.* 2011c). Ainsi, les neurones corticaux sont probablement bien équipés pour être particulièrement sensibles aux coïncidences.

Décharge dans le régime équilibré : bruit ou signal ?

Dans les conditions du régime équilibré, le neurone décharge en réponse à des fluctuations positives du potentiel de membrane autour de sa moyenne. Ce régime équilibré correspond à celui proposé par (Shadlen et Newsome 1998) justement comme argument en faveur d'une théorie fréquentielle de la computation neuronale. Notre argument est plutôt que ce régime est au contraire favorable à une théorie impulsionnelle, car le neurone peut répondre de manière précise à des entrées synchrones dans ce régime. Le point central est l'interprétation donnée à ces fluctuations du potentiel de membrane : s'agit-il d'un bruit ou d'un signal ? Notre interprétation est que, si des fluctuations modestes peuvent éventuellement correspondre à du bruit, des fluctuations plus importantes que la moyenne de ces fluctuations (l'écart-type de ces fluctuations) peuvent être significatives justement parce qu'elles sont "inattendues". Ces fluctuations importantes seraient obtenues par la synchronisation d'un nombre significatif de potentiels d'action présynaptiques. Ainsi, la décharge obtenue dans le régime équilibré pourrait très bien signifier la détection d'un *signal*, à savoir la synchronisation d'un nombre *significatif* (mais pas nécessairement très important, de l'ordre de quelques dizaines) de potentiels d'action présynaptiques.

Implications sur la computation neuronale

Qu'impliquent ces résultats sur la détection de coïncidences au niveau de la computation neuronale? D'abord, une sensibilité suffisamment importante des neurones aux coïncidences est un préalable absolument nécessaire pour une théorie computationnelle basée sur la temporalité des potentiels d'action et sur la synchronisation. Nos travaux montrent que cette sensibilité est compatible avec le régime physiologique des neurones dans le cortex, caractérisé par un bruit important et une irrégularité de la décharge. Cependant, cette sensibilité n'est pas un argument définitif en faveur d'un rôle computationnel de la synchronisation : elle en constitue uniquement un prérequis. En revanche, cette sensibilité semble contredire une théorie purement fréquentielle de la computation, car nous avons montré que la réponse d'un neurone ne dépend pas que de la fréquence de décharge des trains en entrée. Le fait de modifier les temps de quelques potentiels d'action dans les entrées, tout en gardant rigoureusement exactement la même fréquence de décharge de ces trains, a un impact considérable sur la réponse du neurone. La prise en compte de la seule fréquence de décharge pour la computation neuronale semble donc insuffisante.

Bruit, chaos, et codage

Plusieurs études récentes suggèrent que les corrélations neuronales dans le cortex sont très faibles, et que le caractère bruité et chaotique des réseaux récurrents implique nécessairement un codage fréquentiel (Renart *et al.* 2010, Ecker *et al.* 2010, London *et al.* 2010). En ce qui concerne le premier point, nous pouvons répondre que des corrélations faibles n'impliquent pas l'indépendance des neurones, et que même des corrélations faibles peuvent avoir un impact majeur sur la réponse neuronale. Par ailleurs, des corrélations faibles de paires de neurones sont en réalité compatibles avec une structure statistique de population très riche, bien éloignée d'une structure indépendante (Schneidman *et al.* 2006, Rosenbaum *et al.* 2011).

En ce qui concerne le second point, l'argument donné par (London *et al.* 2010) en faveur d'une théorie fréquentielle est que le caractère chaotique d'un réseau récurrent est responsable d'un bruit important, qui rend impossible la décharge simultanément précise et fiable d'un potentiel d'action à un instant donné. Cependant, seul un code temporel idéal et *déterministe* est en contradiction avec un fort niveau de bruit intrinsèque, ce qui n'est pas le cas d'un code temporel *stochastique*. Dans un tel code, les neurones sont capables de décharger précisément à un instant donné, mais de manière non fiable, c'est-à-dire avec une certaine probabilité. Cette non-fiabilité correspond à la possibilité que le bruit annule une dépolarisation qui, sinon, aurait conduit le potentiel de membrane au-dessus du seuil. En compensation, un tel code stochastique devrait, pour être robuste, impliquer des assemblées de neurones plutôt que des neurones individuels. La décharge déterministe d'un neurone unique à un instant précis est remplacée par la décharge *synchrone* de plusieurs neurones. Cette synchronisation est rendue possible par la

précision de la décharge des neurones individuels. Nous argumentons ainsi que la présence de bruit n'implique pas nécessairement un code fréquentiel, mais peut être compatible avec un code temporel stochastique.

Perspectives

Il y a plusieurs moyens de prolonger ces travaux. D'abord, notre approche permet d'obtenir des prédictions théoriques approchées sur la réponse d'un neurone à différents types d'entrées corrélées, et aussi sur le transfert des corrélations. Ces calculs comprennent aussi l'extension de la théorie au cas de corrélations non instantanées. Le développement de ces calculs, ainsi que les résultats obtenus, seront présentés dans un article en cours de préparation.

Par ailleurs, il est possible d'étendre cette approche théorique pour étudier la résolution temporelle de la détection de coïncidences. Cela permet de répondre à la question suivante : quelle est l'échelle de temps minimale des coïncidences présynaptiques qu'un neurone peut discriminer ? Cette question est notamment reliée à la problématique de la localisation des sources sonores dans le plan azimutal, car les neurones binauraux impliqués dans cette tâche ont une résolution temporelle des coïncidences qui peut être très précise (voir section 4.5.3). Des résultats préliminaires ont été obtenus, et un article est en cours de préparation (voir aussi (Brette 2012)). Il est possible de quantifier cette résolution à l'aide de notre approche théorique, et d'obtenir la dépendance de cette résolution par rapport aux paramètres du modèle. De plus, nous appliquons ces résultats à un modèle basé sur le principe de localisation des sources sonores par estimation de l'ITD.

Des développements computationnels de ces travaux seraient intéressants à obtenir. Ils auraient pour objet de développer des modèles computationnels, implémentés par des neurones impulsifs, basés sur la synchronisation et la détection de coïncidences, et robustes au bruit. Cette dernière propriété est essentielle pour le caractère réaliste du modèle. Notre approche théorique pourrait permettre d'obtenir de manière théorique les calculs réalisés par un tel modèle. De plus, cela permettrait de montrer la possibilité d'un code temporel stochastique robuste au bruit.

Compensation d'électrode sans calibration

Nos résultats sur la détection de coïncidences ont fait l'objet de vérifications expérimentales sur des neurones corticaux à l'aide d'enregistrements *in vitro* en courant imposé (*current clamp*). Le principe était d'une part de calculer expérimentalement la fonction de réponse des neurones et de vérifier leur convexité, d'autre part de simuler des courants corrélés et de calculer la fréquence de décharge du neurone. Les résultats théoriques ont ainsi été validés quantitativement en ce qui concerne la fonction de réponse, et qualitativement en ce qui concerne les courants corrélés. Les mécanismes d'adaptation et de seuil adaptatif ne sont en effet pas pris en compte dans le modèle, et ils influent grandement sur les résultats quantitatifs dans cette situation. Dans tous les cas, la grande sensibilité

des neurones aux coïncidences est validée par ces expériences.

La comparaison de la fonction de réponse obtenue expérimentalement avec celle obtenue théoriquement a fait intervenir l'estimation de plusieurs paramètres à partir des données. Ces paramètres incluent la taille des EPSPs, les statistiques d'ordre 1 et 2 des fluctuations du potentiel de membrane, et enfin le seuil. L'estimation de ce dernier paramètre est très sensible à la méthode de compensation d'électrode. Les méthodes classiques, comme le *bridge balance*, n'étaient pas assez précises dans notre situation. En effet, le courant injecté contenait des dépolarisations fortes et rapides, responsables de transients capacitifs mal compensés, et conduisant à une estimation erronée du seuil. Par ailleurs, ces dépolarisations étaient difficilement discernables des potentiels d'action, d'où la nécessité d'une bonne méthode de compensation d'électrode.

Nous avons alors développé une nouvelle méthode, basée en partie sur notre outil d'adaptation de modèles à des données électrophysiologiques. Cette méthode consiste à adapter un modèle linéaire de neurone et d'électrode au potentiel de membrane, connaissant le courant injecté. Ces modèles ont chacun une constante de temps spécifique, celle de l'électrode étant généralement plus courte que la constante de temps membranaire permettant ainsi, en principe, la séparation des contributions de l'électrode et du neurone dans le potentiel mesuré. La trace compensée est obtenue en soustrayant la contribution de l'électrode calculée à l'aide du modèle, à la trace brute enregistrée.

L'adaptation se fait par minimisation d'une fonction d'erreur entre la trace du modèle et celle enregistrée. Le modèle étant linéaire, les potentiels d'action ne sont pas représentés par ce modèle, d'où la nécessité d'introduire un mécanisme pour éviter le biais de l'optimisation dû aux potentiels d'action. Pour cela, nous avons choisi une fonction d'erreur basée sur la norme L^p , avec $p < 2$. Cela permet de minimiser ce biais, car le poids des excursions dues aux potentiels d'action est alors plus faible qu'avec une erreur quadratique classique. Cette méthode a donné de bons résultats pour nos données et nous a permis de valider notre modèle de détection de coïncidences. Nous avons aussi décidé d'intégrer cette méthode dans le simulateur Brian et d'écrire un article présentant et validant cette méthode (voir chapitre 9).

Les avantages de cette méthodes sont les suivants. D'abord, elle ne nécessite pas de phase préalable de calibration, contrairement aux méthodes existantes. De plus, elle permet de suivre l'évolution des paramètres du neurone et de l'électrode. Par exemple, si la résistance de l'électrode augmente au fur et à mesure de l'enregistrement, il est possible de le détecter et de garder une compensation correcte. L'optimisation peut en effet se faire indépendamment et successivement sur plusieurs fenêtres temporelles consécutives. Enfin, il est possible d'utiliser des modèles d'électrode ou de neurone plus complexes et plus réalistes si nécessaire.

Plusieurs pistes d'exploration sont en cours pour renforcer la validation de cette méthode. D'abord, il faut élaborer une manière de quantifier la qualité de la compensation en absence de la vraie réponse du neurone (*ground truth*, qui pourrait par exemple être obtenue à l'aide d'enregistrements à deux électrodes). Cela peut par exemple faire intervenir l'estimation des propriétés différentielles

de la fonction objectif aux alentours de la position optimale obtenue par la procédure de minimisation. Il est aussi possible d'étudier les propriétés des potentiels d'action et de vérifier qu'elles correspondent aux propriétés dynamiques connues des potentiels d'action.

Rôle des corrélations neuronales dans le codage et la computation

A l'issue des travaux et des résultats obtenus au cours de cette thèse, que pouvons-nous en conclure sur le rôle computationnel des corrélations neuronales, et sur l'importance de la temporalité des potentiels d'action dans la fonction cérébrale? D'abord, notre revue de la littérature nous a permis de recenser les arguments en faveur de l'existence de tels rôles (voir chapitre 4). Ensuite, nos travaux ont permis de préciser la détection de coïncidences dans des conditions physiologiques, notamment la quantification de cette propriété, et les conditions permettant une sensibilité optimale aux coïncidences.

Nous notons d'abord que les observations des différents phénomènes de corrélations sont innombrables, et qu'il existe plusieurs cas où ces corrélations dépendent clairement du stimulus ou de la tâche effectuée par l'individu. Cela suggère que les corrélations sont porteuses d'information. Par ailleurs, de nombreux déficits de la fonction cérébrale sont associés à des déficits de la synchronisation, sans qu'il ne semble toutefois possible d'établir un lien de cause à effet. Ces déficits sont cohérents avec les théories computationnelles sur les corrélations comme par exemple la théorie du liage perceptif. Des déficits de l'équilibre entre excitation et inhibition sont aussi reliés à certaines pathologies, or cet équilibre permet une bonne sensibilité des neurones aux corrélations (voir chapitre 8). Aussi, comme nous l'avons vu dans la section 4.5.3, de nombreuses tâches spécifiques du système nerveux sont étroitement associées aux corrélations, qu'il s'agisse par exemple de la plasticité synaptique, la mémoire spatiale, la localisation des sources sonores, la perception somatosensorielle, l'olfaction, etc.

En ce qui concerne les modèles, la prise en compte des corrélations semble indispensable pour modéliser correctement l'activité neuronale. Même si ces corrélations sont relativement faibles dans un réseau récurrent comme le cortex (Renart *et al.* 2010), cela n'exclut pas l'existence de phénomènes de synchronisation distribuée qui permettraient des calculs par les neurones. De plus, même des corrélations faibles peuvent avoir un impact sur la décharge postsynaptique (Rossant *et al.* 2011c). Par ailleurs, les chaînes de synchronie (*synfire chains*), permettant la modélisation de calculs basés sur la synchronisation, ou la polychronisation, permettant une grande capacité de mémoire basée sur la temporalité précise des potentiels, constituent des exemples supplémentaires illustrant la possibilité d'un rôle computationnel des corrélations.

Nos résultats sur la détection de coïncidences montrent que les neurones corticaux sont très bien équipés pour être particulièrement sensibles aux corrélations. C'est une condition préalable à une computation temporelle basée sur la synchronie. Il reste cependant encore à réaliser un modèle biologiquement plausible, implémenté par un réseau de neurones et basé sur la synchronisation, qui réalise un calcul précis de manière fiable et robuste en présence de bruit neuronal. Des

exemples incluent un modèle réaliste de sélectivité à l'orientation, ou un modèle de perception somatosensorielle (exemple des vibrisses) basé sur la synchronisation. Dans ce dernier cas, les corrélations entre excitation et inhibition auraient un rôle crucial, comme le montrent des études récentes sur le cortex à tonneau (voir section 4.5.3). Le résultat majeur qu'il serait intéressant de montrer est qu'il est possible de réaliser une computation temporelle fiable malgré le caractère bruité et chaotique du réseau. Cela montrerait notamment que les résultats de (London *et al.* 2010) sont compatibles avec un codage temporel stochastique, et n'impliquent donc pas nécessairement un codage fréquentiel.

Conclusion

En conclusion, les nombreux résultats expérimentaux et théoriques sur toutes les formes de corrélations existant dans le système nerveux constituent, à notre avis, des arguments forts en faveur d'un rôle computationnel des corrélations. Nos travaux montrent que la sensibilité des neurones corticaux aux corrélations est très importante, de telle sorte qu'une computation purement fréquentielle semble impossible. Une prolongation naturelle de nos travaux serait de montrer que cette sensibilité permet d'implémenter un calcul stochastique basé sur la synchronisation, qui soit fiable dans un réseau récurrent bruité et chaotique.

Annexes

ANNEXE

A

Réponse à London et al.

Résumé

Le cortex peut-il utiliser les temps précis des potentiels d'action pour effectuer des calculs fiables? London et al. (2010) estiment que le niveau de bruit intrinsèque est de 2.2 – 4.5 mV dans les neurones du cortex à tonneaux. Trouvant que des dépolarisations larges sont très rares, ils en concluent que le cortex doit utiliser un code fréquentiel. Pourtant, si ces résultats sont probablement incompatibles avec des codes temporels très idéalisés, ils ne le sont pas avec des codes stochastiques. Nous montrons que dans ce régime bruité : 1) les neurones sont très sensibles à des corrélations fines dans leurs entrées, et 2) la précision temporelle de ces corrélations peut être conservée malgré des fluctuations importantes du potentiel de membrane. Ainsi, leurs résultats impliquent que les neurones corticaux utilisent des codes stochastiques, mais pas que ces codes devraient être basés sur la fréquence plutôt que sur les temps des potentiels d'action.

Sommaire

A.1 Reply to London	263
A.2 Reply to Brette and Rossant	265

High voltage noise does not imply rate coding

Cyrille Rossant and Romain Brette

Abstract

Can the cortex rely on precise spike timing for reliable computation? London *et al.* (2010) estimated that the level of intrinsic noise is 2.2 – 4.5 mV in cortical neurons of the barrel cortex. Because they found that large depolarization events were very rare, they concluded that the cortex must use a rate code. Yet, these findings may discard highly idealistic spike-timing codes, but not stochastic ones. Here we show that in this noisy regime : 1) neurons are highly sensitive to fine correlations in their inputs, and 2) the temporal precision of these correlations can be easily maintained despite large voltage fluctuations. Therefore their findings would only imply that cortical neurons use stochastic codes, but not that these should be primarily based on rate rather than spike timing.

A.1 Reply to London

We simulated a neuron model receiving random balanced excitatory and inhibitory inputs, which fired at 2 Hz when these inputs were uncorrelated. To see how the relative timing of input spikes impacts the postsynaptic neuron, we introduced synchrony events where $p = 10$ presynaptic excitatory spikes occurred at the same time (Figure A.1a), without changing individual spike train statistics. The postsynaptic rate increased from 2 Hz to 8 Hz. This dramatic sensitivity is explained in Figure A.1b : in the balanced regime, the membrane potential spends much more time near its average than near threshold, and therefore p presynaptic spikes are much more likely to trigger a postsynaptic spike if they occur at the same time. Such events are very frequent in vivo : in Figure A.1, synchrony events correspond to depolarizations of 5 mV ($\simeq \sigma_V$) within 3.8 ms (time to peak of EPSPs), i.e, with slope 1.3 mV/ms, well within the range observed in the barrel cortex at the same timescale (Wilent et Contreras 2005a) (1 – 4 mV/ms). Importantly, depolarization rates preceding spikes correlate with stimulus selectivity in vivo (Azouz et Gray 2003). Therefore the firing rate of neurons is a very incomplete description of neural activity in this regime, because the output rate does not only depend on input rates but also on fine correlations, even among a very small fraction of synapses (0.25% here).

This sensitivity is irrelevant if spike timing cannot be precise. However, high voltage fluctuations affect the reliability rather than the temporal precision of spikes, as is seen in Figure 2b of (London *et al.* 2010) : the extra probability of firing after an injected pulse (only 0.4%) is concentrated within the first 2 ms. In our previous example, additional spikes caused by synchrony events are precisely time-locked to them, with each event triggering on average 0.16 extra spike (Figure A.1c). Therefore if several neurons receive independent inputs except for

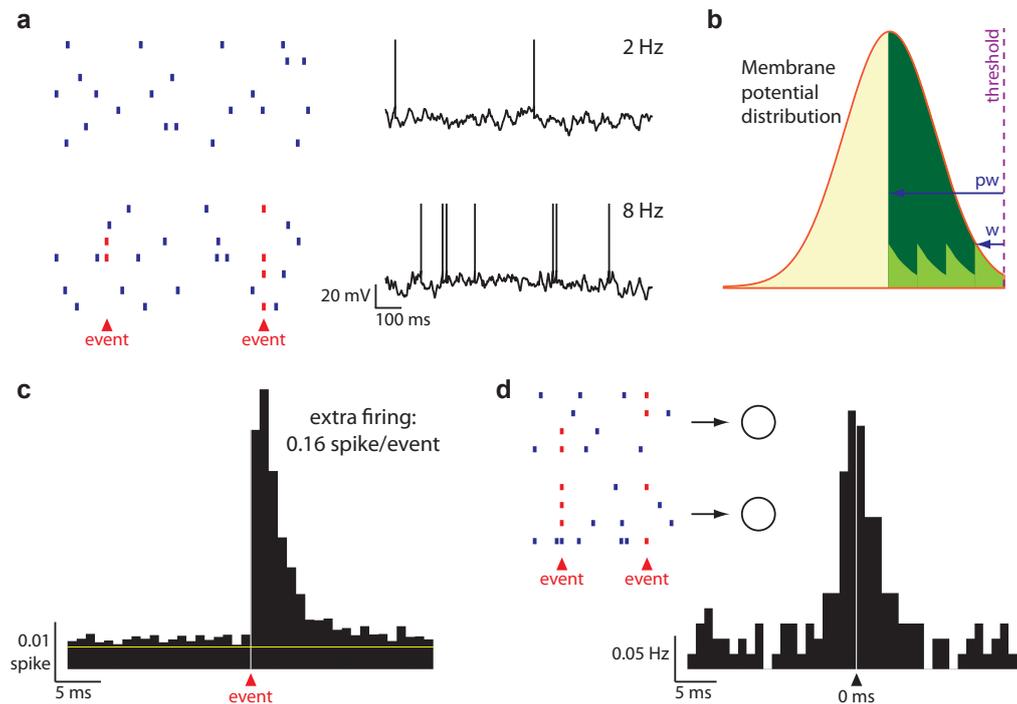


Figure A.1 – Impact of sparse input synchrony on a noisy neuron. **a**, 5000 independent excitatory and inhibitory inputs make the model neuron fire at low rate (top). Inserting random synchrony events during which $p = 10$ synapses are coactivated (total depolarization : 5 mV) significantly increases the neuron’s firing rate, even though input rates are unchanged (bottom). **b**, When excitation and inhibition are balanced, the membrane potential distribution peaks well below the threshold θ (dashed line). If the neuron is depolarized by an amount w , it may fire an extra spike : the expected number of extra spikes is the integral of this distribution between $\theta - w$ and θ . It appears that p input spikes are much more efficient if they are coincident (dark green) rather than independent (light green; w is EPSP height). **c**, PSTHs triggered on synchrony events : on average, each synchrony event produced 0.16 extra spike in the neuron within a few ms. **d**, Cross-correlogram between two neurons receiving common synchrony events (not necessarily involving the same presynaptic neurons) but otherwise independent inputs, showing firing correlations at a millisecond timescale.

common synchrony events (involving 0.25% of synapses), then their firing is correlated at a fine timescale (Figure A.1d), which can be reliably observed if the responses of enough postsynaptic neurons are pooled. Therefore relative spike timing contains reliable information about synchrony events, which can potentially be decoded by coincidence detection as in Figure A.1, even though the membrane potential is highly variable. By combining the intrinsic noise estimate (London *et al.* 2010) ($\sigma_V = 2.2 - 4.5$ mV) with the average depolarization rate preceding spikes (Wilent et Contreras 2005a) ($r \simeq 2.1$ mV/ms), we find that the spike timing precision of these events should be around $\sigma_V/r = 1 - 2$ ms in vivo, consistently with previous observations that precise spike timing (< 4 ms) contains information about stimuli (Arabzadeh *et al.* 2006).

When neural firing is driven by voltage fluctuations as in the situation described by (London *et al.* 2010), neurons are highly sensitive to input correlations at

fine timescale, and this temporal precision is maintained in postsynaptic neurons. Therefore high noise in cortical neurons only implies that computation and coding are stochastic, not that they are based on rate only.

Methods

4000 excitatory and 1000 inhibitory independent Poisson inputs at 1 Hz drive an integrate-and-fire neuron model (membrane time constant $\tau_m = 5$ ms) with exponential synaptic currents ($\tau_e = 3$ ms, $\tau_i = 10$ ms). The weights (PSP peak $w_e = 0.5$ mV, $w_i = -1$ mV) are chosen so that the mean potential is -65 mV, 10 mV below threshold (-55 mV) and the standard deviation is $\sigma_V = 4.7$ mV. Synchrony events occur at 40 Hz during which 10 randomly chosen excitatory synapses are simultaneously activated. Spikes are randomly shifted rather than added so that the total number of input spikes is unchanged. Simulations were done with the Brian simulator (Goodman et Brette 2009).

A.2 Reply to Brette and Rossant

Based on our experimental finding that the rat barrel cortex is highly chaotic, we estimated that the intrinsic voltage fluctuations in individual neurons are large (2.2 – 4.5 mV s.d. (London *et al.* 2010)). We concluded that for the cortex to perform reliable computations, it must either use a rate code or generate large, fast depolarizing events - large and fast enough to overcome the noise and produce reliable spikes with high temporal precision. Because we rarely saw such large and fast events in our experimental data, we concluded that the neural code is likely to be based on firing rate rather than spike timing.

Brette and Rossant point out that it is possible to have precisely timed spikes in the presence of noise even with relatively small (but still fast) depolarizing events; one just has to relax the requirement for reliability. In other words, small but fast voltage excursions can result in precisely timed spikes, but only on a fraction of trials. They refer to this as a stochastic spike timing code and, importantly, claim that such a code is compatible with the high noise and chaotic dynamics we observed in rat barrel cortex.

We certainly agree that neurons can generate precisely timed, but unreliable, spikes in the presence of high noise (e.g. see Figure 3 in (London *et al.* 2002)). And in response to strong and fast external input, as in the examples (Wilent et Contreras 2005a, Arabzadeh *et al.* 2006), cited by Brette and Rossant, it is reasonable to assume that such spikes can occur. However, as we stated in our paper, our results do not apply to strong input. Rather, they apply to a regime in which computations are carried out primarily by recurrent connections in local circuits. Is a stochastic spike timing code possible in such a regime? We claim that it is not, for the following reason.

If we understand correctly, Brette and Rossant envision a scenario in which many neurons simultaneously receive small, fast depolarizing events. Only a fraction of them spike (because of the unreliability due to noise), but those that do

spike do so at approximately the same time (because of the precision due to fast depolarization). Because, as they show in their simulations, it only takes a few synchronous spikes to produce a new set of fast voltage excursions, the stochastic spike timing code will continue to propagate.

This propagation is much like a synfire chain, except that it is an unreliable chain, since only a small fraction of neurons spike at each stage. However, such unreliable but precise synfire chains were explicitly ruled out by Diesmann and colleagues (Diesmann *et al.* 1999), who showed that, in a noisy environment, synfire chains either die out or the spikes become very reliable. Consequently, for recurrent networks, which are intrinsically noisy, a spike timing code can exist only if the precisely timed spikes are reliable.

Thus, while the proposal of a stochastic spike timing code is an interesting one, we believe that such codes are ruled out by the chaotic dynamics, and thus high noise, that we have shown to exist in rat barrel cortex.

ANNEXE

B

Publications

Journal Papers

1. **Rossant, C.**; Goodman, D.F.M.; Platkiewicz, J. & Brette, R. *Automatic fitting of spiking neuron models to electrophysiological recordings*. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2010, 4.
2. **Rossant, C.**; Goodman, D.F.M.; Fontaine, B.; Platkiewicz, J.; Magnusson, A. & Brette, R. *Fitting neuron models to spike trains*. *Frontiers in Neuroscience*, 2011, 5.
3. **Rossant, C.**; Fontaine, B. & Goodman, D.F.M. *Playdoh : a lightweight Python library for distributed computing and optimisation*. *Journal of Computational Science*, 2011.
4. **Rossant, C.**, Leijon, S.; Magnusson, A. & Brette, R. *Sensitivity of Noisy Neurons to Coincident Inputs*. *The Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, 2011, 31, 17193-17206.
5. **Rossant, C.**; Fontaine, B.; Magnusson, A. & Brette, R. *A calibration-free electrode compensation method*. *The Journal of Neurophysiology* (in revision), 2012.
6. **Rossant, C.** & Brette, R. *Theory of stochastic coincidence detection in spiking neuron models*. *Journal of Computational Neuroscience* (in preparation), 2012.

Posters

1. **Rossant, C.** & Brette, R. *Coincidence detection in active neurons*. Cosyne, Salt Lake City (poster), 2010.

2. **Rossant, C.** & Brette, R. *Coincidence detection in noisy neurons*. Neuro-comp, Lyon (poster), 2010.
3. **Rossant, C.** & Brette, R. *Coincidence detection in noisy neurons*. Society for Neuroscience, San Diego (poster), 2010.
4. **Rossant, C.** & Brette, R. *Coincidence detection in noisy neurons*. Workshop in Mathematical Neuroscience, CIRM, Marseille (poster), 2011.

Talks

1. **Rossant, C.**; Fontaine, B. & Goodman, D.F.M. *Playdoh : a lightweight Python library for distributed computing and optimisation*. Euroscipy, Paris (talk), 2010.
2. Brette, R. ; **Rossant, C.** & Benichoux, V. *What's new in Brian ?* Euroscipy, Paris (talk), 2011.

Bibliographie

- ABBOTT, L. et DAYAN, P. (1999). The effect of correlated variability on the accuracy of a population code. *Neural Computation*, 11(1):91–101. 3.6.3
- ABBOTT, L., NELSON, S. *et al.* (2000). Synaptic plasticity : taming the beast. *Nature Neuroscience*, 3:1178–1183. 4.5.3
- ABBOTT, L. et VAN VREESWIJK, C. (1993). Asynchronous states in networks of pulse-coupled oscillators. *Physical Review E*, 48(2):1483. 4.4.1
- ABELES, M. (1991). *Corticonics : Neural circuits of the cerebral cortex*. Cambridge Univ Pr. 3.7.3, 4.4.3, 8.1, 8.4.1
- ABELES, M. *et al.* (1982). Role of the cortical neuron : integrator or coincidence detector? *Israel Journal of Medical Sciences*, 18(1):83. 8.4.1
- ABELES, M., BERGMAN, H., MARGALIT, E. et VAADIA, E. (1993). Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 70(4):1629–1638. 4.4.3, 4.5.3
- ABELES, M., HAYON, G. et LEHMANN, D. (2004). Modeling compositionality by dynamic binding of synfire chains. *Journal of Computational Neuroscience*, 17(2):179–201. 4.4.3, 4.5.3
- ADRIAN, E. (1928). *The basis of sensation*. WW Norton & Co. 3.7.1, 8.1
- ADRIAN, E. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *The Journal of Physiology*, 100(4):459–473. 4.5.3
- AERTSEN, A., DIESMANN, M. et GEWALTIG, M. (1996). Propagation of synchronous spiking activity in feedforward neural networks. *Journal of Physiology-Paris*, 90(3-4):243–247. 3.7.3, 4.4.3
- AERTSEN, A., GERSTEIN, G., HABIB, M. et PALM, G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation : modulation of " effective connectivity". *Journal of Neurophysiology*, 61(5):900–917. 4.2.4
- AGMON-SNIR, H., CARR, C. et RINZEL, J. (1998). The role of dendrites in auditory coincidence detection. *Nature*, 393(6682):268–272. 4.3.3
- AHISSAR, E., VAADIA, E., AHISSAR, M., BERGMAN, H., ARIELI, A. et ABELES, M. (1992). Dependence of cortical plasticity on correlated activity of single neurons and on behavioral context. *Science*, 257(5075):1412. 4.3.2

- ALLEN, P., FISH, D. et SMITH, S. (1992). Very high-frequency rhythmic activity during seeg suppression in frontal lobe epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(2):155–159. 4.5.2
- ALONSO, J., USREY, W., REID, R. *et al.* (1996). Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature*, 383(6603):815–819. 4.3.2, 4.5, 8.1
- AMARI, S. (1972). Characteristics of random nets of analog neuron-like elements. *Systems, Man and Cybernetics, IEEE Transactions on*, 2(5):643–657. 4.4.1
- AMARI, S. (1977). Dynamics of pattern formation in lateral-inhibition type neural fields. *Biological Cybernetics*, 27(2):77–87. 4.4.1
- AMERI, A. (1999). The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in Neurobiology*, 58(4):315–348. 4.5.2
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION AND AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, TASK FORCE ON DSM-IV. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. American Psychiatric Publishing, Inc. 4.5.2
- AMIT, D. et BRUNEL, N. (1997a). Dynamics of a recurrent network of spiking neurons before and following learning. *Network : Computation in Neural Systems*, 8(4):373–404. 4.4.1
- AMIT, D. et BRUNEL, N. (1997b). Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 7(3):237. 4.4.1, 4.4.1
- ANDERSON, J., CARANDINI, M. et FERSTER, D. (2000). Orientation tuning of input conductance, excitation, and inhibition in cat primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 84(2):909–926. 9.1
- ANGELO, K., LONDON, M., CHRISTENSEN, S. et HÄUSSER, M. (2007). Local and global effects of ih distribution in dendrites of mammalian neurons. *The Journal of Neuroscience*, 27(32):8643–8653. 9.1
- ARABZADEH, E., PANZERI, S. et DIAMOND, M. (2006). Deciphering the spike train of a sensory neuron : counts and temporal patterns in the rat whisker pathway. *The Journal of Neuroscience*, 26(36):9216–9226. A.1, A.2
- ARIELI, A., STERKIN, A., GRINVALD, A. et AERTSEN, A. (1996). Dynamics of ongoing activity : explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, 273(5283):1868. 3.2.3
- ARNETT, D. (1978). Statistical dependence between neighboring retinal ganglion cells in goldfish. *Experimental Brain Research*, 32(1):49–53. 4.3.2
- ARNETT, D. et SPRAKER, T. (1981). Cross-correlation analysis of the maintained discharge of rabbit retinal ganglion cells. *The Journal of Physiology*, 317(1):29. 4.3.2
- ARNOLDI, H., ENGLMEIER, K. et BRAUER, W. (1999). Translation-invariant pattern recognition based on synfire chains. *Biological Cybernetics*, 80(6):433–447. 4.5.3

- ASANOVIC, K., BODIK, R., CATANZARO, B. C., GEBIS, J. J., HUSBANDS, P., KEUTZER, K., PATTERSON, D. A., PLISHKER, W. L., SHALF, J. et WILLIAMS, S. W. (2006). The landscape of parallel computing research : A view from Berkeley. *Electrical Engineering and Computer Sciences - University of California at Berkeley*, pages 2006–183. 7.1
- ASHBY, P. et ZILM, D. (1982). Relationship between EPSP shape and cross-correlation profile explored by computer simulation for studies on human motoneurons. *Experimental Brain Research*, 47(1):33–40. 4.4.1
- ASTER, R., BORCHERS, B. et THURBER, C. (2012). *Parameter Estimation and Inverse Problems*. Elsevier Science & Technology. 4.2.3
- ATTWELL, D. et LAUGHLIN, S. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 21(10):1133–1145. 3.7.4
- AVERBECK, B., LATHAM, P. et POUGET, A. (2006). Neural correlations, population coding and computation. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(5):358–366. 4.4.4
- AVIEL, Y., MEHRING, C., ABELES, M. et HORN, D. (2003). On embedding synfire chains in a balanced network. *Neural Computation*, 15(6):1321–1340. 4.4.3
- AZOUZ, R. et GRAY, C. (1999). Cellular mechanisms contributing to response variability of cortical neurons in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 19(6):2209. 2.4.5, 3.4.1, 8.7
- AZOUZ, R. et GRAY, C. (2000). Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(14):8110. 6.4
- AZOUZ, R. et GRAY, C. (2003). Adaptive coincidence detection and dynamic gain control in visual cortical neurons in vivo. *Neuron*, 37(3):513–523. 9.3.5, 9.3.5, A.1
- BADDELEY, R., ABBOTT, L., BOOTH, M., SENGPIEL, F., FREEMAN, T., WAKEMAN, E. et ROLLS, E. (1997). Responses of neurons in primary and inferior temporal visual cortices to natural scenes. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 264(1389):1775–1783. 3.3.2
- BADEL, L., LEFORT, S., BRETTE, R., PETERSEN, C. C. H., GERSTNER, W. et RICHARDSON, M. J. E. (2008). Dynamic I-V curves are reliable predictors of naturalistic pyramidal-neuron voltage traces. *Journal of Neurophysiology*, 99(2):656–66. 5.4, 6.3.1, 6.4
- BAKER, S. et LEMON, R. (2000). Precise spatiotemporal repeating patterns in monkey primary and supplementary motor areas occur at chance levels. *Journal of Neurophysiology*, 84(4):1770–1780. 4.5.3
- BAKER, S., SPINKS, R., JACKSON, A. et LEMON, R. (2001). Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. i. task-dependent modulation in single-unit synchrony. *Journal of Neurophysiology*, 85(2):869. 4.3.2
- BANERJEE, A., SÈRIÈS, P. et POUGET, A. (2008). Dynamical constraints on using precise spike timing to compute in recurrent cortical networks. *Neural Computation*, 20(4):974–993. 3.7.4

- BAR-GAD, I., RITOV, Y., VAADIA, E. et BERGMAN, H. (2001). Failure in identification of overlapping spikes from multiple neuron activity causes artificial correlations. *Journal of Neuroscience methods*, 107(1-2):1–13. 4.2.3
- BARLOW, H. (1972). Single units and sensation : a neuron doctrine for perceptual psychology. *Perception*, 1(4):371–394. 3.4.1
- BEAZLEY, D. M. (2009). *Python essential reference*. Addison-Wesley Professional. 7.3.1
- BEIERHOLM, U., NIELSEN, C., RYGE, J., ALSTRØM, P. et KIEHN, O. (2001). Characterization of reliability of spike timing in spinal interneurons during oscillating inputs. *Journal of Neurophysiology*, 86(4):1858. 3.4.3
- BELL, C., HAN, V., SUGAWARA, Y. et GRANT, K. (1997). Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. *Nature*, 387(6630):278–281. 4.5.3
- BENABID, A. (2003). Deep brain stimulation for parkinson’s disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(6):696–706. 4.5.2
- BENCHENANE, K., PEYRACHE, A., KHAMASSI, M., TIERNEY, P., GIOANNI, Y., BATTAGLIA, F. et WIENER, S. (2010). Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron*, 66(6):921–936. 4.5.3
- BENDA, J. et HERZ, A. (2003). A universal model for spike-frequency adaptation. *Neural Computation*, 15(11):2523–2564. 2.5, 2.4.5
- BERGER, H. (1929). Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 87(1):527–570. 4.3.1
- BERNANDER, O., DOUGLAS, R., MARTIN, K. et KOCH, C. (1991). Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(24):11569. 3.5.1
- BERRY, M., WARLAND, D. et MEISTER, M. (1997). The structure and precision of retinal spike trains. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(10):5411. 3.3.2, 3.4.2, 4.4.4
- BETHGE, M. et BERENS, P. (2008). Near-maximum entropy models for binary neural representations of natural images. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 20:97–104. 4.2.5
- BI, G. et POO, M. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons : dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *The Journal of Neuroscience*, 18(24):10464–10472. 4.5.3, 4.17
- BI, G. et POO, M. (2001). Synaptic modification by correlated activity : Hebb’s postulate revisited. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1):139–166. 4.5.3, 4.17
- BI, G., POO, M. *et al.* (1999). Distributed synaptic modification in neural networks induced by patterned stimulation. *Nature*, 401(6755):792–795. 4.5.3

- BIENENSTOCK, E. (1996). Composition. In AERTSEN, A. et BRAITENBERG, V., éditeurs : *Brain Theory : Biological Basis and Computational Theory of Vision*, pages 269–300. Elsevier. 4.5.3
- BLAUERT, J. (1997). *Spatial hearing : The psychophysics of human sound localization*. The MIT press. 4.5.3
- BLISS, T., COLLINGRIDGE, G. *et al.* (1993). A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407):31–39. 4.5.3
- BLISS, T. et LØMO, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2):331–356. 4.5.3
- BÖCKER, K., HUNAUULT, C., GERRITSEN, J., KRUIDENIER, M., MENSINGA, T. et KENNEMANS, J. (2010). Cannabinoid modulations of resting state eeg theta power and working memory are correlated in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(9):1906–1916. 4.5.2
- BORAUD, T., BROWN, P., GOLDBERG, J., GRAYBIEL, A. et MAGILL, P. (2005). Oscillations in the basal ganglia : the good, the bad, and the unexpected. *The basal ganglia VIII*, pages 1–24. 4.5.2
- BRAGIN, A., ENGEL JR, J., WILSON, C., FRIED, I. et MATHERN, G. (1999). Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 40(2):127–137. 4.5.2
- BRAGIN, A., JANDÓ, G., NÁDASDY, Z., HETKE, J., WISE, K. et BUZSÁKI, G. (1995). Gamma (40-100 hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *The Journal of Neuroscience*, 15(1):47–60. 4.3.2
- BRECHE, M., GOEBEL, R., SINGER, W. et ENGEL, A. (2001). Synchronization of visual responses in the superior colliculus of awake cats. *Neuroreport*, 12(1):43. 4.3.2
- BRECHT, M., SCHNEIDER, M., SAKMANN, B. et MARGRIE, T. (2004). Whisker movements evoked by stimulation of single pyramidal cells in rat motor cortex. *Nature*, 427(6976):704–710. 8.7, 8.4.2
- BRECHT, M., SINGER, W. et ENGEL, A. (1998). Correlation analysis of corticotectal interactions in the cat visual system. *Journal of Neurophysiology*, 79(5):2394–2407. 4.3.2
- BRECHT, M., SINGER, W. et ENGEL, A. (1999). Patterns of synchronization in the superior colliculus of anesthetized cats. *The Journal of Neuroscience*, 19(9):3567. 4.3.2
- BRESSLOFF, P., COWAN, J., GOLUBITSKY, M., THOMAS, P. et WIENER, M. (2002). What geometric visual hallucinations tell us about the visual cortex. *Neural Computation*, 14(3):473–491. 4.4.1

- BRETTE, R. (2003). *Modeles impulsionnels de réseaux de neurones biologiques*. Thèse de doctorat, ED3C. 2.4.4, 3.7.2, 3.7.2
- BRETTE, R. (2004). Dynamics of one-dimensional spiking neuron models. *Journal of Mathematical Biology*, 48(1):38–56. 2.5.3, 5.1, 6.1
- BRETTE, R. (2009). Generation of correlated spike trains. *Neural Computation*, 21(1):188–215. 4.2.5, 8.2.4, 8.3, 8.3.8
- BRETTE, R. (2012). Computing with neural synchrony. *PLoS Computational Biology (in revision)*. 4.5.3, 4.5.3, 9.4
- BRETTE, R. et DESTEXHE, A. (2012). *Handbook of Neural Activity Measurement*. Cambridge University Press. 1.11, 1.12
- BRETTE, R. et GERSTNER, W. (2005). Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. *Journal of Neurophysiology*, 94(5):3637. 2.4.5, 5.1, 5.3.1, 5.3.2, 5.4, 6.1, 6.3.1, 6.4
- BRETTE, R. et GOODMAN, D. (2011). Vectorized algorithms for spiking neural network simulation. *Neural Computation*, pages 1–33. 6.2.1
- BRETTE, R. et GUIGON, E. (2003). Reliability of spike timing is a general property of spiking model neurons. *Neural Computation*, 15(2):279–308. 3.4.4, 5.1, 5.2.1
- BRETTE, R., PIWKOWSKA, Z., MONIER, C., RUDOLPH-LILITH, M., FOURNIER, J., LEVY, M., FRÉGNAC, Y., BAL, T. et DESTEXHE, A. (2008). High-resolution intracellular recordings using a real-time computational model of the electrode. *Neuron*, 59(3):379–391. 1.7.3, 8.2.3, 9.1, 9.4
- BRETTE, R., RUDOLPH, M., CARNEVALE, T., HINES, M., BEEMAN, D., BOWER, J., DIESMANN, M., MORRISON, A., GOODMAN, P., HARRIS, F. *et al.* (2007). Simulation of networks of spiking neurons : A review of tools and strategies. *Journal of Computational Neuroscience*, 23(3):349–398. 2.2.1, 2.6.1, 5.3.2, 7.4.1
- BRITTEN, K., SHADLEN, M., NEWSOME, W. et MOVSHON, J. (1992). The analysis of visual motion : a comparison of neuronal and psychophysical performance. *The Journal of Neuroscience*, 12(12):4745. 3.6.2
- BRITTEN, K., SHADLEN, M., NEWSOME, W. et MOVSHON, J. (1993). Responses of neurons in macaque mt to stochastic motion signals. *Visual Neuroscience*, 10:1157–1157. 3.4.1
- BRIVANLOU, I., WARLAND, D. et MEISTER, M. (1998). Mechanisms of concerted firing among retinal ganglion cells. *Neuron*, 20(3):527–539. 4.3.2, 8.1
- BRODY, C. et HOPFIELD, J. (2003). Simple networks for spike-timing-based computation, with application to olfactory processing. *Neuron*, 37(5):843–852. 4.5.3
- BROWN, E., KASS, R. et MITRA, P. (2004). Multiple neural spike train data analysis : state-of-the-art and future challenges. *Nature Neuroscience*, 7(5):456–461. 4.2.3

- BROWN, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity : relationship to the pathophysiology of parkinson's disease. *Movement disorders*, 18(4):357–363. 4.5.2
- BROWN, T., GANONG, A., KAIRISS, E., KEENAN, C. et DELSO, S. (1989). Long-term potentiation in two synaptic systems of the hippocampal brain slice. In BYRNE, J. H. et BERRY, W. O., éditeurs : *Neural models of plasticity : Experimental and theoretical approaches*. San Diego, CA, US : Academic Press. 4.5.3
- BRUNEL, N. (2000). Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 8(3):183–208. 2.5.2, 4.4.1, 4.4.1
- BRUNEL, N., CHANCE, F., FOURCAUD, N. et ABBOTT, L. (2001). Effects of synaptic noise and filtering on the frequency response of spiking neurons. *Physical Review Letters*, 86(10):2186–2189. 2.5.2
- BRUNEL, N. et HAKIM, V. (1999). Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. *Neural Computation*, 11(7):1621–1671. 2.5.3, 4.2.2, 4.4.1
- BRUNEL, N. et LATHAM, P. (2003). Firing rate of the noisy quadratic integrate-and-fire neuron. *Neural Computation*, 15(10):2281–2306. 2.4.4
- BRUNEL, N. et SERGI, S. (1998). Firing frequency of leaky integrate-and-fire neurons with synaptic current dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, 195(1):87–96. 2.5.3
- BRUNO, R. (2011). Synchrony in sensation. *Current Opinion in Neurobiology*. 4.3.2
- BRUNO, R. et SAKMANN, B. (2006). Cortex is driven by weak but synchronously active thalamocortical synapses. *Science*, 312(5780):1622. 8.4.1
- BÜCKER, H., FORTMEIER, O. et PETERA, M. (2011). Solving a parameter estimation problem in a three-dimensional conical tube on a parallel and distributed software infrastructure. *Journal of Computational Science*. 7.1
- BURACAS, G., ZADOR, A., DEWEESE, M. et ALBRIGHT, T. (1998). Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron*, 20(5):959–969. 3.3.1, 3.4.1
- BURKITT, A. (2001). Balanced neurons : Analysis of leaky integrate-and-fire neurons with reversal potentials. *Biological Cybernetics*, 85(4):247–255. 2.5.3
- BURKITT, A. (2006a). A review of the integrate-and-fire neuron model : I. homogeneous synaptic input. *Biological Cybernetics*, 95(1):1–19. 2.5.3
- BURKITT, A. (2006b). A review of the integrate-and-fire neuron model : Ii. inhomogeneous synaptic input and network properties. *Biological Cybernetics*, 95(2):97–112. 2.5.3
- BUZÁKI, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral Cortex*, 6(2):81–92. 4.5.2

- BUZSÁKI, G. (2004). Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nature Neuroscience*, 7(5):446–451. 1.13, 4.5.3
- BUZSÁKI, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, USA. 4.3.1, 4.5.2
- BUZSÁKI, G., HORVATH, Z., URIOSTE, R., HETKE, J. et WISE, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256(5059):1025–1027. 4.5.3
- CÁCERES, M., CARRILLO, J. et PERTHAME, B. (2010). Analysis of nonlinear noisy integrate and fire neuron models : blow-up and steady states. *The Journal of Mathematical Neuroscience*, 1:1–33. 2.5.2
- CAI, D., TAO, L., SHELLY, M. et MCLAUGHLIN, D. (2004). An effective kinetic representation of fluctuation-driven neuronal networks with application to simple and complex cells in visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(20):7757. 4.4.1
- CALVIN, W. et STEVENS, C. (1968). Synaptic noise and other sources of randomness in motoneuron interspike intervals. *Journal of Neurophysiology*, 31(4):574–587. 3.5.2
- CAMPBELL, N. (1909). The study of discontinuous phenomena. In *Proc. Camb. Phil. Soc*, volume 15, pages 117–136. 2.4.2
- CAPORALE, N. et DAN, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity : a hebbian learning rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31:25–46. 4.5.3
- CARIANI, P. (2001). Temporal coding of sensory information in the brain. *Acoustical Science and Technology*, 22(2):77–84. 4.3.2
- CARIANI, P. et DELGUTTE, B. (1996). Neural correlates of the pitch of complex tones. i. pitch and pitch salience. *Journal of Neurophysiology*, 76(3):1698–1716. 4.3.2
- CARR, C. (1993). Processing of temporal information in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 16(1):223–243. 4.5.3
- CESSAC, B. et SAMUELIDES, M. (2007). From neuron to neural networks dynamics. *The European Physical Journal-Special Topics*, 142(1):7–88. 2.2.1
- CHAN, V., JIN, C. et van SCHAIK, A. (2010). Adaptive sound localization with a silicon cochlea pair. *Frontiers in Neuromorphic Engineering*, 4. 4.18
- CHANG, W. et JIN, D. (2009). Spike propagation in driven chain networks with dominant global inhibition. *Physical Review E*, 79(5):051917. 4.4.3
- CHOUDHARY, A., FOX, G., HIRANANDANI, S., KENNEDY, K., KOELBEL, C., RANKA, S. et SALTZ, J. (1992). Software support for irregular and loosely synchronous problems. *Computing Systems in Engineering*, 3(1-4):43–52. 7.2
- CHRISOCHOIDES, N., HOUSTIS, E. et RICE, J. (1994). Mapping algorithms and software environment for data parallel PDE iterative solvers. *Journal of Parallel and Distributed Computing*, 21(1):75–95. 7.2.3

- CHURCHLAND, M., BYRON, M., CUNNINGHAM, J., SUGRUE, L., COHEN, M., CORRADO, G., NEWSOME, W., CLARK, A., HOSSEINI, P., SCOTT, B. *et al.* (2010). Stimulus onset quenches neural variability : a widespread cortical phenomenon. *Nature Neuroscience*, 13(3):369–378. 3.4.1, 3.6
- CHURCHLAND, M., BYRON, M., RYU, S., SANTHANAM, G. et SHENOY, K. (2006). Neural variability in premotor cortex provides a signature of motor preparation. *The Journal of Neuroscience*, 26(14):3697–3712. 3.4.1
- CLOPATH, C., BÜSING, L., VASILAKI, E. et GERSTNER, W. (2010). Connectivity reflects coding : a model of voltage-based stdp with homeostasis. *Nature Neuroscience*, 13(3): 344–352. 4.5.3
- CONNORS, B. et GUTNICK, M. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in Neurosciences*, 13(3):99–104. 3.3.1
- CONSTANTINOPOLE, C. et BRUNO, R. (2011). Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks. *Neuron*, 69(6):1061–1068. 3.5.2, 8.3.2
- COOMBES, S. (2005). Waves, bumps, and patterns in neural field theories. *Biological Cybernetics*, 93(2):91–108. 4.4.1
- COVER, T., THOMAS, J., WILEY, J. *et al.* (1991). *Elements of information theory*, volume 6. Wiley Online Library. 4.4.4
- COX, D. et WERMUTH, N. (2002). On some models for multivariate binary variables parallel in complexity with the multivariate gaussian distribution. *Biometrika*, 89(2): 462–469. 4.2.5
- CRICK, F. et KOCH, C. (1990). Towards a neurobiological theory of consciousness. *In Seminars in the Neurosciences*, page 203. 4.5.1
- CROCHET, S., FUENTEALBA, P., CISSÉ, Y., TIMOFEEV, I. et STERIADE, M. (2006). Synaptic plasticity in local cortical network in vivo and its modulation by the level of neuronal activity. *Cerebral Cortex*, 16(5):618. 1.7.3
- CROCHET, S. et PETERSEN, C. (2006). Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice. *Nature Neuroscience*, 9(5):608–610. 8.7
- CÂTEAU, H. et FUKAI, T. (2001). Fokker-planck approach to the pulse packet propagation in synfire chain. *Neural Networks*, 14(6-7):675–685. 4.4.3
- DALEY, D. et VERE-JONES, D. (2008). *An Introduction to the Theory of Point Processes. Volume II : General theory and structure*. Probability and its applications. Springer. 2.3.2
- DAN, Y., ALONSO, J., USREY, W., REID, R. *et al.* (1998). Coding of visual information by precisely correlated spikes in the lateral geniculate nucleus. *Nature Neuroscience*, 1:501–507. 4.3.2
- DAN, Y. et POO, M. (2004). Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron*, 44(1):23–30. 1.6.5, 4.5.3

- DAN, Y. et POO, M. (2006). Spike timing-dependent plasticity : from synapse to perception. *Physiological Reviews*, 86(3):1033–1048. 4.5.3
- DAUWELS, J., VIALATTE, F. et CICHOCKI, A. (2008). A comparative study of synchrony measures for the early detection of alzheimer’s disease based on eeg. *In Neural Information Processing*, pages 112–125. Springer. 4.5.2
- DAVIE, J., KOLE, M., LETZKUS, J., RANCZ, E., SPRUSTON, N., STUART, G. et HÄUSSER, M. (2006). Dendritic patch-clamp recording. *Nature Protocols*, 1(3):1235–1247. 9.1
- DAVIES, R., GERSTEIN, G. et BAKER, S. (2006). Measurement of time-dependent changes in the irregularity of neural spiking. *Journal of Neurophysiology*, 96(2):906. 3.3.1
- DAYAN, P., ABBOTT, L. et ABBOTT, L. (2001). Theoretical neuroscience : Computational and mathematical modeling of neural systems. 3.3.2
- de LA ROCHA, J., DOIRON, B., ERIC SHEA-BROWN, K. et REYES, A. (2007). Correlation between neural spike trains increases with firing rate. *Nature*, 448(7155):802–806. 4.4.1, 4.4.3, 8.3.9
- de POLAVIEJA, G., HARSCH, A., KLEPPE, I., ROBINSON, H. et JUUSOLA, M. (2005). Stimulus history reliably shapes action potential waveforms of cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*, 25(23):5657–5665. 9.3.5
- DEAN, A. (1981). The variability of discharge of simple cells in the cat striate cortex. *Experimental Brain Research*, 44(4):437–440. 3.3.1
- DEBANNE, D., GÄHWILER, B. et THOMPSON, S. (1998). Long-term synaptic plasticity between pairs of individual ca3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *The Journal of Physiology*, 507(1):237–247. 4.5.3
- DECHARMS, R. et ZADOR, A. (2000). Neural representation and the cortical code. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1):613–647. 3.7.1
- DECO, G. et HUGUES, E. (2012). Neural network mechanisms underlying stimulus driven variability reduction. *PLoS Computational Biology*, 8(3):e1002395. 3.4.1
- DEISSEROTH, K. (2010). Optogenetics. *Nature Methods*, 8(1):26–29. 1.7.3
- DELBEUCK, X., Van der LINDEN, M. et COLLETTE, F. (2003). Alzheimer’s disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology review*, 13(2):79–92. 4.5.2
- den BERGH, F. V. (2006). *An analysis of particle swarm optimizers*. Thèse de doctorat, University of Pretoria. 5.2.1
- DESTEXHE, A. (1994). Oscillations, complex spatiotemporal behavior, and information transport in networks of excitatory and inhibitory neurons. *Physical Review E*, 50(2):1594. 4.4.1
- DESTEXHE, A. et PARÉ, D. (1999). Impact of network activity on the integrative properties of neocortical pyramidal neurons in vivo. *Journal of Neurophysiology*, 81(4):1531. 3.5.1, 4.2.5

- DESTEXHE, A., RUDOLPH, M., PARÉ, D. *et al.* (2003). The high-conductance state of neocortical neurons in vivo. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(9):739–751. 3.5.1, 3.9, 3.5.1, 3.7.4, 8.2.5, 8.3, 8.3.7, 8.4.2, 9.4
- DEVRIES, S. (1999). Correlated firing in rabbit retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, 81(2):908. 4.3.2
- DEWEESE, M., WEHR, M. et ZADOR, A. (2003). Binary spiking in auditory cortex. *The Journal of Neuroscience*, 23(21):7940. 3.3.1, 3.4.1
- DEWEESE, M. et ZADOR, A. (2004). Shared and private variability in the auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 92(3):1840. 3.2.3, 3.4.1
- DEWEESE, M. et ZADOR, A. (2006). Non-gaussian membrane potential dynamics imply sparse, synchronous activity in auditory cortex. *The Journal of Neuroscience*, 26(47):12206–12218. 8.7, 8.3.8
- DIBA, K. et BUZSÁKI, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nature Neuroscience*, 10(10):1241–1242. 4.5.3
- DIESMANN, M., GEWALTIG, M. et AERTSEN, A. (1999). Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. *Nature*, 402(6761):529–533. 3.7.3, 4.4.3, 4.14, A.2
- DINSTEIN, I., PIERCE, K., EYLER, L., SOLSO, S., MALACH, R., BEHRMANN, M. et COURCHESNE, E. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*, 70(6):1218–1225. 4.5.2
- DRAGOI, G., HARRIS, K. et BUZSÁKI, G. (2003). Place representation within hippocampal networks is modified by long-term potentiation. *Neuron*, 39(5):843–853. 4.5.3
- ECKER, A., BERENS, P., KELIRIS, G., BETHGE, M., LOGOTHETIS, N. et TOLIAS, A. (2010). Decorrelated neuronal firing in cortical microcircuits. *Science*, 327(5965):584. 4.4.1, 9.4
- EDWARDS, C., SKOSNIK, P., STEINMETZ, A., O'DONNELL, B. et HETRICK, W. (2009). Sensory gating impairments in heavy cannabis users are associated with altered neural oscillations. *Behavioral Neuroscience*, 123(4):894. 4.5.2
- EGGERMONT, J. (1992). Neural interaction in cat primary auditory cortex. dependence on recording depth, electrode separation, and age. *Journal of Neurophysiology*, 68(4):1216–1228. 4.2.3, 4.3.2
- EINEVOLL, G., FRANKE, F., HAGEN, E., POUZAT, C. et HARRIS, K. (2011). Towards reliable spike-train recordings from thousands of neurons with multielectrodes. *Current Opinion in Neurobiology*. 1.7.3, 4.2.3
- EKSTROM, A., KAHANA, M., CAPLAN, J., FIELDS, T., ISHAM, E., NEWMAN, E. et FRIED, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425(6954):184–188. 4.5.3

- EL BOUSTANI, S. et DESTEXHE, A. (2009). A master equation formalism for macroscopic modeling of asynchronous irregular activity states. *Neural Computation*, 21(1):46–100. 4.4.1
- ENGEL, A., KÖNIG, P., GRAY, C. et SINGER, W. (1990). Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual cortex : Inter-columnar interaction as determined by cross-correlation analysis. *European Journal of Neuroscience*, 2(7):588–606. 4.3.2
- ENGEL, A., KONIG, P., KREITER, A., SINGER, W. *et al.* (1991a). Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, 252(5009):1177–1177. 4.5.1
- ENGEL, A., KREITER, A., KÖNIG, P. et SINGER, W. (1991b). Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(14):6048. 4.3.2, 4.5.1
- ENGEL, A. et SINGER, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(1):16–25. 4.2, 4.3.2, 4.3.2, 4.5.1, 4.5.1
- ERDÖS, P. et RÉNYI, A. (1959). On random graphs, i. *Publicationes Mathematicae (Debrecen)*, 6:290–297. 4.4.1
- ERMENTROUT, B. (1998). Neural networks as spatio-temporal pattern-forming systems. *Reports on progress in physics*, 61:353. 4.4.1
- ERMENTROUT, G. et COWAN, J. (1979). A mathematical theory of visual hallucination patterns. *Biological Cybernetics*, 34(3):137–150. 4.4.1
- ERMENTROUT, G. et KOPELL, N. (1986). Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, pages 233–253. 2.4.4
- ERMENTROUT, G. et TERMAN, D. (2010). *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Verlag. 1.1
- FAISAL, A. et LAUGHLIN, S. (2007). Stochastic simulations on the reliability of action potential propagation in thin axons. *PLoS Computational Biology*, 3(5):e79. 3.2.3
- FAISAL, A., SELEN, L. et WOLPERT, D. (2008). Noise in the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4):292. 3.2.3
- FAUGERAS, O., TOUBOUL, J. et CESSAC, B. (2009). A constructive mean-field analysis of multi-population neural networks with random synaptic weights and stochastic inputs. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 3. 4.4.1
- FEE, M., KOZHEVNIKOV, A. et HAHNLOSER, R. (2004). Neural mechanisms of vocal sequence generation in the songbird. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1016(1):153–170. 4.5.3
- FELL, J., FERNANDEZ, G., KLAVER, P., ELGER, C. et FRIES, P. (2003). Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? *Brain Research Reviews*, 42(3):265–272. 4.3.2

- FELLOUS, J., HOUWELING, A., MODI, R., RAO, R., TIESINGA, P. et SEJNOWSKI, T. (2001). Frequency dependence of spike timing reliability in cortical pyramidal cells and interneurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(4):1782. 3.4.3
- FENG, J. et BROWN, D. (2000). Impact of correlated inputs on the output of the integrate-and-fire model. *Neural Computation*, 12(3):671–692. 4.2.5
- FETZ, E. et GUSTAFSSON, B. (1983). Relation between shapes of post-synaptic potentials and changes in firing probability of cat motoneurons. *The Journal of Physiology*, 341(1):387. 4.4.1
- FOSTER, D. et WILSON, M. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 440(7084):680–683. 4.5.3
- FOURCAUD, N. et BRUNEL, N. (2002). Dynamics of the firing probability of noisy integrate-and-fire neurons. *Neural Computation*, 14(9):2057–2110. 2.5.3, 8.2.6
- FOURCAUD-TROCMÉ, N., HANSEL, D., VAN VREESWIJK, C. et BRUNEL, N. (2003). How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. *The Journal of Neuroscience*, 23(37):11628–11640. 2.4.4, 5.3.1, 5.4, 6.3.1, 6.4
- FOX, K. et FOX, K. (2008). *Barrel cortex*. Cambridge University Press. 4.3.2
- FRANKS, K., STEVENS, C. et SEJNOWSKI, T. (2003). Independent sources of quantal variability at single glutamatergic synapses. *The Journal of Neuroscience*, 23(8):3186. 3.2.3
- FRANOWICZ, M. et BARTH, D. (1995). Comparison of evoked potentials and high-frequency (gamma-band) oscillating potentials in rat auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 74(1):96–112. 4.3.2
- FREUND, T., KATONA, I. et PIOMELLI, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, 83(3):1017–1066. 4.5.2
- FRIES, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual Review of Neuroscience*, 32:209–224. 4.3.1, 4.3.2, 4.5.1
- FRIES, P., ROELFSEMA, P., ENGEL, A., KÖNIG, P. et SINGER, W. (1997). Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(23):12699. 4.5.1
- FRISTON, K., FRITH, C. *et al.* (1995). Schizophrenia : a disconnection syndrome. *Clinical Neuroscience*, 3(2):89–97. 4.5.2
- FRITH, U. et HAPPÉ, F. (1994). Autism : beyond. *Cognition*, 50(1-3):115–132. 4.5.2
- FUJINO, K. et OERTEL, D. (2001). Cholinergic modulation of stellate cells in the mammalian ventral cochlear nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 21(18):7372–7383. 6.4, 9.2.1
- FUNAHASHI, S. et INOUE, M. (2000). Neuronal interactions related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Cerebral Cortex*, 10(6):535. 4.3.2

- FUSI, S. et MATTIA, M. (1999). Collective behavior of networks with linear (vlsi) integrate-and-fire neurons. *Neural Computation*, 11(3):633–652. 4.4.1
- GAMMAITONI, L., HÄNGGI, P., JUNG, P. et MARCHESONI, F. (1998). Stochastic resonance. *Reviews of Modern Physics*, 70(1):223. 9.4
- GANMOR, E., SEGEV, R. et SCHNEIDMAN, E. (2011a). The architecture of functional interaction networks in the retina. *The Journal of Neuroscience*, 31(8):3044–3054. 4.4.4
- GANMOR, E., SEGEV, R. et SCHNEIDMAN, E. (2011b). Sparse low-order interaction network underlies a highly correlated and learnable neural population code. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(23):9679. 4.4.4
- GEORGOPOULOS, A., SCHWARTZ, A. et KETTNER, R. (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science*, 233(4771):1416. 3.6.3
- GERLAI, R. et GERLAI, J. (2004). Autism : a target of pharmacotherapies? *Drug discovery today*, 9(8):366–374. 4.5.2
- GERSTEIN, G. et CLARK, W. (1964). Simultaneous studies of firing patterns in several neurons. *Science*, 143(3612):1325. 4.2.3
- GERSTEIN, G. et MANDELBROT, B. (1964). Random walk models for the spike activity of a single neuron. *Biophysical Journal*, 4(1):41–68. 2.5.3, 3.5.2
- GERSTNER, W. (1995). Time structure of the activity in neural network models. *Physical Review E*, 51(1):738. 4.4.1
- GERSTNER, W. (2000). Population dynamics of spiking neurons : fast transients, asynchronous states, and locking. *Neural Computation*, 12(1):43–89. 2.7, 2.5.2, 4.4.1
- GERSTNER, W. et BRETTE, R. (2009). Adaptive exponential integrate-and-fire model. *Scholarpedia*, 4(6):8427. 2.4.4
- GERSTNER, W., KEMPTER, R., VAN HEMMEN, J., WAGNER, H. *et al.* (1996a). A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. *Nature*, 383(6595):76–78. 4.5.3
- GERSTNER, W. et KISTLER, W. (2002). *Spiking neuron models*. Cambridge University Press. 2.4.4, 2.5.2, 3.7.1, 3.7.4, 4.5.3
- GERSTNER, W. et NAUD, R. (2009). How good are neuron models? *Science*, 326(5951):379. 5.1, 6.1, 8.2.5, 9.4
- GERSTNER, W., RITZ, R. et VAN HEMMEN, J. (1993). Why spikes? hebbian learning and retrieval of time-resolved excitation patterns. *Biological Cybernetics*, 69(5):503–515. 4.5.3
- GERSTNER, W., VAN HEMMEN, J. et COWAN, J. (1996b). What matters in neuronal locking? *Neural Computation*, 8(8):1653–1676. 4.4.1

- GEWALTIG, M., DIEMANN, M. et AERTSEN, A. (2001). Propagation of cortical synfire activity : survival probability in single trials and stability in the mean. *Neural Networks*, 14(6-7):657–673. 4.4.3
- GINSBURG, K., JOHNSEN, J. et LEVINE, M. (1984). Common noise in the firing of neighbouring ganglion cells in goldfish retina. *The Journal of Physiology*, 351(1):433. 4.3.2
- GIRARDEAU, G., BENCHENANE, K., WIENER, S., BUZSÁKI, G. et ZUGARO, M. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience*, 12(10):1222–1223. 4.5.3
- GIRARDEAU, G. et ZUGARO, M. (2011). Hippocampal ripples and memory consolidation. *Current Opinion in Neurobiology*. 4.20, 4.5.3
- GOCHIN, P., MILLER, E., GROSS, C. et GERSTEIN, G. (1991). Functional interactions among neurons in inferior temporal cortex of the awake macaque. *Experimental Brain Research*, 84(3):505–516. 4.3.2
- GOLDBERG, D. E. (1989). *Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning*. Addison-wesley Reading Menlo Park. 7.2
- GOLDING, N., FERRAGAMO, M. et OERTEL, D. (1999). Role of intrinsic conductances underlying responses to transients in octopus cells of the cochlear nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 19(8):2897–2905. 6.3.1
- GOLDMAN, M. S., GOLOWASCH, J., MARDER, E. et ABBOTT, L. F. (2001). Global structure, robustness, and modulation of neuronal models. *Journal of Neuroscience*, 21(14):5229–5238. 5.1, 6.4
- GOLOMB, D. et RINZEL, J. (1994). Clustering in globally coupled inhibitory neurons. *Physica D : Nonlinear Phenomena*, 72(3):259–282. 4.4.1
- GOODMAN, D. (2010). Code generation : a strategy for neural network simulators. *Neuroinformatics*, pages 1–14. 2.6.2, 6.2.3
- GOODMAN, D. et BRETTE, R. (2008). Brian : a simulator for spiking neural networks in python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2. 2.6.2, 2.8, 2.9, 7.4.1
- GOODMAN, D. et BRETTE, R. (2009). The brian simulator. *Frontiers in Neuroscience*, 3(2):192. 5.1, 5.4, 6.1, 7.4.1, 8.2.5, 9.2.2, A.1
- GOODMAN, D., PRESSNITZER, D. et BRETTE, R. (2009). Sound localization with spiking neural networks. *BMC Neuroscience*, 10(Suppl 1):P313. 2.2.1, 4.5.3
- GOTO, Y. et O'DONNELL, P. (2001). Network synchrony in the nucleus accumbens in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 21(12):4498. 8.7
- GRAMMONT, F. et RIEHLE, A. (1999). Precise spike synchronization in monkey motor cortex involved in preparation for movement. *Experimental Brain Research*, 128(1):118–122. 4.3.2

- GRAUPNER, M. et BRUNEL, N. (2007). Stdp in a bistable synapse model based on camkii and associated signaling pathways. *PLoS Computational Biology*, 3(11):e221. 4.5.3
- GRAY, C. (1999). The temporal correlation hypothesis review of visual feature integration : still alive and well. *Neuron*, 24:31–47. 4.5.1
- GRAY, C. et DI PRISCO, G. (1997). Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat. *The Journal of Neuroscience*, 17(9): 3239–3253. 4.3.2
- GRAY, C., KÖNIG, P., ENGEL, A., SINGER, W. *et al.* (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213):334–337. 4.5.1
- GREEN, M. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry*. 4.5.2
- GREENBERG, D., HOUWELING, A. et KERR, J. (2008). Population imaging of ongoing neuronal activity in the visual cortex of awake rats. *Nature Neuroscience*, 11(7):749–751. 4.2.3
- GRICE, S., SPRATLING, M., KARMILOFF-SMITH, A., HALIT, H., CSIBRA, G., de HAAN, M. et JOHNSON, M. (2001). Disordered visual processing and oscillatory brain activity in autism and williams syndrome. *Neuroreport*, 12(12):2697. 4.5.2
- GRIENBERGER, C. et KONNERTH, A. (2012). Imaging calcium in neurons. *Neuron*, 73(5):862 – 885. 4.2.3
- GROPP, W., LUSK, E. et SKJELLUM, A. (1999). *Using MPI : Portable parallel programming with the Message-Passing Interface*. MIT Press. 7.5
- GUR, M., BEYLIN, A. et SNODDERLY, D. (1997). Response variability of neurons in primary visual cortex (v1) of alert monkeys. *The Journal of Neuroscience*, 17(8):2914. 3.3.1, 3.3.2, 3.4.1, 3.4.2, 3.4.2
- GÜTIG, R., AERTSEN, A. et ROTTER, S. (2003). Analysis of higher-order neuronal interactions based on conditional inference. *Biological Cybernetics*, 88(5):352–359. 4.2.5
- GUYONNEAU, R., VANRULLEN, R. et THORPE, S. (2005). Neurons tune to the earliest spikes through stdp. *Neural Computation*, 17(4):859–879. 4.5.3
- HAFTING, T., FYHN, M., BONNEVIE, T., MOSER, M. et MOSER, E. (2008). Hippocampus-independent phase precession in entorhinal grid cells. *Nature*, 453(7199):1248–1252. 4.5.3
- HAFTING, T., FYHN, M., MOLDEN, S., MOSER, M. et MOSER, E. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052):801–806. 4.5.3
- HAHNLOSER, R., KOZHEVNIKOV, A. et FEE, M. (2002). An ultra-sparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird. *Nature*, 419(6902):65–70. 4.5.3

- HAIDER, B., KRAUSE, M., DUQUE, A., YU, Y., TOURYAN, J., MAZER, J. et MCCORMICK, D. (2010). Synaptic and network mechanisms of sparse and reliable visual cortical activity during nonclassical receptive field stimulation. *Neuron*, 65(1):107–121. 3.4.1
- HAMILL, O., MARTY, A., NEHER, E., SAKMANN, B. et SIGWORTH, F. (1981). Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Archiv European journal of physiology*, 391(2):85–100. 1.7.3
- HAMMOND, C., BERGMAN, H. et BROWN, P. (2007). Pathological synchronization in parkinson’s disease : networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30(7):357–364. 4.5.2
- HANSEL, D., MATO, G. et MEUNIER, C. (1995). Synchrony in excitatory neural networks. *Neural Computation*, 7(2):307–337. 4.4.1
- HANSEN, N. et OSTERMEIER, A. (2001). Completely derandomized self-adaptation in evolution strategies. *Evolutionary computation*, 9(2):159–195. 6.2.1, 7.2
- HANUSCHKIN, A., DIEMANN, M. et MORRISON, A. (2010). A refferent model of song syntax generation in the bengalese finch. *BMC Neuroscience*, 11(Suppl 1):P33. 4.5.3
- HANUSCHKIN, A., HERRMANN, J., MORRISON, A. et DIEMANN, M. (2011). Compositionality of arm movements can be realized by propagating synchrony. *Journal of Computational Neuroscience*, 30(3):675–697. 4.4.3, 4.5.3
- HARRIS, K., CSICSVARI, J., HIRASE, H., DRAGOI, G. et BUZSÁKI, G. (2003). Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature*, 424(6948):552–556. 4.5.3
- HARRIS, K., HENZE, D., CSICSVARI, J., HIRASE, H. et BUZSÁKI, G. (2000). Accuracy of tetrode spike separation as determined by simultaneous intracellular and extracellular measurements. *Journal of Neurophysiology*, 84(1):401. 4.2.3
- HARRIS, K., HENZE, D., HIRASE, H., LEINEKUGEL, X., DRAGOI, G., CZURKÓ, A., BUZSÁKI, G. et al. (2002). Spike train dynamics predicts theta-related phase precession in hippocampal pyramidal cells. *Nature*, 417(6890):738–741. 4.5.3
- HARTVEIT, E. et HEGGELUND, P. (1994). Response variability of single cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. comparison with retinal input and effect of brain stem stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 72(3):1278. 3.3.2, 3.4.2
- HARVEY, C., COLLMAN, F., DOMBECK, D. et TANK, D. (2009). Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*, 461(7266):941–946. 8.7
- HAYON, G., ABELES, M. et LEHMANN, D. (2005). A model for representing the dynamics of a system of synfire chains. *Journal of Computational Neuroscience*, 18(1):41–53. 4.5.3
- HEBB, D. (1949). *The Organization of Behavior*. Wiley, New York. 4.5.3

- HENZE, D. et BUZSÁKI, G. (2001). Action potential threshold of hippocampal pyramidal cells in vivo is increased by recent spiking activity. *Neuroscience*, 105(1):121–130. 8.2.4, 9.3.5
- HERRMANN, A. et GERSTNER, W. (2001). Noise and the psth response to current transients : I. general theory and application to the integrate-and-fire neuron. *Journal of Computational Neuroscience*, 11(2):135–151. 4.4.1
- HERRMANN, A. et GERSTNER, W. (2002). Noise and the psth response to current transients : II. integrate-and-fire model with slow recovery and application to motoneuron data. *Journal of Computational Neuroscience*, 12(2):83–95. 4.4.1
- HERRMANN, M., HERTZ, J. et PRÜGEL-BENNETT, A. (1995). Analysis of synfire chains. *Network : Computation in Neural Systems*, 6(3):403–414. 4.4.3
- HILL, E. et FRITH, U. (2003). Understanding autism : insights from mind and brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 358(1430):281–289. 4.5.2
- HOF, P. et MORRISON, J. (1994). The cellular basis of cortical disconnection in alzheimer disease and related dementing conditions. *Alzheimer disease. Raven Press, New York*, pages 197–230. 4.5.2
- HOLT, G., SOFTKY, W., KOCH, C. et DOUGLAS, R. (1996). Comparison of discharge variability in vitro and in vivo in cat visual cortex neurons. *Journal of Neurophysiology*, 75(5):1806. 3.3.1, 3.3, 3.3.1
- HU, W., TIAN, C., LI, T., YANG, M., HOU, H. et SHU, Y. (2009). Distinct contributions of nav1. 6 and nav1. 2 in action potential initiation and backpropagation. *Nature Neuroscience*, 12(8):996–1002. 6.3.1, 6.3.2, 6.5, 6.4
- HUBL, D., KOENIG, T., STRIK, W., FEDERSPIEL, A., KREIS, R., BOESCH, C., MAIER, S., SCHROTH, G., LOVBLAD, K. et DIERKS, T. (2004). Pathways that make voices : white matter changes in auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 61(7):658. 4.5.2
- HUNTER, J., MILTON, J., THOMAS, P. et COWAN, J. (1998). Resonance effect for neural spike time reliability. *Journal of Neurophysiology*, 80(3):1427. 3.4.3
- HUSSMAN, J. (2001). Letters to the editor : suppressed gabaergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(2):247–248. 4.5.2
- HUYS, Q. J. M., AHRENS, M. B. et PANINSKI, L. (2006). Efficient estimation of detailed Single-Neuron models. *Journal of Neurophysiology*, 96(2):872–890. 5.4, 6.4
- IKEGAYA, Y., AARON, G., COSSART, R., ARONOV, D., LAMPL, I., FERSTER, D. et YUSTE, R. (2004). Synfire chains and cortical songs : temporal modules of cortical activity. *Science*, 304(5670):559. 4.5.3
- ILAN, A., SMITH, M. et GEVINS, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, 176(2):214–222. 4.5.2

- IZHIKEVICH, E. (2003). Simple model of spiking neurons. *Neural Networks, IEEE Transactions on*, 14(6):1569–1572. 2.6, 5.3.1, 6.3.1, 6.4
- IZHIKEVICH, E. (2006). Polychronization : Computation with spikes. *Neural Computation*, 18(2):245–282. 3.7.4, 4.5.3
- IZHIKEVICH, E. (2007). *Dynamical systems in neuroscience : The geometry of excitability and bursting*. The MIT press. 2.4.4, 4.3.1
- IZHIKEVICH, E. et EDELMAN, G. (2008). Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proceedings of the national academy of sciences*, 105(9):3593. 2.2.1
- JACOBSON, G., DIBA, K., YARON-JAKOUBOVITCH, A., OZ, Y., KOCH, C., SEGEV, I. et YAROM, Y. (2005). Subthreshold voltage noise of rat neocortical pyramidal neurones. *The Journal of Physiology*, 564(1):145. 3.2.3
- JACQUEMIN, C. (1994). A temporal connectionist approach to natural language. *ACM SIGART Bulletin*, 5(3):12–22. 4.5.3
- JAHNKE, A., SCHÖNAUER, T., ROTH, U., MOHRAZ, K. et KLAR, H. (1997). Simulation of spiking neural networks on different hardware platforms. *Artificial Neural Networks—ICANN’97*, pages 1187–1192. 2.2.1
- JAMES, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New York : Dover Publications. 4.5.3
- JAYNES, E. (1957). Information theory and statistical mechanics. ii. *Physical Review*, 108(2):171. 4.4.4
- JEFFRESS, L. (1948). A place theory of sound localization. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 41(1):35. 4.5.3
- JEONG, J., GORE, J. et PETERSON, B. (2001). Mutual information analysis of the eeg in patients with alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 112(5):827–835. 4.5.2
- JIRSCH, J., URRESTARAZU, E., LEVAN, P., OLIVIER, A., DUBEAU, F. et GOTMAN, J. (2006). High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*, 129(6):1593–1608. 4.5.2
- JOLIOT, M., RIBARY, U. et LLINAS, R. (1994). Human oscillatory brain activity near 40 hz coexists with cognitive temporal binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(24):11748. 4.5.1
- JOLIVET, R., KOBAYASHI, R., RAUCH, A., NAUD, R., SHINOMOTO, S. et GERSTNER, W. (2008a). A benchmark test for a quantitative assessment of simple neuron models. *Journal of Neuroscience Methods*, 169(2):417–424. 2.4.5, 2.4.6, 5.1, 5.2.1, 6.2.1, 9.4
- JOLIVET, R., LEWIS, T. et GERSTNER, W. (2004). Generalized integrate-and-fire models of neuronal activity approximate spike trains of a detailed model to a high degree of accuracy. *Journal of Neurophysiology*, 92(2):959. 2.4.4, 2.4.6, 5.1, 6.1
- JOLIVET, R., RAUCH, A., LÜSCHER, H. et GERSTNER, W. (2006a). Integrate-and-fire models with adaptation are good enough : predicting spike times under random current injection. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 18:595–602. 2.4.5, 2.4.6

- JOLIVET, R., RAUCH, A., LÜSCHER, H. et GERSTNER, W. (2006b). Predicting spike timing of neocortical pyramidal neurons by simple threshold models. *Journal of computational neuroscience*, 21(1):35–49. 2.4.6
- JOLIVET, R., SCHURMANN, F., BERGER, T. K., NAUD, R., GERSTNER, W. et ROTH, A. (2008b). The quantitative single-neuron modeling competition. *Biological Cybernetics*, 99(4-5):417–426. 6.1
- JONES, E., OLIPHANT, T. et PETERSON, P. (2001). Scipy : Open source scientific tools for python. <http://www.scipy.org>. 2.6.2, 2.6.2
- JORIS, P., SMITH, P. et YIN, T. (1998). Coincidence detection minireview in the auditory system : 50 years after jeffress. *Neuron*, 21:1235–1238. 4.3.2, 4.3.3, 4.5.3
- JUST, M., CHERKASSKY, V., KELLER, T., KANA, R. et MINSHEW, N. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism : evidence from an fmri study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, 17(4):951–961. 4.5.2
- JUST, M., CHERKASSKY, V., KELLER, T. et MINSHEW, N. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism : evidence of underconnectivity. *Brain*, 127(8):1811–1821. 4.5.2
- KANIZSA, G. (1979). *Organization in vision : Essays on Gestalt perception*. Praeger New York. 4.15, 4.5.1
- KARA, P., REINAGEL, P. et REID, R. (2000). Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron*, 27(3):635–646. 3.3.2, 3.3.2, 3.4, 3.4.2
- KARMARKAR, U. et BUONOMANO, D. (2002). A model of spike-timing dependent plasticity : one or two coincidence detectors ? *Journal of Neurophysiology*, 88(1):507–513. 4.5.3
- KATZ, L. et CRACCO, R. (1971). A review of the cerebral rhythms in the waking eeg. *Am J EEG Technol*, 11:77–100. 4.3.1
- KEIL, A., MÜLLER, M., RAY, W., GRUBER, T. et ELBERT, T. (1999). Human gamma band activity and perception of a gestalt. *The Journal of Neuroscience*, 19(16):7152–7161. 4.5.1
- KELSO, S., GANONG, A. et BROWN, T. (1986). Hebbian synapses in hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83(14):5326. 4.5.3
- KEMPTER, R., GERSTNER, W., HEMMEN, J. et WAGNER, H. (1998). Extracting oscillations : Neuronal coincidence detection with noisy periodic spike input. *Neural Computation*, 10(8):1987–2017. 4.4.2, 9.4
- KEMPTER, R., GERSTNER, W., VAN HEMMEN, J. et WAGNER, H. (1996). Temporal coding in the submillisecond range : model of barn owl auditory pathway. *Advances in Neural Information Processing Systems*, pages 124–130. 4.5.3

- KENNEDY, J. et EBERHART, R. C. (1995). Particle swarm optimization. *In Proceedings of IEEE international conference on neural networks*, volume 4, pages 1942–1948. Piscataway, NJ : IEEE. 5.2.1, 7.2
- KEPECS, A., VAN ROSSUM, M., SONG, S. et TEGNER, J. (2002). Spike-timing-dependent plasticity : common themes and divergent vistas. *Biological Cybernetics*, 87(5):446–458. 4.5.3
- KEYSERS, C., XIAO, D., FÖLDIÁK, P. et PERRETT, D. (2001). The speed of sight. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(1):90–101. 3.7.4
- KIRKWOOD, P. et SEARS, T. (1978). The synaptic connexions to intercostal motoneurons as revealed by the average common excitation potential. *The Journal of Physiology*, 275(1):103. 4.4.1
- KLÖCKNER, A., PINTO, N., LEE, Y., CATANZARO, B., IVANOV, P., FASIH, A., SARMA, A. D., NANONGKAI, D., PANDURANGAN, G. et TETALI, P. (2009). PyCUDA : GPU Run-Time code generation for High-Performance computing. *Arxiv preprint arXiv :0911.3456*. 5.2.2, 6.2.3, 7.2.4
- KNOX, C. (1974). Cross-correlation functions for a neuronal model. *Biophysical Journal*, 14(8):567–582. 4.4.1
- KOBAYASHI, R., TSUBO, Y. et SHINOMOTO, S. (2009). Made-to-order spiking neuron model equipped with a multi-timescale adaptive threshold. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 3. 2.6, 2.4.6, 6.1, 6.3.1, 6.4
- KOHN, A., ZANDVAKILI, A. et SMITH, M. (2009). Correlations and brain states : from electrophysiology to functional imaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(4):434–438. 4.3.2
- KÖNIG, P., ENGEL, A. et SINGER, W. (1996). Integrator or coincidence detector? the role of the cortical neuron revisited. *Trends in Neurosciences*, 19(4):130–137. 8.1
- KREITER, A. et SINGER, W. (1992). Oscillatory neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*, 4(4):369–375. 4.3.2, 4.7
- KREITER, A. et SINGER, W. (1996). Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *The Journal of Neuroscience*, 16(7):2381–2396. 4.5.1
- KREMKOW, J., PERRINET, L., MASSON, G. et AERTSEN, A. (2010). Functional consequences of correlated excitatory and inhibitory conductances in cortical networks. *Journal of Computational Neuroscience*, 28(3):579–594. 4.4.3
- KRISHNAN, G., VOHS, J., HETRICK, W., CARROLL, C., SHEKHAR, A., BOCKBRADER, M. et O'DONNELL, B. (2005). Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 116(3):614–624. 4.5.2
- KRUGER, J. et AIPLE, F. (1988). Multimicroelectrode investigation of monkey striate cortex : spike train correlations in the infragranular layers. *Journal of Neurophysiology*, 60(2):798–828. 3.11, 4.2.3

- KRUMIN, M. et SHOHAM, S. (2009). Generation of spike trains with controlled auto-and cross-correlation functions. *Neural Computation*, 21(6):1642–1664. 4.2.5
- KUBICKI, M., MCCARLEY, R., WESTIN, C., PARK, H., MAIER, S., KIKINIS, R., JOLLESZ, F. et SHENTON, M. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(1):15–30. 4.5.2
- KUHN, A., AERTSEN, A. et ROTTER, S. (2003). Higher-order statistics of input ensembles and the response of simple model neurons. *Neural Computation*, 15(1):67–101. 4.2.5, 8.2.4, 8.3, 8.3.8
- KUMAR, A., ROTTER, S. et AERTSEN, A. (2008). Conditions for propagating synchronous spiking and asynchronous firing rates in a cortical network model. *The Journal of Neuroscience*, 28(20):5268–5280. 4.4.3
- KUMAR, A., ROTTER, S. et AERTSEN, A. (2010). Spiking activity propagation in neuronal networks : reconciling different perspectives on neural coding. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9):615–627. 4.4.3, 8.1
- KUMAR, V. (2002). *Introduction to Parallel Computing*. Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc. 7.1
- KUWADA, S. et YIN, T. (1983). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. i. effects of long interaural delays, intensity, and repetition rate on interaural delay function. *Journal of Neurophysiology*, 50(4):981–999. 4.3.3
- KWON, J., O'DONNELL, B., WALLENSTEIN, G., GREENE, R., HIRAYASU, Y., NESTOR, P., HASSELMO, M., POTTS, G., SHENTON, M. et MCCARLEY, R. (1999). Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56(11):1001. 4.5.2
- LAMPL, I., REICHOVA, I. et FERSTER, D. (1999). Synchronous membrane potential fluctuations in neurons of the cat visual cortex. *Neuron*, 22(2):361–374. 3.6.2
- LAPICQUE, L. (1907). Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. *J. Physiol. Pathol. Gen*, 9:620–635. 2.4.4
- LATHAM, P. et NIRENBERG, S. (2005). Synergy, redundancy, and independence in population codes, revisited. *The Journal of Neuroscience*, 25(21):5195–5206. 4.4.4
- LAURENT, G. (1996). Dynamical representation of odors by oscillating and evolving neural assemblies. *Trends in Neurosciences*, 19(11):489–496. 4.8, 4.3.2
- LAURENT, G. *et al.* (2002). Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(11):884–895. 4.5.3
- LAURENT, G. et DAVIDOWITZ, H. (1994). Encoding of olfactory information with oscillating neural assemblies. *Science*, 265(5180):1872–1875. 4.5.3
- LAURENT, G., WEHR, M. et DAVIDOWITZ, H. (1996). Temporal representations of odors in an olfactory network. *The Journal of Neuroscience*, 16(12):3837–3847. 4.3.2

- LEBEDEV, M. et NELSON, R. (1995). Rhythmically firing (20–50 hz) neurons in monkey primary somatosensory cortex : Activity patterns during initiation of vibratory-cued hand movements. *Journal of Computational Neuroscience*, 2(4):313–334. 4.3.2
- LEE, D. (2003). Coherent oscillations in neuronal activity of the supplementary motor area during a visuomotor task. *The Journal of Neuroscience*, 23(17):6798–6809. 4.3.2
- LEE, D., PORT, N., KRUSE, W. et GEORGOPOULOS, A. (1998). Variability and correlated noise in the discharge of neurons in motor and parietal areas of the primate cortex. *The Journal of Neuroscience*, 18(3):1161. 3.3.1, 3.4.1, 3.6.2
- LÉGER, J., STERN, E., AERTSEN, A. et HECK, D. (2005). Synaptic integration in rat frontal cortex shaped by network activity. *Journal of Neurophysiology*, 93(1):281–293. 8.7, 9.3.4, 9.5
- LEIST, A., PLAYNE, D. et HAWICK, K. (2010). Interactive visualisation of spins and clusters in regular and small-world Ising models with CUDA on GPUs. *Journal of Computational Science*, 1(1):33–40. 7.1
- LEUTGEB, S., LEUTGEB, J., TREVES, A., MOSER, M. et MOSER, E. (2004). Distinct ensemble codes in hippocampal areas ca3 and ca1. *Science*, 305(5688):1295. 3.6.3
- LEVINE, M., CLELAND, B., MUKHERJEE, P. et KAPLAN, E. (1996). Tailoring of variability in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Biological Cybernetics*, 75(3):219–227. 3.3.2, 3.4.2
- LEVINE, M., CLELAND, B. et ZIMMERMAN, R. (1992). Variability of responses of cat retinal ganglion cells. *Visual Neuroscience*, 8:277–279. 3.3.2, 3.4.2
- LEVY, R., HUTCHISON, W., LOZANO, A. et DOSTROVSKY, J. (2000). High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *The Journal of Neuroscience*, 20(20):7766–7775. 4.5.2
- LEWICKI, M. (1998). A review of methods for spike sorting : the detection and classification of neural action potentials. *Network : Computation in Neural Systems*, 9(4):53–78. 4.2.3
- LEWIS, C., GEBBER, G., LARSEN, P. et BARMAN, S. (2001). Long-term correlations in the spike trains of medullary sympathetic neurons. *Journal of neurophysiology*, 85(4):1614–1622. 3.3.2
- LEWIS, J. et KRISTAN, W. (1998). A neuronal network for computing population vectors in the leech. *Nature*, 391(6662):76–79. 3.6.3
- LI, M. et GREENSIDE, H. (2006). Stable propagation of a burst through a one-dimensional homogeneous excitatory chain model of songbird nucleus hvc. *Physical Review E*, 74(1):011918. 4.5.3
- LICKLIDER, J. (1951). A duplex theory of pitch perception. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 7(4):128–134. 4.5.3

- LIM, D., ONG, Y., JIN, Y., SENDHOFF, B. et LEE, B. (2007). Efficient hierarchical parallel genetic algorithms using grid computing. *Future Generation Computer Systems*, 23(4):658–670. 7.2
- LING, G. et GERARD, R. (1949). The normal membrane potential of frog sartorius fibers. *Journal of cellular and comparative physiology*, 34(3):383–396. 1.7.3
- LISMAN, J. (2005). The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus*, 15(7):913–922. 4.5.3
- LITVAK, V., SOMPOLINSKY, H., SEGEV, I. et ABELES, M. (2003). On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory–inhibitory balance. *The Journal of Neuroscience*, 23(7):3006. 4.4.3
- LIU, C. et NYKAMP, D. (2009). A kinetic theory approach to capturing interneuronal correlation : the feed-forward case. *Journal of Computational Neuroscience*, 26(3):339–368. 4.4.1
- LONDON, M., ROTH, A., BEEREN, L., HÄUSSER, M. et LATHAM, P. (2010). Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex. *Nature*, 466(7302):123–127. (document), 3.7.3, 3.7.4, 8.1, 8.4.3, 9.4, 9.4, A, A.1, A.2
- LONDON, M., SCHREIBMAN, A., HAUSSEER, M., LARKUM, M. et SEGEV, I. (2002). The information efficacy of a synapse. *Nature Neuroscience*, 5(4):332–340. A.2
- LONG, M., JIN, D. et FEE, M. (2010). Support for a synaptic chain model of neuronal sequence generation. *Nature*, 468(7322):394–399. 4.5.3
- LORENZI, C., GILBERT, G., CARN, H., GARNIER, S. et MOORE, B. (2006). Speech perception problems of the hearing impaired reflect inability to use temporal fine structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(49):18866–18869. 4.3.2
- LOUAGE, D., van der HEIJDEN, M. et JORIS, P. (2005). Enhanced temporal response properties of anteroventral cochlear nucleus neurons to broadband noise. *The Journal of Neuroscience*, 25(6):1560–1570. 6.4
- LUCZAK, A., BARTHÓ, P. et HARRIS, K. (2009). Spontaneous events outline the realm of possible sensory responses in neocortical populations. *Neuron*, 62(3):413–425. 4.5.3
- LUCZAK, A., BARTHÓ, P., MARGUET, S., BUZSÁKI, G. et HARRIS, K. (2007). Sequential structure of neocortical spontaneous activity in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(1):347. 4.5.3
- MA, W., BECK, J., LATHAM, P. et POUGET, A. (2006). Bayesian inference with probabilistic population codes. *Nature Neuroscience*, 9(11):1432–1438. 3.6.3
- MAASS, W. (1997). Networks of spiking neurons : the third generation of neural network models. *Neural Networks*, 10(9):1659–1671. 2.2.1
- MAASS, W. (2001). On the relevance of time in neural computation and learning. *Theoretical Computer Science*, 261(1):157–178. 2.2.1

- MAASS, W. et BISHOP, C. (2001). *Pulsed neural networks*. The MIT Press. 2.2.1
- MACKE, J., BERENS, P., ECKER, A., TOLIAS, A. et BETHGE, M. (2009). Generating spike trains with specified correlation coefficients. *Neural Computation*, 21(2):397–423. 4.2.5
- MACLEOD, K., BÄCKER, A. et LAURENT, G. (1998). Who reads temporal information contained across synchronized and oscillatory spike trains? *Nature*, 395(6703):693–698. 4.3.2
- MACLEOD, K. et LAURENT, G. (1996). Distinct mechanisms for synchronization and temporal patterning of odor-encoding neural assemblies. *Science*, 274(5289):976. 4.3.2
- MAGNUSSON, A., PARK, T., PECKA, M., GROTHE, B. et KOCH, U. (2008). Retrograde gaba signaling adjusts sound localization by balancing excitation and inhibition in the brainstem. *Neuron*, 59(1):125–137. 6.4, 6.3.1
- MAIMON, G. et ASSAD, J. (2009). Beyond poisson : increased spike-time regularity across primate parietal cortex. *Neuron*, 62(3):426–440. 3.3.1
- MAINEN, Z. et SEJNOWSKI, T. (1995). Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*, 268(5216):1503. 3.4.3, 3.8, 5.1, 5.2.1, 5.4, 6.4
- MALDONADO, P., FRIEDMAN-HILL, S. et GRAY, C. (2000). Dynamics of striate cortical activity in the alert macaque : ii. fast time scale synchronization. *Cerebral Cortex*, 10(11):1117–1131. 4.3.2
- MARKRAM, H., LÜBKE, J., FROTSCHER, M. et SAKMANN, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic aps and EPSPs. *Science*, 275(5297):213–215. 1.6.5, 4.5.3
- MARROSU, F., SANTONI, F., FÀ, M., PULIGHEDDU, M., BARBERINI, L., GENUGU, F., FRAU, R., MANUNTA, M. et MEREU, G. (2006). Beta and gamma range eeg power-spectrum correlation with spiking discharges in dba/2j mice absence model : Role of gabab receptors. *Epilepsia*, 47(3):489–494. 4.5.2
- MARTINERIE, J., ADAM, C., LE VAN QUYEN, M., BAULAC, M., CLEMENCEAU, S., RENAULT, B., VARELA, F. *et al.* (1998). Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis. *Nature Medicine*, 4(10):1173–1176. 4.5.2
- MASQUELIER, T., GUYONNEAU, R. et THORPE, S. (2009). Competitive stdp-based spike pattern learning. *Neural Computation*, 21(5):1259–1276. 4.5.3
- MASTRONARDE, D. (1983). Correlated firing of cat retinal ganglion cells. i. spontaneously active inputs to x-and y-cells. *Journal of Neurophysiology*, 49(2):303–324. 4.3.2
- MASTRONARDE, D. (1989). Correlated firing of retinal ganglion cells. *Trends in Neurosciences*, 12(2):75–80. 4.3
- MCCORMICK, D. A., SHU, Y. et YU, Y. (2007). Neurophysiology : Hodgkin and huxley model–still standing? *Nature*, 445(7123):E1–2 ; discussion E2–3. 5.4, 6.3.1, 6.3.2, 6.4

- MCCULLOCH, W. et PITTS, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology*, 5(4):115–133. 2.2.1
- MCGINLEY, M. et OERTEL, D. (2006). Rate thresholds determine the precision of temporal integration in principal cells of the ventral cochlear nucleus. *Hearing research*, 216:52–63. 6.3.1
- MCINNES, L., ALLAN, B., ARMSTRONG, R., BENSON, S., BERNHOLDT, D., DAHLGREN, T., DIACHIN, L., KRISHNAN, M., KOHL, J. et LARSON, J. (2006). Parallel PDE-based simulations using the common component architecture. *Numerical Solution of Partial Differential Equations on Parallel Computers*, pages 327–381. 7.2.3
- MEEREN, H., PIJN, J., VAN LUIJTELAAR, E., COENEN, A. et da SILVA, F. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of Neuroscience*, 22(4):1480–1495. 4.5.2
- MEHRING, C., HEHL, U., KUBO, M., DIESMANN, M. et AERTSEN, A. (2003). Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks. *Biological Cybernetics*, 88(5):395–408. 4.4.1, 4.4.3
- MEISTER, M. et BERRY, M. (1999). The neural code of the retina. *Neuron*, 22:435–450. 4.3.2, 8.1
- MEISTER, M., LAGNADO, L. et BAYLOR, D. (1995). Concerted signaling by retinal ganglion cells. *Science*, 270(5239):1207. 1.7.3, 4.3.2, 4.4, 4.4.4
- MIDDLEBROOKS, J., CLOCK, A., XU, L. et GREEN, D. (1994). A panoramic code for sound location by cortical neurons. *Science*, 264(5160):842–844. 4.5.3
- MIROLLO, R. et STROGATZ, S. (1990). Synchronization of pulse-coupled biological oscillators. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, pages 1645–1662. 4.4.1
- MIURA, K., OKADA, M. et AMARI, S. (2006). Estimating spiking irregularities under changing environments. *Neural Computation*, 18(10):2359–2386. 3.3.1
- MOKEICHEV, A., OKUN, M., BARAK, O., KATZ, Y., BEN-SHAHAR, O. et LAMPL, I. (2007). Stochastic emergence of repeating cortical motifs in spontaneous membrane potential fluctuations in vivo. *Neuron*, 53(3):413–425. 4.5.3
- MONIER, C., FOURNIER, J. et FREGNAC, Y. (2008). In vitro and in vivo measures of evoked excitatory and inhibitory conductance dynamics in sensory cortices. *Journal of Neuroscience Methods*, 169(2):323–365. 1.7.3
- MORENO, R., de LA ROCHA, J., RENART, A. et PARGA, N. (2002). Response of spiking neurons to correlated inputs. *Physical Review Letters*, 89(28):288101. 4.4.2, 4.4.3, 8.1
- MORENO-BOTE, R. et PARGA, N. (2004). Role of synaptic filtering on the firing response of simple model neurons. *Physical Review Letters*, 92(2):28102. 4.4.2, 4.4.3
- MORENO-BOTE, R. et PARGA, N. (2006). Auto-and crosscorrelograms for the spike response of leaky integrate-and-fire neurons with slow synapses. *Physical Review Letters*, 96(2):28101. 4.4.1, 4.4.3

- MORENO-BOTE, R., RENART, A. et PARGA, N. (2008). Theory of input spike auto- and cross-correlations and their effect on the response of spiking neurons. *Neural Computation*, 20(7):1651–1705. 4.2.4, 4.4.2, 4.4.3
- MORRISON, A., AERTSEN, A. et DIEMANN, M. (2007). Spike-timing-dependent plasticity in balanced random networks. *Neural Computation*, 19(6):1437–1467. 4.5.3
- MORTON, K. W. et MAYERS, D. F. (2005). *Numerical solution of partial differential equations : an introduction*. Cambridge Univ Pr. 7.2.3
- MOSCOVITCH, M., NADEL, L., WINOCUR, G., GILBOA, A. et ROSENBAUM, R. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2):179–190. 4.5.3
- MOSER, E., KROPFF, E. et MOSER, M. (2008). Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annual Review of Neuroscience*, 31:69–89. 4.5.3
- MUELLER, C. L., BAUMGARTNER, B., OFENBECK, G., SCHRADER, B. et SBALZARINI, I. F. (2009). pCMALib : a parallel Fortran 90 library for the evolution strategy with covariance matrix adaptation. In *Proceedings of the 11th Annual conference on Genetic and evolutionary computation*, pages 1411–1418. ACM. 7.2
- MULERT, C., KIRSCH, V., PASCUAL-MARQUI, R., MCCARLEY, R. et SPENCER, K. (2011). Long-range synchrony of gamma oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 79(1):55–63. 4.5.2
- MUNRO, S., THOMAS, K. et ABU-SHAAR, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365:61. 4.5.2
- MURTHY, V. et FETZ, E. (1992). Coherent 25-to 35-hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12):5670. 4.3.2
- NÁDASDY, Z., HIRASE, H., CZURKÓ, A., CSICSVARI, J. et BUZSÁKI, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 19(21):9497–9507. 4.5.3
- NAKASATO, N. (2011). Implementation of a parallel tree method on a GPU. *Journal of Computational Science*. 7.1
- NASE, G., SINGER, W., MONYER, H. et ENGEL, A. (2003). Features of neuronal synchrony in mouse visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, 90(2):1115–1123. 4.3.2
- NAUNDORF, B., WOLF, F. et VOLGUSHEV, M. (2006). Unique features of action potential initiation in cortical neurons. *Nature*, 440(7087):1060–1063. 5.4, 6.3.1, 6.4
- NEUENSCHWANDER, S., ENGEL, A., KÖNIG, P., SINGER, W. et VARELA, F. (1996). Synchronization of neuronal responses in the optic tectum of awake pigeons. *Visual Neuroscience*, 13(03):575–584. 4.3.2
- NEUENSCHWANDER, S. et SINGER, W. (1996). Long-range synchronization of oscillatory light responses in the cat retina and lateral geniculate nucleus. *Nature*, 379(6567):728–733. 4.3.2, 4.3.2

- NICKOLLS, J., BUCK, I., GARLAND, M. et SKADRON, K. (2008). Scalable parallel programming with CUDA. *Queue*, 6(2):40–53. 2.6.2
- NICOLELIS, M., BACCALA, L., LIN, R. et CHAPIN, J. (1995). Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science*, 268(5215):1353. 4.3.2
- NICOLELIS, M. et RIBEIRO, S. (2002). Multielectrode recordings : the next steps. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(5):602–606. 4.2.3
- NIEBUR, E. (2007). Generation of synthetic spike trains with defined pairwise correlations. *Neural Computation*, 19(7):1720–1738. 4.2.5
- NIEDERMEYER, E. et DA SILVA, F. (2005). *Electroencephalography : basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins. 4.5.2
- NILSEN, J., CAI, X., HØYLAND, B. et LANGTANGEN, H. (2010). Simplifying the parallelization of scientific codes by a function-centric approach in Python. *Computational Science & Discovery*, 3:015003. 7.6
- NOTTEBOHM, F., ALVAREZ-BUYLLA, A., CYNX, J., KIRN, J., LING, C., NOTTEBOHM, M., SUTER, R., TOLLES, A. et WILLIAMS, H. (1990). Song learning in birds : the relation between perception and production. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, 329(1253):115–124. 4.5.3
- NOWAK, L., SANCHEZ-VIVES, M. et MCCORMICK, D. (1997). Influence of low and high frequency inputs on spike timing in visual cortical neurons. *Cerebral Cortex*, 7(6):487. 3.4.3
- O’KEEFE, J. (1979). A review of the hippocampal place cells. *Progress in Neurobiology*, 13(4):419–439. 4.5.3
- O’KEEFE, J. et DOSTROVSKY, J. (1971). The hippocampus as a spatial map : Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*. 4.5.3
- O’KEEFE, J. et RECCE, M. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the eeg theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3):317–330. 3.6.3, 4.5.3, 4.5.3
- OKUN, M., MOKEICHEV, A., KATZ, Y. et LAMPL, I. (2009). On the dynamics of synaptic inputs during ongoing activity in the cortex. In JOSIC, K., RUBIN, J., MATIAS, M. et ROMO, R., éditeurs : *Coherent Behavior in Neuronal Networks*, volume 3 de *Springer Series in Computational Neuroscience*, pages 1–16. Springer New York. 4.5.3
- OLIPHANT, T. E. (2007). Python for scientific computing. *Computing in Science & Engineering*, pages 10–20. 7.1
- ORAM, M., WIENER, M., LESTIENNE, R. et RICHMOND, B. (1999). Stochastic nature of precisely timed spike patterns in visual system neuronal responses. *Journal of Neurophysiology*, 81(6):3021. 3.3.1, 3.3.2, 3.4.2, 4.5.3
- OSTOJIC, S. et BRUNEL, N. (2011). From spiking neuron models to linear-nonlinear models. *PLoS Computational Biology*, 7(1):e1001056. 2.5.2

- OSTOJIC, S., BRUNEL, N. et HAKIM, V. (2009). How connectivity, background activity, and synaptic properties shape the cross-correlation between spike trains. *The Journal of Neuroscience*, 29(33):10234. 4.4.1
- OSWALD, A. et REYES, A. (2008). Maturation of intrinsic and synaptic properties of layer 2/3 pyramidal neurons in mouse auditory cortex. *Journal of Neurophysiology*, 99(6):2998. 8.1, 8.2.4, 8.4.1, 9.4
- OWENS, J. D., LUEBKE, D., GOVINDARAJU, N., HARRIS, M., KRUGER, J., LEFOHN, A. E. et PURCELL, T. J. (2007). A survey of general-purpose computation on graphics hardware. In *Computer Graphics Forum*, volume 26, pages 80–113. Citeseer. 5.2.2, 6.2.3, 7.1
- PANINSKI, L., PILLOW, J. et LEWI, J. (2007). Statistical models for neural encoding, decoding, and optimal stimulus design. *Progress in Brain Research*, 165:493–507. 5.4, 6.4
- PANINSKI, L., PILLOW, J. W. et SIMONCELLI, E. P. (2004). Maximum likelihood estimation of a stochastic integrate-and-fire neural encoding model. *Neural Computation*, 16(12):2533–2561. 5.4, 6.4
- PARÉ, D., SHINK, E., GAUDREAU, H., DESTEXHE, A. et LANG, E. (1998). Impact of spontaneous synaptic activity on the resting properties of cat neocortical pyramidal neurons in vivo. *Journal of Neurophysiology*, 79(3):1450. 3.5.1
- PASZYNSKI, M., PARDO, D. et PASZYNSKA, A. (2010). Parallel multi-frontal solver for p adaptive finite element modeling of multi-physics computational problems. *Journal of Computational Science*, 1(1):48–54. 7.1
- PAULUIS, Q., BAKER, S. et OLIVIER, E. (2001). Precise burst synchrony in the superior colliculus of the awake cat during moving stimulus presentation. *The Journal of Neuroscience*, 21(2):615. 4.3.2
- PEICHL, L. et WÄSSLE, H. (1979). Size, scatter and coverage of ganglion cell receptive field centres in the cat retina. *The Journal of Physiology*, 291(1):117. 4.3.2
- PEÑA, J. et KONISHI, M. (2002). From postsynaptic potentials to spikes in the genesis of auditory spatial receptive fields. *The Journal of Neuroscience*, 22(13):5652–5658. 9.3.5
- PENFIELD, W. et JASPER, H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little, Brown & Co. 4.5.2
- PEREZ, F. et GRANGER, B. E. (2007). IPython : a system for interactive scientific computing. *Computing in Science & Engineering*, pages 21–29. 7.5
- PEREZ-ORIVE, J., MAZOR, O., TURNER, G., CASSENAER, S., WILSON, R. et LAURENT, G. (2002). Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body. *Science*, 297(5580):359. 4.3.2
- PERNICE, V., STAUDE, B., CARDANOBILO, S. et ROTTER, S. (2011). How structure determines correlations in neuronal networks. *PLoS Computational Biology*, 7(5): e1002059. 4.4.1

- PEYRACHE, A., KHAMASSI, M., BENCHENANE, K., WIENER, S. et BATTAGLIA, F. (2009). Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nature Neuroscience*, 12(7):919–926. 4.5.3
- PFISTER, J. et GERSTNER, W. (2006). Triplets of spikes in a model of spike timing-dependent plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 26(38):9673–9682. 4.5.3
- PHILLIPS, W. et SILVERSTEIN, S. (2003). Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 26(01):65–82. 4.5.2
- PIJNENBURG, Y., VAN CAPPELLEN VAN WALSUM, A., KNOL, D., SCHELTENS, P., STAM, C. et al. (2004). Eeg synchronization likelihood in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease during a working memory task. *Clinical Neurophysiology*, 115(6):1332–1339. 4.5.2
- PLATKIEWICZ, J. et BRETTE, R. (2010). A threshold equation for action potential initiation. *PLoS Computational Biology*, 6(7):e1000850. 2.4.3, 2.4.5, 6.3.1, 6.3.2, 6.4, 9.3.4, 9.3.5
- PLATKIEWICZ, J. et BRETTE, R. (2011). Impact of fast sodium channel inactivation on spike threshold dynamics and synaptic integration. *PLoS Computational Biology*, 7(5):e1001129. 2.4.3, 2.4.5, 9.3.4, 9.4
- POUGET, A., DAYAN, P. et ZEMEL, R. (2000). Information processing with population codes. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(2). 3.6.3
- POUGET, A., DAYAN, P. et ZEMEL, R. (2003). Inference and computation with population codes. *Annual Review of Neuroscience*, 26(1):381–410. 3.6.3
- PRECHTL, J. (1994). Visual motion induces synchronous oscillations in turtle visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(26):12467. 4.3.2
- PRINZ, A., ABBOTT, L. et MARDER, E. (2004). The dynamic clamp comes of age. *Trends in Neurosciences*, 27(4):218–224. 1.7.3, 9.4
- PRUT, Y., VAADIA, E., BERGMAN, H., HAALMAN, I., SLOVIN, H. et ABELES, M. (1998). Spatiotemporal structure of cortical activity : properties and behavioral relevance. *Journal of Neurophysiology*, 79(6):2857–2874. 4.5.3
- PUCHALLA, J., SCHNEIDMAN, E., HARRIS, R. et BERRY, M. (2005). Redundancy in the population code of the retina. *Neuron*, 46(3):493–504. 4.4.4
- PULVERMÜLLER, F. et SHTYROV, Y. (2009). Spatiotemporal signatures of large-scale synfire chains for speech processing as revealed by meg. *Cerebral Cortex*, 19(1):79–88. 4.5.3
- PURVES, D., AUGUSTINE, G., FITZPATRICK, D., KATZ, L., KATZ, L., COQUERY, J., LAMANTIA, A., MCNAMARA, J. et WILLIAMS, M. (2004). *Neurosciences*. De Boeck Université. 1.2
- PURVES, R. (1981). *Microelectrode methods for intracellular recording and iontophoresis*, volume 208. Academic Press London :. 9.1, 9.4

- QUIROGA, R. et PANZERI, S. (2009). Extracting information from neuronal populations : information theory and decoding approaches. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3): 173–185. 4.4.4
- QUYEN, M., NAVARRO, V., MARTINERIE, J., BAULAC, M. et VARELA, F. (2003). Toward a neurodynamical understanding of ictogenesis. *Epilepsia*, 44:30–43. 4.5.2
- RAMPP, S. et STEFAN, H. (2006). Fast activity as a surrogate marker of epileptic network function? *Clinical Neurophysiology*, 117(10):2111–2117. 4.5.2
- RAUCH, A., LA CAMERA, G., LÜSCHER, H., SENN, W. et FUSI, S. (2003). Neocortical pyramidal cells respond as integrate-and-fire neurons to in vivo-like input currents. *Journal of neurophysiology*, 90(3):1598–1612. 2.4.6
- RAVEN, P., JOHNSON, G., LOSOS, J. et SINGER, S. (2007). *Biologie*. De Boeck Université. 1.2
- REICH, D., VICTOR, J., KNIGHT, B., OZAKI, T. et KAPLAN, E. (1997). Response variability and timing precision of neuronal spike trains in vivo. *Journal of Neurophysiology*, 77(5):2836. 3.3.2, 3.4.2, 3.7
- REINAGEL, P. et REID, R. (2000). Temporal coding of visual information in the thalamus. *The Journal of Neuroscience*, 20(14):5392. 3.3.2, 3.4.2
- RENART, A., De la ROCHA, J., BARTHO, P., HOLLENDER, L., PARGA, N., REYES, A. et HARRIS, K. (2010). The asynchronous state in cortical circuits. *Science*, 327(5965): 587. 4.4.1, 8.3.9, 8.4.1, 9.4, 9.4
- RICCIARDI, L. et SMITH, C. (1977). *Diffusion processes and related topics in biology*. Springer-Verlag Berlin. 2.5.3
- RICHARDSON, M. (2004). Effects of synaptic conductance on the voltage distribution and firing rate of spiking neurons. *Physical Review E*, 69(5):051918. 2.5.3
- RICHARDSON, M. et GERSTNER, W. (2005). Synaptic shot noise and conductance fluctuations affect the membrane voltage with equal significance. *Neural Computation*, 17(4):923–947. 2.5.3, 8.2.6, 8.3.7
- RICHARDSON, M., GERSTNER, W. *et al.* (2006). Statistics of subthreshold neuronal voltage fluctuations due to conductance-based synaptic shot noise. *Chaos*, 16(2): 26106. 8.2.6, 8.3.7
- RICHARDSON, M. et SWARBRICK, R. (2010). Firing-rate response of a neuron receiving excitatory and inhibitory synaptic shot noise. *Physical Review Letters*, 105(17):178102. 8.2.6, 8.3.7
- RIEHLE, A., GRÜN, S., DIEMANN, M. et AERTSEN, A. (1997). Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science*, 278(5345):1950. 4.3.2
- RIEKE, F., WARLAND, D., DERUYTERVANSTEVENINCK, R. et BIALEK, W. (1999). *Spikes : exploring the neural code (computational neuroscience)*. The MIT Press. 3.3.1, 3.4.1, 3.7.1, 3.7.4, 4.2.1

- ROBBE, D. et BUZSÁKI, G. (2009). Alteration of theta timescale dynamics of hippocampal place cells by a cannabinoid is associated with memory impairment. *The Journal of Neuroscience*, 29(40):12597–12605. 4.5.2
- ROBBE, D., MONTGOMERY, S., THOME, A., RUEDA-OROZCO, P., MCNAUGHTON, B. et BUZSÁKI, G. (2006). Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. *Nature Neuroscience*, 9(12):1526–1533. 4.5.2
- ROBINSON, H. et KAWAI, N. (1993). Injection of digitally synthesized synaptic conductance transients to measure the integrative properties of neurons. *Journal of Neuroscience Methods*, 49(3):157–165. 1.7.3
- RODIECK, R. (1967). Maintained activity of cat retinal ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, 30(5):1043–1071. 4.3.2
- ROLLS, E. et DECO, G. (2010). *The noisy brain : stochastic dynamics as a principle of brain function*. Oxford university press New York. 4.4.1
- ROLLS, E., TOVEE, M. *et al.* (1994). Processing speed in the cerebral cortex and the neurophysiology of visual masking. *Proceedings of the Royal Society of London*, 257(1348):9–16. 3.6.3
- ROSENBAUM, R., TROUSDALE, J. et JOSIĆ, K. (2011). The effects of pooling on spike train correlations. *Frontiers in Neuroscience*, 5. 8.3.9, 9.4
- ROSSANT, C., FONTAINE, B. et GOODMAN, D. (2011a). Playdoh : a lightweight python library for distributed computing and optimisation. *Journal of Computational Science*. 2, (document), 1, 9.2.2, 9.4
- ROSSANT, C., FONTAINE, B., MAGNUSSON, A. et BRETTE, R. (2012). A calibration-free electrode compensation method. *The Journal of Neurophysiology (in revision)*. 4, (document), 1
- ROSSANT, C., GOODMAN, D., FONTAINE, B., PLATKIEWICZ, J., MAGNUSSON, A. et BRETTE, R. (2011b). Fitting neuron models to spike trains. *Frontiers in Neuroscience*, 5. 1, (document), 2.4.5, 2.6, 2.4.6, 1, 7.1, 8.2.3, 8.2.5, 9.2.2, 9.4, 9.4
- ROSSANT, C., GOODMAN, D., PLATKIEWICZ, J. et BRETTE, R. (2010). Automatic fitting of spiking neuron models to electrophysiological recordings. *Frontiers in Neuroinformatics*, 4. 1, (document), 2.4.5, 2.4.6, 1, 6.1, 6.2.1, 6.2.2, 6.3.1, 6.5, 7.1, 9.4
- ROSSANT, C., LEIJON, S., MAGNUSSON, A. et BRETTE, R. (2011c). Sensitivity of noisy neurons to coincident inputs. *The Journal of Neuroscience*, 31(47):17193–17206. 3, (document), 3.10, 3.7.2, 4.4.2, 4.5.2, 1, 9.2.1, 9.2.3, 9.2.3, 9.4, 9.4, 9.4, 9.4
- ROTHMAN, J. et MANIS, P. (2003). The roles potassium currents play in regulating the electrical activity of ventral cochlear nucleus neurons. *Journal of Neurophysiology*, 89(6):3097–3113. 6.1, 6.3.1, 6.4, 9.2.4, 9.3.2, 9.3
- ROUDI, Y., NIRENBERG, S. et LATHAM, P. (2009). Pairwise maximum entropy models for studying large biological systems : when they can work and when they can't. *PLoS Computational Biology*, 5(5):e1000380. 4.4.4

- ROUSSELET, G., MARC, J. et FABRE-THORPE, M. (2003). Is it an animal? is it a human face? fast processing in upright and inverted natural scenes. *Journal of Vision*, 3(6). 3.6.3, 3.7.4
- ROY, S. et ALLOWAY, K. (1999). Synchronization of local neural networks in the somatosensory cortex : a comparison of stationary and moving stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 81(3):999. 4.3.2
- ROY, S. et ALLOWAY, K. (2001). Coincidence detection or temporal integration? what the neurons in somatosensory cortex are doing. *The Journal of Neuroscience*, 21(7): 2462–2473. 4.3.3, 8.1
- RUBENSTEIN, J. et MERZENICH, M. (2003). Model of autism : increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain and Behavior*, 2(5):255–267. 4.5.2
- RUDOLPH, M. et DESTEXHE, A. (2001). Correlation detection and resonance in neural systems with distributed noise sources. *Physical Review Letters*, 86(16):3662–3665. 3.5.1, 4.4.2, 4.13
- RUDOLPH, M. et DESTEXHE, A. (2003a). Characterization of subthreshold voltage fluctuations in neuronal membranes. *Neural Computation*, 15(11):2577–2618. 8.2.6
- RUDOLPH, M. et DESTEXHE, A. (2003b). Tuning neocortical pyramidal neurons between integrators and coincidence detectors. *Journal of Computational Neuroscience*, 14(3): 239–251. 4.4.2, 8.1
- SACKS, O. (1998). *The man who mistook his wife for a hat and other clinical tales*. Touchstone. 4.5.2
- SAKAMOTO, K., MUSHIAKE, H., SAITO, N., AIHARA, K., YANO, M. et TANJI, J. (2008). Discharge synchrony during the transition of behavioral goal representations encoded by discharge rates of prefrontal neurons. *Cerebral Cortex*, 18(9):2036. 4.3.2
- SAKURAI, Y. et TAKAHASHI, S. (2006). Dynamic synchrony of firing in the monkey prefrontal cortex during working-memory tasks. *The Journal of Neuroscience*, 26(40): 10141. 4.3.2
- SALINAS, E. et SEJNOWSKI, T. (2000). Impact of correlated synaptic input on output firing rate and variability in simple neuronal models. *The Journal of Neuroscience*, 20(16):6193–6209. 8.1
- SALINAS, E. et SEJNOWSKI, T. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(8):539. 4.2.5, 4.3.2, 4.4.2, 4.5.1, 4.5.2, 8.1
- SARNTHEIN, J., PETSCHKE, H., RAPPENBERGER, P., SHAW, G. et VON STEIN, A. (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12):7092. 4.3.1
- SAUDARGIENE, A., PORR, B. et WÖRGÖTTER, F. (2004). How the shape of pre-and postsynaptic signals can influence stdp : a biophysical model. *Neural Computation*, 16(3):595–625. 4.5.3

- SCHNEIDMAN, E., BERRY, M., SEGEV, R. et BIALEK, W. (2006). Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Nature*, 440(7087):1007–1012. 4.4.4, 8.3.8, 9.4
- SCHNEIDMAN, E., BIALEK, W. et BERRY II, M. (2003a). Synergy, redundancy, and independence in population codes. *The Journal of Neuroscience*, 23(37):11539–11553. 4.4.4
- SCHNEIDMAN, E., PUCHALLA, J., SEGEV, R., HARRIS, R., BIALEK, W. et BERRY II, M. (2011). Synergy from silence in a combinatorial neural code. *The Journal of Neuroscience*, 31(44):15732–15741. 4.4.4
- SCHNEIDMAN, E., STILL, S., BERRY, M. et BIALEK, W. (2003b). Network information and connected correlations. *Physical Review Letters*, 91(23):238701. 4.4.4
- SCHOFFELEN, J., OOSTENVELD, R. et FRIES, P. (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, 308(5718):111. 4.5.2
- SCHRADER, S., DIEMANN, M. et MORRISON, A. (2010). A compositionality machine realized by a hierarchic architecture of synfire chains. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 4. 4.4.3, 4.5.3
- SCHUTTE, J. F., REINBOLT, J. A., FREGLY, B. J., HAFTKA, R. T. et GEORGE, A. D. (2004). Parallel global optimization with the particle swarm algorithm. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 61(13):2296–2315. 7.2
- SCOTT, S. et KALASKA, J. (1997). Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. i. activity of individual cells in motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 77(2):826. 3.4.1
- SEGEV, R., GOODHOUSE, J., PUCHALLA, J. et BERRY, M. (2004). Recording spikes from a large fraction of the ganglion cells in a retinal patch. *Nature Neuroscience*, 7(10):1155–1162. 4.2.3
- SEJNOWSKI, T. (1999). The book of hebb minireview. *Neuron*, 24:773–776. 4.5.3
- SHADLEN, M., BRITTEN, K., NEWSOME, W. et MOVSHON, J. (1996). A computational analysis of the relationship between neuronal and behavioral responses to visual motion. *The Journal of Neuroscience*, 16(4):1486. 3.6.2
- SHADLEN, M. et MOVSHON, J. (1999). Synchrony unbound : review a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron*, 24:67–77. 4.5.1
- SHADLEN, M. et NEWSOME, W. (1994). Noise, neural codes and cortical organization. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(4):569–579. 3.4.1, 3.5, 3.6.2, 3.7.2
- SHADLEN, M. et NEWSOME, W. (1995). Is there a signal in the noise. *Current Opinion in Neurobiology*, 5:248–250. 3.13, 3.7.2, 3.7.2
- SHADLEN, M. et NEWSOME, W. (1998). The variable discharge of cortical neurons : implications for connectivity, computation, and information coding. *The Journal of Neuroscience*, 18(10):3870. 3.4.1, 3.5.2, 3.6.2, 3.7.4, 4.3.2, 8.1, 9.4

- SHANNON, C. et WEAVER, W. (1962). *The mathematical theory of communication*. University of Illinois Press Urbana. 4.4.4
- SHEA-BROWN, E., JOSIĆ, K., de LA ROCHA, J. et DOIRON, B. (2008). Correlation and synchrony transfer in integrate-and-fire neurons : basic properties and consequences for coding. *Physical Review Letters*, 100(10):108102. 4.4.1, 4.4.3, 8.3.9
- SHI, Y. et EBERHART, R. (1998). Parameter selection in particle swarm optimization. *In Evolutionary Programming VII*, pages 591–600. 5.2.1
- SHINOMOTO, S., KIM, H., SHIMOKAWA, T., MATSUNO, N., FUNAHASHI, S., SHIMA, K., FUJITA, I., TAMURA, H., DOI, T., KAWANO, K. *et al.* (2009). Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex. *PLoS Computational Biology*, 5(7):e1000433. 3.2, 3.3.1, 8.4.2
- SHINOMOTO, S., SHIMA, K. et TANJI, J. (2003). Differences in spiking patterns among cortical neurons. *Neural Computation*, 15(12):2823–2842. 3.3.1, 3.3.1
- SHU, Y., DUQUE, A., YU, Y., HAIDER, B. et MCCORMICK, D. (2007). Properties of action-potential initiation in neocortical pyramidal cells : evidence from whole cell axon recordings. *Journal of Neurophysiology*, 97(1):746–760. 9.1
- SHU, Y., HASENSTAUB, A., DUQUE, A., YU, Y. et MCCORMICK, D. (2006). Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. *Nature*, 441(7094):761–765. 1.5.5
- SIAPAS, A., LUBENOV, E. et WILSON, M. (2005). Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron*, 46(1):141–151. 4.3.2
- SIEGELMANN, H. et SONTAG, E. (1995). On the computational power of neural nets. *Journal of Computer and System Sciences*, 50(1):132–150. 2.2.1
- SIEGERT, A. (1951). On the first passage time probability problem. *Physical Review*, 81(4):617. 2.5.3
- SINGER, A. et FRANK, L. (2009). Rewarded outcomes enhance reactivation of experience in the hippocampus. *Neuron*, 64(6):910–921. 4.5.3
- SINGER, W. (1999). Neuronal synchrony : A versatile code review for the definition of relations? *Neuron*, 24:49–65. 4.3.2, 4.5.1, 8.1
- SJÖSTRÖM, J. et GERSTNER, W. (2010). Spike-timing dependent plasticity. *Scholarpedia*, 5(2):1362. 4.5.3
- SKAGGS, W. et MCNAUGHTON, B. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 271(5257):1870–1873. 4.5.3
- SKAGGS, W., MCNAUGHTON, B., WILSON, M. et BARNES, C. (1996). Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6(2):149–172. 3.6.3, 4.5.3

- SMITH, P. (1995). Structural and functional differences distinguish principal from non-principal cells in the guinea pig mso slice. *Journal of Neurophysiology*, 73(4):1653–1667. 4.3.3
- SNEAD, O. *et al.* (1992). Evidence for gabab-mediated mechanisms in experimental generalized absence seizures. *European Journal of Pharmacology*, 213(3):343–349. 4.5.2
- SOFTKY, W. (1995). Simple codes versus efficient codes. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2):239–247. 3.7.2
- SOFTKY, W. *et KOCH, C.* (1993). The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *The Journal of Neuroscience*, 13(1):334. 3.1, 3.3.1, 3.4.1, 3.7.2, 8.1
- SONG, S. *et ABBOTT, L.* (2001). Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity. *Neuron*, 32(2):339–350. 4.2.5, 4.5.3
- SONG, S., MILLER, K., ABBOTT, L. *et al.* (2000). Competitive hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nature Neuroscience*, 3:919–926. 1.6.5, 2.2.1, 4.2.5, 4.5.3
- SPENCER, K., NESTOR, P., NIZNIKIEWICZ, M., SALISBURY, D., SHENTON, M. *et MCCARLEY, R.* (2003). Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 23(19):7407–7411. 4.5.2
- SPENCER, K., NESTOR, P., PERLMUTTER, R., NIZNIKIEWICZ, M., KLUMP, M., FRUMIN, M., SHENTON, M. *et MCCARLEY, R.* (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(49):17288. 4.5.2
- SPITZER, M. *et SEMPLE, M.* (1995). Neurons sensitive to interaural phase disparity in gerbil superior olive : diverse monaural and temporal response properties. *Journal of Neurophysiology*, 73(4):1668–1690. 4.3.3
- SRIDHARAN, D., BOAHEN, K. *et KNUDSEN, E.* (2011). Space coding by gamma oscillations in the barn owl optic tectum. *Journal of Neurophysiology*, 105(5):2005. 4.3.2
- STAM, C., MONTEZ, T., JONES, B., ROMBOUTS, S., VAN DER MADE, Y., PIJNENBURG, Y. *et SCHELTENS, P.* (2005). Disturbed fluctuations of resting state eeg synchronization in alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 116(3):708–715. 4.5.2
- STAM, C., VAN CAPPELLEN VAN WALSUM, A., PIJNENBURG, Y., BERENDSE, H., de MUNCK, J., SCHELTENS, P. *et VAN DIJK, B.* (2002). Generalized synchronization of meg recordings in alzheimer’s disease : evidence for involvement of the gamma band. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(6):562. 4.5.2
- STAM, C., Van der MADE, Y., PIJNENBURG, Y. *et SCHELTENS, P.* (2003). Eeg synchronization in mild cognitive impairment and alzheimer’s disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108(2):90–96. 4.5.2

- STEIN, R. (1965). A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophysical Journal*, 5(2):173–194. 2.5.3
- STEIN, R., GOSSEN, E. et JONES, K. (2005). Neuronal variability : noise or part of the signal? *Nature Reviews Neuroscience*, 6(5):389–397. 8.4.3
- STERIADE, M. (2003). *Neuronal substrates of sleep and epilepsy*. Cambridge Univ Pr. 4.5.2
- STERIADE, M. et CONTRERAS, D. (1998). Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. i. role of neocortex and thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 80(3):1439–1455. 4.5.2
- STERIADE, M., GLOOR, P., LLINAS, R., Lopes da SILVA, F. et MESULAM, M. (1990). Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76(6):481–508. 4.3.1
- STERIADE, M., TIMOFEEV, I. et GRENIER, F. (2001). Natural waking and sleep states : a view from inside neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(5):1969. 1.7.3
- STERN, E., KINCAID, A. et WILSON, C. (1997). Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons in vivo. *Journal of Neurophysiology*, 77(4):1697. 8.7
- STERRATT, D., GRAHAM, B., GILLIES, A. et WILLSHAW, D. (2011). *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*. Cambridge Univ Pr. 1.4.2
- STOPFER, M., BHAGAVAN, S., SMITH, B., LAURENT, G. *et al.* (1997). Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature*, 390(6655):70–73. 8.1
- STOSIEK, C., GARASCHUK, O., HOLTHOFF, K. et KONNERTH, A. (2003). In vivo two-photon calcium imaging of neuronal networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12):7319. 1.7.3, 4.2.3
- STROGATZ, S. (1994). *Nonlinear dynamics and chaos : With applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Westview Pr. 4.4.1
- STUART, G., SPRUSTON, N. et HÄUSSER, M. (2007). *Dendrites*. Oxford University Press, USA. 6.4
- STÜRZL, W., KEMPTER, R. et VAN HEMMEN, J. (2000). Theory of arachnid prey localization. *Physical Review Letters*, 84(24):5668–5671. 4.5.3
- SULZER, D. et EDWARDS, R. (2000). Vesicles : equal in neurotransmitter concentration but not in volume. *Neuron*, 28(1):5. 3.2.3
- SVIRSKIS, G., KOTAK, V., SANES, D. et RINZEL, J. (2004). Sodium along with low-threshold potassium currents enhance coincidence detection of subthreshold noisy signals in mso neurons. *Journal of Neurophysiology*, 91(6):2465–2473. 4.3.3
- SVOBODA, K. et YASUDA, R. (2006). Principles of two-photon excitation microscopy and its applications to neuroscience. *Neuron*, 50(6):823–839. 1.7.3, 4.2.3

- TAKEDA, K. et FUNAHASHI, S. (2004). Population vector analysis of primate prefrontal activity during spatial working memory. *Cerebral Cortex*, 14(12):1328. 3.6.3
- TALLON-BAUDRY, C. et BERTRAND, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(4):151–162. 4.5.1
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., DELPUECH, C. et PERNIER, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 hz visual responses in human. *The Journal of Neuroscience*, 16(13):4240–4249. 4.5.1
- TCHUMATCHENKO, T., GEISEL, T., VOLGUSHEV, M. et WOLF, F. (2010a). Signatures of synchrony in pairwise count correlations. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 4. 4.4.3
- TCHUMATCHENKO, T., GEISEL, T., VOLGUSHEV, M. et WOLF, F. (2011). Spike correlations—what can they tell about synchrony? *Frontiers in Neuroscience*, 5. 4.4.3
- TCHUMATCHENKO, T., MALYSHEV, A., GEISEL, T., VOLGUSHEV, M. et WOLF, F. (2010b). Correlations and synchrony in threshold neuron models. *Physical Review Letters*, 104(5):58102. 4.4.1, 4.4.3
- TEICH, M. (1989). Fractal character of the auditory neural spike train. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 36(1):150–160. 3.3.2
- TEICH, M. (1992). Fractal neuronal firing patterns. *Single neuron computation*, pages 589–625. 3.3.2
- TEICH, M., HENEGHAN, C., LOWEN, S., OZAKI, T. et KAPLAN, E. (1997). Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *JOSA A*, 14(3):529–546. 3.3.2
- THORPE, S., DELORME, A. et VAN RULLEN, R. (2001). Spike-based strategies for rapid processing. *Neural Networks*, 14(6-7):715–725. 3.6.3, 3.12, 3.7.4
- THORPE, S., FIZE, D., MARLOT, C. *et al.* (1996). Speed of processing in the human visual system. *Nature*, 381(6582):520–522. 3.6.3, 3.7.4
- TIMMERMANN, L., GROSS, J., DIRKS, M., VOLKMANN, J., FREUND, H. et SCHNITZLER, A. (2002). The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*, 126(1):199–212. 4.5.2
- TKAČIK, G., PRENTICE, J., BALASUBRAMANIAN, V. et SCHNEIDMAN, E. (2010). Optimal population coding by noisy spiking neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(32):14419–14424. 4.4.4
- TOLHURST, D., MOVSHON, J. et THOMPSON, I. (1981). The dependence of response amplitude and variance of cat visual cortical neurones on stimulus contrast. *Experimental Brain Research*, 41(3):414–419. 3.3.1
- TOUBOUL, J. et BRETTE, R. (2008). Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential integrate-and-fire model. *Biological Cybernetics*, 99(4):319–334. 2.2.1

- TOUBOUL, J. et BRETTE, R. (2009). Spiking dynamics of bidimensional integrate-and-fire neurons. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 8:1462. 2.2.1
- TOUBOUL, J. et ERMENTROUT, G. (2010). Finite-size and correlation-induced effects in mean-field dynamics. *Journal of Computational Neuroscience*, pages 1–32. 4.4.1
- TOUBOUL, J. et FAUGERAS, O. (2007). The spikes trains probability distributions : a stochastic calculus approach. *Journal of Physiology-Paris*, 101(1-3):78–98. 2.5.2
- TRAUB, R., WHITTINGTON, M., COLLING, S., BUZSÁKI, G. et JEFFERYS, J. (1996). Analysis of gamma rhythms in the rat hippocampus in vitro and in vivo. *The Journal of Physiology*, 493(Pt 2):471. 4.4.1
- TREISMAN, A. (1996). The binding problem. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2):171–178. 4.5.1
- TREVES, A. (1993). Mean-field analysis of neuronal spike dynamics. *Network : Computation in Neural Systems*, 4(3):259–284. 4.4.1
- TROUSDALE, J., HU, Y., SHEA-BROWN, E. et JOSIĆ, K. (2012). Impact of network structure and cellular response on spike time correlations. *PLoS Computational Biology*, 8(3):e1002408. 4.4.1
- TS’O, D. et GILBERT, C. (1988). The organization of chromatic and spatial interactions in the primate striate cortex. *The Journal of Neuroscience*, 8(5):1712–1727. 4.3.2
- TSODYKS, M. et SEJNOWSKI, T. (1995). Rapid state switching in balanced cortical network models. *Network : Computation in Neural Systems*, 6(2):111–124. 4.4.1
- TSODYKS, M., SKAGGS, W., SEJNOWSKI, T. et MCNAUGHTON, B. (1996). Population dynamics and theta rhythm phase precession of hippocampal place cell firing : a spiking neuron model. *Hippocampus*, 6(3):271–280. 3.6.3
- TUCKWELL, H. (1988a). *Introduction to Theoretical Neurobiology : Volume 1, Linear Cable Theory and Dendritic Structure*, volume 1. Cambridge Univ Pr. 2.5.2
- TUCKWELL, H. (1988b). *Introduction to Theoretical Neurobiology : Volume 2, Nonlinear and Stochastic Theories*, volume 1. Cambridge Univ Pr. 2.4.2, 2.5.3
- UCHIDA, N. et MAINEN, Z. (2007). Odor concentration invariance by chemical ratio coding. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 1. 4.5.3
- UENG, S., LATHARA, M., BAGHSORKHI, S. et HWU, W. (2008). CUDA-lite : Reducing GPU programming complexity. *Languages and Compilers for Parallel Computing*, pages 1–15. 2.6.2
- UHLHAAS, P., LINDEN, D., SINGER, W., HAENSCHER, C., LINDNER, M., MAURER, K. et RODRIGUEZ, E. (2006). Dysfunctional long-range coordination of neural activity during gestalt perception in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 26(31):8168–8175. 4.5.2

- UHLHAAS, P., PIPA, G., LIMA, B., MELLONI, L., NEUENSCHWANDER, S., NIKOLIĆ, D. et SINGER, W. (2009). Neural synchrony in cortical networks : history, concept and current status. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3. 4.3.2, 4.5.1
- UHLHAAS, P. et SINGER, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders : relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52(1):155–168. 4.5.2, 4.5.2
- UHLHAAS, P. et SINGER, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2):100–113. 4.5.2, 4.16
- USREY, W. (2002). The role of spike timing for thalamocortical processing. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(4):411–417. 4.3.3, 4.10
- USREY, W., ALONSO, J. et REID, R. (2000). Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, 20(14):5461–5467. 4.3.3, 8.1, 8.3.1, 8.4.1
- USREY, W. et REID, R. (1999). Synchronous activity in the visual system. *Annual Review of Physiology*, 61(1):435–456. 4.2.2, 4.1, 8.1
- USREY, W., REPPAS, J., REID, R. *et al.* (1998). Paired-spike interactions and synaptic efficacy of retinal inputs to the thalamus. *Nature*, 395(6700):384–386. 4.6, 4.3.2, 4.3.3, 4.9, 8.1
- VAN ROSSUM, M., BI, G. et TURRIGIANO, G. (2000). Stable hebbian learning from spike timing-dependent plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 20(23):8812–8821. 1.6.5, 4.5.3
- VAN ROSSUM, M., TURRIGIANO, G. et NELSON, S. (2002). Fast propagation of firing rates through layered networks of noisy neurons. *The Journal of Neuroscience*, 22(5):1956–1966. 4.4.3
- VAN VREESWIJK, C. (2000). Analysis of the asynchronous state in networks of strongly coupled oscillators. *Physical Review Letters*, 84(22):5110–5113. 4.4.1
- VAN VREESWIJK, C., ABBOTT, L. et BARD ERMENTROUT, G. (1994). When inhibition not excitation synchronizes neural firing. *Journal of Computational Neuroscience*, 1(4):313–321. 4.4.1
- VAN VREESWIJK, C. et SOMPOLINSKY, H. (1996). Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science*, 274(5293):1724. 3.7.4, 4.4.1, 4.4.1
- VANRULLEN, R., GUYONNEAU, R. et THORPE, S. (2005). Spike times make sense. *Trends in Neurosciences*, 28(1):1–4. 8.1
- VARELA, F., LACHAUX, J., RODRIGUEZ, E., MARTINERIE, J. *et al.* (2001). The brain-web : phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4):229–239. 4.3.2
- VECCHIOLA, C., PANDEY, S. et BUYYA, R. (2009). High-performance cloud computing : A view of scientific applications. In *2009 10th International Symposium on Pervasive Systems, Algorithms, and Networks*, pages 4–16. IEEE. 7.1

- VENTURA, V. (2009). Traditional waveform based spike sorting yields biased rate code estimates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(17):6921. 4.2.3
- VEREDAS, F., VICO, F. et ALONSO, J. (2005). Factors determining the precision of the correlated firing generated by a monosynaptic connection in the cat visual pathway. *The Journal of Physiology*, 567(3):1057–1078. 4.4.1
- VOGELS, R. et ORBAN, G. (1990). How well do response changes of striate neurons signal differences in orientation : a study in the discriminating monkey. *The Journal of Neuroscience*, 10(11):3543. 3.6.2
- VOGELS, R., SPILEERS, W. et ORBAN, G. (1989). The response variability of striate cortical neurons in the behaving monkey. *Experimental Brain Research*, 77(2):432–436. 3.4.1
- VOGELS, T. et ABBOTT, L. (2005). Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. *The Journal of Neuroscience*, 25(46):10786. 4.4.3
- VOGELS, T., RAJAN, K. et ABBOTT, L. (2005). Neural network dynamics. *Annual Review of Neuroscience*, 28:357–376. 4.4.1, 4.11, 4.4.1, 4.4.3, 4.14
- VON KROSIGK, M., BAL, T. et MCCORMICK, D. (1993). Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science*, 261(5119):361–364. 4.5.2
- VON STEIN, A., RAPPELSBERGER, P., SARNTHEIN, J. et PETSCHKE, H. (1999). Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cerebral Cortex*, 9(2):137. 4.3.1
- VON STEIN, A. et SARNTHEIN, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration : from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International Journal of Psychophysiology*, 38(3):301–313. 4.3.1
- VREESWIJK, C. et SOMPOLINSKY, H. (1998). Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. *Neural Computation*, 10(6):1321–1371. 3.7.4, 4.4.1
- WANG, H., SPENCER, D., FELLOUS, J. et SEJNOWSKI, T. (2010). Synchrony of thalamocortical inputs maximizes cortical reliability. *Science*, 328(5974):106. 8.4.1
- WANG, X. et BUZSÁKI, G. (1996). Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *The Journal of Neuroscience*, 16(20):6402. 4.4.1
- WASSEF, A., BAKER, J. et KOCHAN, L. (2003). Gaba and schizophrenia : a review of basic science and clinical studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(6):601. 4.5.2
- WEHR, M., ZADOR, A. *et al.* (2003). Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature*, 426(6965):442–446. 9.1
- WEISSLEDER, R. et MAHMOOD, U. (2001). Molecular imaging1. *Radiology*, 219(2):316. 1.7.3

- WELIKY, M. et KATZ, L. (1999). Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science*, 285(5427):599. 4.3.2
- WHITE, J., CHOW, C., RIT, J., SOTO-TREVIÑO, C. et KOPELL, N. (1998). Synchronization and oscillatory dynamics in heterogeneous, mutually inhibited neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 5(1):5–16. 4.4.1
- WHITE, J., RUBINSTEIN, J. et KAY, A. (2000). Channel noise in neurons. *Trends in Neurosciences*, 23(3):131–137. 3.2.3
- WHITLEY, D., RANA, S. et HECKENDORN, R. (1999). The island model genetic algorithm : On separability, population size and convergence. *Journal of computing and information technology*, 7(1):33–47. 7.2.2
- WHITTINGTON, M., TRAUB, R., KOPELL, N., ERMENTROUT, B. et BUHL, E. (2000). Inhibition-based rhythms : experimental and mathematical observations on network dynamics. *International Journal of Psychophysiology*, 38(3):315–336. 4.4.1
- WILENT, W. et CONTRERAS, D. (2004). Synaptic responses to whisker deflections in rat barrel cortex as a function of cortical layer and stimulus intensity. *The Journal of Neuroscience*, 24(16):3985. 4.3.2
- WILENT, W. et CONTRERAS, D. (2005a). Dynamics of excitation and inhibition underlying stimulus selectivity in rat somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, 8(10):1364–1370. 4.3.2, 4.19, 4.5.3, A.1, A.2
- WILENT, W. et CONTRERAS, D. (2005b). Stimulus-dependent changes in spike threshold enhance feature selectivity in rat barrel cortex neurons. *The Journal of Neuroscience*, 25(11):2983–2991. 9.3.5, 9.3.5
- WILSON, C. et KAWAGUCHI, Y. (1996). The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *The Journal of Neuroscience*, 16(7):2397–2410. 8.7
- WILSON, H. et COWAN, J. (1972). Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophysical Journal*, 12(1):1–24. 4.4.1
- WILSON, H. et COWAN, J. (1973). A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. *Biological Cybernetics*, 13(2):55–80. 4.4.1
- WILSON, M. et MCNAUGHTON, B. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261(5124):1055. 3.6.3
- WILSON, M. et MCNAUGHTON, B. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172):676–679. 4.5.3
- WILSON, T., ROJAS, D., REITE, M., TEALE, P. et ROGERS, S. (2007). Children and adolescents with autism exhibit reduced meg steady-state gamma responses. *Biological Psychiatry*, 62(3):192–197. 4.5.2

- WOOLSEY, T., Van der LOOS, H. *et al.* (1970). The structural organization of layer iv in the somatosensory region (si) of mouse cerebral cortex. the description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Research*, 17(2):205. 4.3.2
- WU, S. et OERTEL, D. (1984). Intracellular injection with horseradish peroxidase of physiologically characterized stellate and bushy cells in slices of mouse anteroventral cochlear nucleus. *The Journal of Neuroscience*, 4(6):1577–1588. 6.3.1
- YGER, P., EL BOUSTANI, S., DESTEXHE, A. et FRÉGNAC, Y. (2011). Topologically invariant macroscopic statistics in balanced networks of conductance-based integrate-and-fire neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, pages 1–17. 4.4.1
- YIN, T. et CHAN, J. (1990). Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *Journal of Neurophysiology*, 64(2):465–488. 4.3.3
- YIN, T. et KUWADA, S. (1983a). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. ii. effects of changing rate and direction of interaural phase. *Journal of Neurophysiology*, 50(4):1000–1019. 4.3.3
- YIN, T. et KUWADA, S. (1983b). Binaural interaction in low-frequency neurons in inferior colliculus of the cat. iii. effects of changing frequency. *Journal of Neurophysiology*, 50(4):1020–1042. 4.3.3
- YIZHAR, O., FENNO, L., DAVIDSON, T., MOGRI, M. et DEISSEROTH, K. (2011a). Optogenetics in neural systems. *Neuron*, 71(1):9–34. 1.7.3
- YIZHAR, O., FENNO, L., PRIGGE, M., SCHNEIDER, F., DAVIDSON, T., O’SHEA, D., SOHAL, V., GOSHEN, I., FINKELSTEIN, J., PAZ, J. *et al.* (2011b). Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*. 4.5.2
- YLINEN, A., BRAGIN, A., NÁDASDY, Z., JANDÓ, G., SZABO, I., SIK, A. et BUZSÁKI, G. (1995). Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 hz) in the intact hippocampus : network and intracellular mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 15(1):30–46. 4.5.3
- YOUNG, M., TANAKA, K. et YAMANE, S. (1992). On oscillating neuronal responses in the visual cortex of the monkey. *Journal of Neurophysiology*, 67(6):1464–1474. 4.3.2
- ZEMEL, R., DAYAN, P. et POUGET, A. (1998). Probabilistic interpretation of population codes. *Neural Computation*, 10(2):403–430. 3.6.3
- ZHAO, L., BRYCE BEVERLIN, I., NETOFF, T. et NYKAMP, D. (2011). Synchronization from second order network connectivity statistics. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 5. 4.4.1
- ZOHARY, E., SHADLEN, M., NEWSOME, W. *et al.* (1994). Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. *Nature*, 370(6485):140–143. 4.3.2