



HAL
open science

REPRESENTATIONS DE SCENES TACTILES COMPLEXES DANS LA BOUCLE THALAMO-CORTICALE DU SYSTEME VIBRISSAL

Julie Le Cam

► **To cite this version:**

Julie Le Cam. REPRESENTATIONS DE SCENES TACTILES COMPLEXES DANS LA BOUCLE THALAMO-CORTICALE DU SYSTEME VIBRISSAL. Neurosciences. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2010. Français. NNT : . tel-00662452

HAL Id: tel-00662452

<https://theses.hal.science/tel-00662452>

Submitted on 24 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité : Neurosciences
(Ecole doctorale Cerveau Cognition Comportement)

Présentée par

Mme Julie LE CAM - ERRAUD

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

**REPRESENTATIONS DE SCENES TACTILES COMPLEXES DANS LA BOUCLE
THALAMO-CORTICALE DU SYSTEME VIBRISSAL**

soutenue le 23 septembre 2010

devant le jury composé de :

Dr Laurent BOURDIEU	Examineur
Dr Ingrid BUREAU	Rapporteur
Pr Stéphane CHARPIER	Président du jury
Pr Martin DESCHENES	Rapporteur
Dr Isabelle FERZOU	Examineur
Dr Daniel E. SHULZ	Directeur de thèse

A mon père,

Merci...

A Daniel Shulz qui m'a encadrée depuis mes débuts dans la recherche en Master jusqu'à la fin de cette thèse. Cela a toujours été un plaisir de travailler avec Dan. Je le remercie pour sa disponibilité, sa rigueur, son esprit perfectionniste et son expertise scientifique ; de m'avoir toujours poussée plus loin dans mes réflexions scientifiques et m'avoir permis d'échanger mes idées avec d'autres lors de nombreuses manifestations scientifiques. Mais aussi pour avoir respecté mes choix, en particulier mes choix personnels, qu'il trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A Yves Frégnac pour m'avoir accueillie dans son laboratoire durant ces quatre années. De m'avoir donné sa confiance en participant activement à l'organisation de colloques scientifiques. Il s'est toujours montré d'un grand soutien et de grands conseils.

Aux membres du jury pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail : Martin Deschênes, Ingrid Bureau, Laurent Bourdieu, Stéphane Charpier et Isabelle Férézou. La lecture d'une thèse n'est jamais facile. Je les remercie pour le temps qu'ils vont y passer, ainsi que pour leurs commentaires qui seront sans aucun doute très constructifs.

J'adresse également mes remerciements les plus chaleureux aux membres de l'équipe, qui par leur sympathie et leurs conseils ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Je pense, en particulier, à Valérie, à sa gentillesse et sa disponibilité, j'ai appris énormément à ses côtés durant ces deux dernières années. Je la remercie de m'avoir nourrie lors des soirées de manip et je me souviendrai de nos moments de rigolade devant le poste d'expérimentation. A Luc de m'avoir soutenue et d'avoir participé activement à une partie de ce travail. Je le remercie aussi pour m'avoir supportée lors de mes moments de folies en restant calme et imperturbable mais aussi d'avoir écouté mes plaintes durant ces derniers mois de rédaction. A Vincent Jacob qui m'a permis d'améliorer mes compétences expérimentales et de m'avoir initiée aux joies de la programmation. L'analyse des programmes de Vincent restera gravée à tout jamais dans ma mémoire. Merci à Yves pour son dynamisme et sa joie de vivre naturelle. Cela a été très agréable de partager mon bureau avec lui, toujours présent et toujours souriant. Je le remercie aussi pour les convictions écologiques qu'il a mis en place avec l'installation de poubelles à papier et à carton, et d'avoir éteint deux fois par jour mon écran d'ordinateur. Pour tout cela, la planète te remercie aussi. Merci à Pierre-Jean pour nos discussions enflammées et acharnées. Merci aussi à Juliette pour les quelques manips réalisées ensemble dans la joie et la bonne humeur.

Ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans les mains expertes de Jean-Yves Tiercelin et Patrick Parra, de l'atelier de mécanique de l'INAF, ils ont toujours répondu présent dès que la matrice de stimulation ou le poste expérimental avaient besoin d'une modification. Merci à Gérard Sadoc pour avoir mis en place les programmes de stimulation et de s'être montré disponible pour toutes les questions que j'avais à lui poser concernant Elphy. A Paul pour avoir essayé ardemment de résoudre mes problèmes d'ordinateur. A Aurélie pour son optimiste perpétuel et de s'être renseignée régulièrement sur mon état d'esprit et mon humeur du jour.

Merci à Kirsty Grant pour m'avoir aidée et appris énormément en histologie. Et à Guillaume pour avoir pris le relai et pour l'ensemble des travaux d'histologie qu'il a réalisés dans le but de vérifier nos données.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à des degrés divers au bon déroulement de ce travail de thèse durant ces quatre années. Je pense notamment à l'ensemble des thésards et post-docs du laboratoire. Je tiens en particulier à remercier : Charlotte pour ses encouragements quotidiens, Julien pour le chocolat, Cyril pour sa sportivité et tous les autres pour les moments partagés ensemble.

A Sami et Pierre. Nous avons commencé notre thèse ensemble et nous la finissons ensemble. Nous avons beaucoup ri, stressé et partagé des émotions que seul un thésard peut ressentir. Merci à Pierre de m'avoir apporté son soutien, d'avoir écouté et lu, pendant de longues heures, ma vision de la vie et des relations humaines. Beaucoup de conseils ont été donnés et peu ont été suivis;). Merci à Sami d'avoir mis un brin d'humour dans le laboratoire, d'avoir essayé de me remonter le moral dans les moments difficiles et d'être tout simplement Sami.

Un grand merci à toutes les personnes du service administratif du laboratoire qui se sont succédé, Sylvie, Catherine, Timoty, Daniel et maintenant, Hélène et Aline "mes copines". Elles ont grandement facilité mon quotidien et j'ai toujours été reçue avec le sourire dans leur bureau. Nos discussions m'ont permis de m'oxygéner.

Une thèse se vit au quotidien au laboratoire mais aussi chez soi, c'est pour cela que je tiens à remercier du fond du cœur ma famille et les personnes que j'aime. Mes grands-parents, mes parents et mon frère pour la confiance qu'ils m'ont accordés, leur aide et leur soutien infaillible. Je remercie également Louis et Danièle d'avoir toujours été là pour les coups durs.

Un Merci tout particulier à Pierre, pour sa patience, son soutien, son écoute de tous les jours Je te remercie de m'aimer, tout simplement. Enfin, ces deux dernières années n'auraient pas été les mêmes sans Maya, mon adorable rayon de soleil.

RESUME

Lors de l'exploration tactile chez les rongeurs, les mouvements oscillatoires des vibrisses faciales permettent à l'animal d'explorer les objets afin de déterminer leur position, leur forme et leur texture. Dans ces situations naturelles, l'animal est donc confronté à des patterns spatio-temporels complexes des mouvements des vibrisses. Notre hypothèse est que la réponse neuronale corticale étant contextuelle, elle différera selon que les stimuli font partie d'une séquence complexe dans le temps et l'espace ou qu'ils soient présentés isolément. Mon travail de thèse, réalisé à l'UNIC (CNRS, Gif sur Yvette) sous la direction de Daniel Shulz, propose de caractériser les réponses neuronales du système vibrissal à différents niveaux de la voie afférente, et leur modulation par le contexte spatio-temporel du stimulus.

Afin de générer des stimuli complexes, nous avons développé un nouvel outil de stimulation tactile basé sur une technologie piezo-électrique permettant de générer des stimulations contrôlées et indépendantes de 24 macro-vibrisses sur la face du rat. Cet outil nous a permis d'étudier les propriétés fonctionnelles des champs récepteurs dans le cortex à tonneaux. En plus de la mise en évidence de champs récepteurs multi-vibrissaux dans les différentes couches corticales, une modulation de la structure spatiale du champ récepteur par la direction de déflexion des vibrisses a été observée.

Par la suite, nous avons montré que les réponses corticales sont modulées par le contexte sensoriel. En effet, les neurones corticaux présentent une sélectivité à la direction pour un mouvement global impliquant l'ensemble des vibrisses qui est indépendante de la sélectivité locale. Cette sélectivité ne peut être expliquée par des interactions linéaires simples ou par des interactions suppressives non-linéaires d'ordre deux. Des interactions non-linéaires d'ordre supérieur impliquant une intégration de l'ensemble des inputs sous- et supra-liminaire de la cellule sous-tendraient la sélectivité au mouvement global du stimulus. Le noyau Ventro-Postéro-Médian thalamique (VPM), principale source des afférences au cortex, intègre déjà une information multi-vibrissale. Nous avons donc émis l'hypothèse d'une contribution des mécanismes sous-corticaux dans l'intégration multi-vibrissale corticale. En effet, notre étude a révélé que les neurones du VPM sont sélectifs au mouvement global des vibrisses cependant en plus faible proportion que dans le cortex. Ce résultat suggère que la sélectivité puisse émerger au niveau de la boucle thalamo-corticale et soit amplifiée dans le cortex par des connexions intra-corticales. Afin de tester cette hypothèse, nous avons étudié l'impact de l'inactivation de la couche VI corticale, sources de la voie cortico-thalamique, sur la sélectivité globale du VPM. Dans ces conditions d'inactivation corticale, nous avons observé une diminution de la sélectivité thalamique.

Malgré la description canonique de ce système, associant une vibrisse à un tonneau cortical, et une structure très discrétisée, nous avons montré des réponses du système à des propriétés émergentes du stimulus nécessitant une intégration multi-vibrissale. Cette intégration est réalisée de manière dynamique par l'action conjointe de la boucle thalamo-cortico-thalamique et de la connectivité cortico-corticale.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	13
ABBREVIATIONS	15
INTRODUCTION GENERALE	19

PREMIERE PARTIE : LES VIBRISSES, UN ORGANE SENSORI-MOTEUR SPECIALISE

I.1	INTRODUCTION.....	25
I.2	DESCRIPTIONS DU SYSTEME DES VIBRISSES : DE LA MORPHOLOGIE AU COMPORTEMENT	27
I.2.1	LA MATRICE MYSTACIALE.....	27
I.2.2	LES VIBRISSES COMME ORGANE SENSORI-MOTEUR SPECIALISE	29
I.1.2.1	Description du mouvement oscillatoire des vibrisses.....	29
I.1.2.2	Les vibrisses sont nécessaires pour s'orienter et localiser des objets dans l'espace.	32
I.1.2.3	Le rôle des vibrisses dans la caractérisation des objets : forme et texture	34
I.1.2.4	Les stratégies d'exploration dans la discrimination de textures.	35
I.3	TRAITEMENT PRE-NEURONAL ET IMPORTANCE DU CONTROLE DE LA STIMULATION TACTILE.....	38
I.3.1	LA STRUCTURE DU COMPLEXE « FOLLICULE-SINUS » IMPLIQUE DANS LE TRAITEMENT PRE-NEURONAL DE L'INFORMATION SENSORIELLE.	39
I.3.1.1	Innervation du follicule pileux.....	39
I.3.1.2	Activité dans le ganglion trigéminal.....	41
I.3.2	LE RAT, MODELE DE CHOIX DANS L'ETUDE DU SYSTEME SOMATO-SENSORIEL	50
I.3.3	NECESSITE ET MISE EN PLACE D'UN NOUVEL OUTIL DE STIMULATION	50
I.3.3.1	Nécessité de l'utilisation de stimulations multi-vibrissales.....	50
I.3.3.2	Résultats : Un nouvel outil pour étudier le système somatosensoriel avec des stimulations naturelles.....	51
	PUBLICATION 1:	53

DEUXIEME PARTIE : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME SOMATO-SENSORIEL VIBRISSAL.

II.1	INTRODUCTION.....	67
II.2	VOIE ANATOMO-FONCTIONNELLE : DU GANGLION TRIGEMINAL AU CORTEX A TONNEAU.....	69
II.2.1	NOTION DE CHAMP RECEPTEUR	69
II.2.2	LE TRONC CEREBRAL ET SES PROJECTIONS	69
II.2.2.1	Organisation générale des noyaux trigéminaux.....	69

II.2.2.2	<i>Propriétés fonctionnelles des neurones trigéminaux.....</i>	71
II.2.3	LES CIRCUITS THALAMIQUES.....	72
II.2.3.1.	<i>Le noyau Ventro-Postéro-Médian</i>	73
II.2.3.2.	<i>Le noyau Postéro-Médian</i>	75
II.2.3.3.	<i>Le noyau Réticulaire : spécialisation du thalamus sensoriel chez les rongeurs.....</i>	76
II.2.4	DES VOIES PARALLELES IMPLIQUEES DANS LA TRANSMISSION DE L'INFORMATION SENSORIELLE.....	76
II.2.4.1.	<i>La voie lemniscale</i>	78
II.2.4.2.	<i>La voie paralemniscale.....</i>	78
II.2.4.3.	<i>Transmission des informations multivibrissales du VPM au cortex à tonneau.</i>	79
II.3	LE CORTEX A TONNEAU SUBSTRAT ANATOMO-FONCTIONNEL POUR	
	L'INTEGRATION MULTI-VIBRISSALE.....	80
II.3.1	MODELE ANATOMIQUE DE LA COLONNE CORTICALE DANS LE CORTEX A TONNEAUX.....	81
II.3.1.1	<i>Architecture générale et somatotopie.....</i>	81
II.3.1.2	<i>Composants cellulaires : excitateurs et inhibiteurs.....</i>	84
II.3.1.3	<i>Connectivité intra-corticale et propagation de l'activité</i>	85
II.3.1.4	<i>Efférences</i>	89
II.3.2	ORGANISATION DES CHAMPS RECEPTEURS CORTICAUX.	91
II.3.2.1	<i>Les champs récepteurs corticaux</i>	91
II.3.2.2	<i>Sélectivité à la direction</i>	94
II.3.2.3	<i>Résultat : modulation de la structure des champs récepteurs corticaux par la direction de</i> <i>déflexion.....</i>	97
II.3.3	DISCUSSION COMPLEMENTAIRE : L'ORIGINE DES CHAMPS RECEPTEURS CORTICAUX	98
PUBLICATION 2 :	101

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT SENSORIEL DE SCENES TACTILES PAR LA BOUCLE THALAMO-CORTICALE.

III.1	INTRODUCTION.....	143
III.2	MODULATION DE LA REPONSE SENSORIELLE DANS LE CORTEX A TONNEAUX...144	
III.2.1	INFLUENCE DU CONTEXTE EXPERIMENTAL.....	144
III.2.1.1	<i>Modulation par le contexte comportemental.....</i>	144
III.2.1.2	<i>Influence de l'anesthésie</i>	146
III.2.2	MODULATION DE LA REPONSE CORTICALE PAR LES PROPRIETES TEMPORELLES DU STIMULUS.....	147
III.2.2.1	<i>Adaptation à la présentation de stimuli répétés.</i>	148
III.2.2.2	<i>Interaction spatio-temporelle par la stimulation de 2 vibrisses ou plus.....</i>	151
III.3	REPRESENTATION CORTICALE DES STIMULATIONS MULTIVIBRISSALES	154
III.3.1	ETUDE DES REPONSES CORTICALES A LA STIMULATION MULTI-VIBRISSALE DIRECTIONNELLE.	156
III.3.2	RESULTATS : SELECTIVITE AUX PROPRIETES EMERGENTES DE SCENES TACTILES COMPLEXES.	157
III.3.2.1	<i>Résumé des résultats.....</i>	157
III.3.2.2	<i>Résultats complémentaires : Influence de l'anesthésie</i>	159
PUBLICATION 3 :	163
III.4	TRAITEMENT DE L'INFORMATION SENSORIELLE PAR LE THALAMUS :	
	CONTRIBUTION DU RETOUR CORTICO-THALAMIQUE.....	179
III.4.1	PROPRIETES FONCTIONNELLES DES NEURONES THALAMIQUES.....	180
III.4.1.1	<i>Profil des réponses des neurones du VPM et du POM.</i>	180
III.4.1.2	<i>Propriétés spatiales :Organisation des champs récepteurs.</i>	181

III.4.1.3	<i>Sélectivité à la direction de déflexion</i>	183
III.4.2	INTEGRATION SENSORIELLE DANS LE THALAMUS.....	184
III.4.2.1	<i>Intégration temporelle et adaptation par la stimulation d'une seule vibrisse</i>	184
III.4.2.2	<i>Intégration sensorielle multi-vibrissale</i>	185
III.4.3	CONTRIBUTION DES AFFERENCES CORTICOTHALAMIQUES DANS LE TRAITEMENT SENSORIEL	187
III.4.3.1	<i>Organisation générale du retour cortico-thalamique</i>	188
III.4.3.2	<i>Spécificité des projections des neurones cortico-thalamiques</i>	189
III.4.3.3	<i>Organisation des projections cortico-thalamique : réciprocité versus parité des projections</i>	191
III.4.3.4	<i>Propriétés fonctionnelles des neurones cortico-thalamiques</i>	194
III.4.3.5	<i>La voie cortico-réticulaire-thalamique</i>	196
III.4.3.6	<i>La voie cortico-trigémino thalamique</i>	197
III.4.4	IMPACT DE L'INACTIVATION DU CORTEX A TONNEAUX SUR LES REPONSES THALAMIQUES.	198
III.4.4.1	<i>Modelage des propriétés fonctionnelles des neurones thalamiques par le retour cortical</i> .	198
III.4.4.2	<i>Le retour cortical influence les réponses du VPM à des stimulations multi-vibrissales</i>	204
III.4.5	MATERIELS ET METHODES	209
III.4.5.1	<i>Préparation de l'animal</i>	209
III.4.5.2	<i>Acquisition des données</i>	210
III.4.5.3	<i>Histologie</i>	210
III.4.5.4	<i>Stimulation des vibrisses</i>	211
III.4.5.5	<i>Inactivation corticale</i>	212
III.4.5.6	<i>Analyse des données</i>	214
III.4.6	RESULTATS	217
III.4.6.1	<i>Les neurones du VPM sont sélectifs aux propriétés émergentes de la stimulation multi-vibrissale</i>	217
III.4.6.2	<i>La sélectivité des neurones du VPM ne peut être expliquée par les interactions locales</i>	222
III.4.6.3	<i>La sélectivité au mouvement global semble être indépendante de la sélectivité locale des neurones du VPM</i>	224
III.4.6.4	<i>Les afférences primaires du ganglion trigéminal n'ont pas de sélectivité à la direction globale</i>	226
III.4.6.5	<i>La sélectivité au mouvement globale existe dans la couche VI corticale</i>	228
III.4.6.6	<i>L'inactivation corticale diminue la sélectivité au mouvement global des neurones du VPM</i>	229

DISCUSSION GENERALE 237

1. MODULATION DE LA REPONSE SENSORIELLE PAR LES PROPRIETES SPATIO-TEMPORELLES DES STIMULATIONS..... 239

1.1	INFLUENCE DES PROPRIETES LOCALES DE LA STIMULATION SUR LES PROPRIETES FONCTIONNELLES DES NEURONES CORTICAUX.	239
1.2	MODULATION DE LA REPRESENTATION DES PROPRIETES COLLECTIVES DES SCENES TACTILES.	241

2. LE ROLE FONCTIONNEL DU RETOUR CORTICAL DANS LE TRAITEMENT DE L'INFORMATION MULTI-VIBRISSALE DANS LA BOUCLE THALAMO-CORTICALE..... 242

2.1.	L'IMPLICATION DU RETOUR CORTICAL DANS LA COMMUNICATION THALAMO-CORTICALE	243
2.2.	LE ROLE DU RETOUR CORTICO-THALAMIQUE DANS LA MODULATION DE LA SELECTIVITE DES NEURONES DU VPM.	245

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 250

TABLE DES FIGURES

PREMIERE PARTIE : LES VIBRISSES, UN ORGANE SENSORI-MOTEUR SPECIALISE

Figure I.1 : Organisation des macro-vibrisses et micro-vibrisses chez le rongeur.....	26
Figure I.2 : Organisation spatiale des macro-vibrisses chez le rat et nomenclature.....	28
Figure I.3 : Mouvements oscillatoires des vibrisses chez le rongeur.....	31
Figure I.4 : La discrimination des textures réalisée par les vibrisses.....	37
Figure I.5 : Le complexe « follicule-sinus ».....	40
Figure I.6 : L'innervation de la région mystaciale chez la souris blanche.....	42
Figure I.7 : Enregistrements et somatotopie dans le ganglion trigéminal.....	43
Figure I.8 : Sélectivité à la direction des réponses des neurones dans le ganglion trigéminal du rat.....	46
Figure I.9 : Encodage de l'information sensorielle lors du toucher actif.....	49

DEUXIEME PARTIE : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME SOMATO-SENSORIEL VIBRISSAL.

Figure II.1 : Des vibrisses au cortex à tonneaux.....	68
Figure II.2 : Localisation et structure des noyaux trigéminaux dans le tronc cérébral.....	70
Figure II.3 : Représentation et description anatomique du noyau Ventro-Postéro-Médian.....	74
Figure II.4 : Voies thalamiques parallèles impliquées dans la transmission sensorielle.....	77
Figure II.5 : Réseau neuronal du cortex à tonneau du rat.....	82
Figure II.6 : La connectivité intra-corticale.....	86
Figure II.7 : Connectivité intra-corticale et propagation de l'activité.....	90
Figure II.8 : Représentation fonctionnelle des vibrisses dans le cortex à tonneaux.....	92
Figure II.9 : Les enregistrements intra-cellulaires mettent en évidence des champs récepteurs multi-vibrissaux.....	93
Figure II.10 : Sélectivité à la direction de déflexion de la vibrisse principale.....	95

TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT SENSORIEL DE SCENES TACTILES PAR LA BOUCLE THALAMO-CORTICALE

Figure III.1 : Cinétique de l'adaptation des réponses neuronales dans le cortex à tonneaux.....	150
Figure III.2 : Intégration non-linéaire des réponses sensorielles dans le cortex à tonneaux.....	153
Figure III.3 : Propriétés fonctionnelles topographiques et non-topographiques dans le cortex à tonneaux.....	155
Figure III.4 : Sélectivité au mouvement global chez l'animal anesthésié à l'Isoflurane.....	161
Figure III.5 : Profil de réponses intracellulaires et propriétés fonctionnelles des neurones du VPM.....	182
Figure III.6 : Interactions multi-vibrissales dans le VPM.....	186
Figure III.7 : Modèle de connectivité de la boucle thalamo-cortico-thalamique.....	190
Figure III.8 : Illustration des principes de réciprocité et de parité.....	193
Figure III.9 : Hétérogénéité des réponses du VPM et du Pom dépendantes de l'intensité de la stimulation des fibres de la capsule interne.....	195
Figure III.10 : Exemple de l'influence de la couche VI corticale sur le LFP et les réponses multi-unitaires du VPM à la stimulation de la vibrisse principale couplée à l'injection de bicuculine.....	202
Figure III.11 : Influence de la stimulation corticale sur la sélectivité à la direction de la vibrisse principale des	

<i>neurones du VPM.....</i>	<i>203</i>
-----------------------------	------------

EXPERIENCE :

<i>Figure 1 : Protocoles utilisés pour cartographier le champ récepteur et pour étudier la sélectivité à la direction locale et globale.....</i>	<i>213</i>
<i>Figure 2 : Caractérisation des champs récepteurs des neurones du VPM.....</i>	<i>218</i>
<i>Figure 3 : Caractéristiques des réponses des neurones du VPM au mouvement global.....</i>	<i>220</i>
<i>Figure 4 : Sélectivité à la direction du mouvement global.....</i>	<i>221</i>
<i>Figure 5 : Comparaison de la sélectivité à la direction entre le mouvement global et proximal.....</i>	<i>223</i>
<i>Figure 6 : Comparaison entre la sélectivité de la déflexion locale et du mouvement global.....</i>	<i>225</i>
<i>Figure 7 : Sélectivité à la direction du mouvement global dans le ganglion trigéminal.....</i>	<i>227</i>
<i>Figure 8 : Sélectivité à la direction du mouvement global des neurones corticaux de la couche VI.....</i>	<i>229</i>
<i>Figure 9 : Influence de l'inactivation corticale sur la sélectivité des neurones du VPM au mouvement global.....</i>	<i>232</i>

ABBREVIATIONS

L'auteur a préféré garder dans de nombreux cas l'abréviation correspondant au terme anglais, donné entre parenthèses - ceci afin de garder une cohérence avec le vocabulaire utilisé dans les publications et par l'ensemble des scientifiques entre eux.

AMPA	acide α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique
AW	vibrisse adjacente ("adjacent whisker")
DI	index de directionnalité ("directionality index")
DNV	nerf profond vibrissal
EEG	électro-encéphalogramme
EMG	électro-myogramme
GABA	acide γ -aminobutyrique (" γ -aminobutyric acid")
GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg
HRP	Peroxydase du Raifort ("Horseradish Peroxydase")
ISI	intervalle entre deux stimuli ("inter-stimulus interval")
LGN	noyau géniculé latéral ("Lateral Geniculate Nucleus")
MGB	corps géniculé médian ("Median Geniculate Body")
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
p.a./stim.	potentiels d'action par stimulation
PHA-L	phytohémagglutinine
PMBSF	cortex à tonneaux ("postero-medial barrel subfield")
POm	noyau postérieur du thalamus
PPSE, PPSI	potentiel postsynaptique exciteur, inhibiteur
PrV	noyau trigéminal principal
PSTH	histogramme de la réponse due à un stimulus ("peri-stimulus time histogram")
PW	vibrisse principale ("principal whisker")
RA	cellule à adaptation rapide ("rapidly adapting")
SA	cellule à adaptation lente ("slow adapting")
S2, Sml	cortex somato-sensoriel primaire
S2	cortex somato-sensoriel secondaire

SNV	nerf superficiel vibrissal
SpV	noyau trigéminal spinal
SpVc, i, o	subdivisions 'caudalis', 'interpolaris', 'oralis' du noyau trigéminal spinal
VB	complexe ventrobasal, aussi appelé noyau ventro-postérieur, VP
VPL	noyau ventral postero-latéral du thalamus, aussi abrégé VBl
VPM	noyau ventral postero-médian du thalamus, aussi abrégé VBm
VPMdm	partie dorso-médiane du VPM
VPMvl	partie ventro-latérale du VPM

Introduction Générale

INTRODUCTION GENERALE

Les neurosciences, discipline plurielle et à présent souvent interfacée avec d'autres domaines de la connaissance comme la Physique et les Mathématiques, se consacre à la compréhension de la structure et du fonctionnement du système nerveux. Le cerveau est un organe complexe. Pour rendre compte de cette complexité, il suffit de donner l'estimation du nombre de neurones et des connexions synaptiques entre ces neurones. Chez l'homme, on évalue à une centaine de milliard le nombre de neurones et à environ un million de milliards les connexions synaptiques entre eux. En l'espace des quelques centaines de millisecondes, cette structure est capable d'analyser l'information sensorielle émanant de l'environnement et d'en extraire les caractéristiques pertinentes pour la survie de l'animal. Les cortex sensoriels primaires participent à ce traitement grâce aux propriétés de réponses sélectives des neurones. En effet, il est généralement considéré que le rôle d'un neurone, en particulier au niveau cortical, est intrinsèquement lié à sa sélectivité pour certaines caractéristiques des stimulations sensorielles de telle sorte que l'ensemble des stimuli est représenté au niveau du cortex par l'activité spécifique des neurones. Bien qu'il soit établi que des informations sur certaines propriétés des stimuli soient extraites tout le long de la voie afférente par les neurones des structures sous-corticales, la représentation de certains attributs semble pleinement émerger dans les cortex sensoriels primaires.

Lorsqu'un stimulus est intégré par le système sensoriel, il y a activation de cartes de représentation fonctionnelle composées d'assemblées neuronales, chacune responsable de l'intégration des différentes caractéristiques du stimulus, ces différentes cartes neuronales se superposant et s'interconnectant les unes aux autres. Quand le système reçoit une nouvelle information sensorielle, plusieurs de ces cartes seraient activées et s'enverraient des signaux mutuels. Ainsi, la perception naîtrait de l'interaction des différentes assemblées neuronales codant pour les différentes propriétés des objets rencontrées. Ces interactions seraient générées par l'existence de boucles de connectivité permettant d'unir des groupes de neurones physiquement éloignés. Il est généralement supposé que l'intégration de l'information sensorielle dépendrait de l'activité parallèle et récurrente entre le thalamus et le cortex. De ce fait, la représentation sensorielle du monde extérieur émergerait par l'entrée de l'information au sein de la boucle thalamo-cortico-thalamique suggérant ainsi que cette boucle est à la base de la représentation interne des interactions spatio-temporelles complexes présentes dans des

stimuli naturels rencontrés par l'animal dans son environnement.

Un des éléments qui a largement participé à une meilleure compréhension de la dynamique des réponses des neurones des cortex sensoriels primaires tient au développement des techniques d'électrophysiologie chez l'animal anesthésié et éveillé par l'implantation d'électrodes permettant l'enregistrement de l'activité électrique neuronale. En effet, il est communément admis que l'information relative au monde externe est représentée par l'activité propagée de neurones. Si plusieurs autres phénomènes tels que la synthèse de protéines ou les cascades moléculaires intracellulaires peuvent aussi jouer un rôle dans les mécanismes permettant à l'animal de s'adapter et de mémoriser son environnement, seules les séquences d'impulsions électriques interviennent à l'échelle temporelle rapide qui est celle de la perception et de l'action.

L'étude des systèmes sensoriels a apporté aux neuroscientifiques une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la représentation interne de l'environnement. En particulier, le système somato-sensoriel vibrissal des rongeurs est un modèle utilisé pour répondre à différentes questions clés que les neurosciences actuelles se posent : Comment le cerveau se développe-t-il ? Comment s'organise la perception tactile active ? Quels sont les mécanismes de la plasticité neuronale ? Dans chaque cas, l'étude du système vibrissal, en particulier du cortex à tonneaux, a apporté aux neuroscientifiques des voies de compréhension sur les différents mécanismes sous-jacents. Le domaine de recherche portant sur le cortex à tonneaux s'est accru rapidement ces dernières années. Durant mes quatre années de thèse, plus de 300 articles ont été publiés sur le sujet utilisant ce modèle expérimental. Le cortex à tonneaux a servi de banc d'essai dans l'application de plusieurs nouvelles méthodologies, en partie parce que les espèces qui ont un système vibrissal développé, les rongeurs, sont les mammifères de laboratoire les plus couramment utilisés. En premier lieu, le développement des techniques *in vitro* faites sur la tranche thalamo-corticale a permis des études détaillées sur les caractéristiques synaptiques et cellulaires intervenant dans la communication intra-corticale et thalamo-corticale. En effet, les études en tranche où la connectivité thalamus-cortex à tonneaux a été conservée ont mis en évidence l'influence du cortex à tonneaux sur les propriétés de décharge des neurones du thalamus. Dans un second temps, le développement des manipulations génétiques chez la souris ouvre la possibilité d'étudier les interactions entre les fonctions spécifiques de certains types cellulaires et le comportement de l'animal.

Une importante controverse est née ces dernières années au sujet du système vibrissal. En effet, ce système a été classiquement étudié du fait de la représentation somatotopique des

vibrisses dans le cortex et de la discrétisation fonctionnelle, c'est-à-dire l'activation restreinte d'un tonneau cortical lors de la stimulation d'une vibrisse va activer spécifiquement une aire de la couche IV. Donc, il a été longtemps considéré que les entrées sensorielles vibrissales étaient transmises individuellement et de manière indépendante jusqu'au cortex. Cependant, de nouveaux travaux ont mis en évidence qu'un traitement complexe de l'information sensorielle, impliquant des interactions non linéaires entre les vibrisses, est effectué par le système vibrissal, principalement au niveau cortical et en plus faible proportion dans le thalamus. Ce constat a remis en cause la vision classique que les neurophysiologistes avaient de ce système. C'est dans ce débat que se place notre étude. Une des thématiques de notre laboratoire est de comprendre comment le système vibrissal extrait l'information sensorielle pertinente issue de scènes tactiles complexes que l'animal peut rencontrer naturellement dans son environnement.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié la modulation des réponses neuronales dans la boucle thalamo-corticale en testant les propriétés d'intégration sensorielle en réponse à la présentation de stimuli tactiles complexes. Pour comprendre comment l'intégration de ces scènes tactiles est réalisée par le système, il est important au préalable de connaître la fonction comportementale ainsi que les bases anatomiques et fonctionnelles du système vibrissal.

Ce mémoire est constitué de trois parties. Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus ainsi que les publications qui en émanent sont insérés dans les différentes parties.

Dans la **première partie**, nous détaillerons la fonction comportementale des vibrisses en faisant une description des différentes stratégies exploratoires utilisées par les rongeurs dans leur environnement. Nous montrerons ainsi que les vibrisses sont des organes sensori-moteurs spécialisés dans l'orientation et dans la discrimination d'objets. Leur utilisation conjointe par l'animal génère des patterns de contacts multiples. De ce fait, nous en concluons sur l'importance de l'utilisation d'un outil de stimulation adapté pour l'étude de l'intégration multivibrissale. Le développement de cet outil de stimulation a donné lieu à une publication (Jacob et al., 2010, Journal of Neuroscience Methods).

La **deuxième partie** expose les connaissances actuelles sur l'anatomie et la physiologie du système somato-sensoriel vibrissal allant de la périphérie au cortex à tonneau. Nous exposerons ainsi, les différentes propriétés de réponse des neurones corticaux mises en évidence lors d'enregistrements électrophysiologiques. Dans un deuxième temps, nous

montrons que les propriétés fonctionnelles des neurones du cortex à tonneaux sont modulées par les caractéristiques de stimulation locale. Une publication est en cours de rédaction et sera soumise à publication prochainement (Le Cam et al., en préparation).

La **troisième partie** explore le thème de l'intégration sensorielle dans la boucle thalamo-cortico-thalamique. Tout d'abord, l'intégration sensorielle a été examinée dans le cortex à tonneaux et le thalamus en partant des interactions les plus simples vers l'élaboration de scènes tactiles spatio-temporelles complexes. Puis, dans un second temps, nous avons étudié l'implication du retour cortical sur les capacités intégratives du thalamus. Ces travaux ont donné lieu à une publication et un deuxième manuscrit sera prochainement soumis (Le Cam et al. en préparation).

Première partie :

Les vibrisses, un organe
sensori-moteur spécialisé.

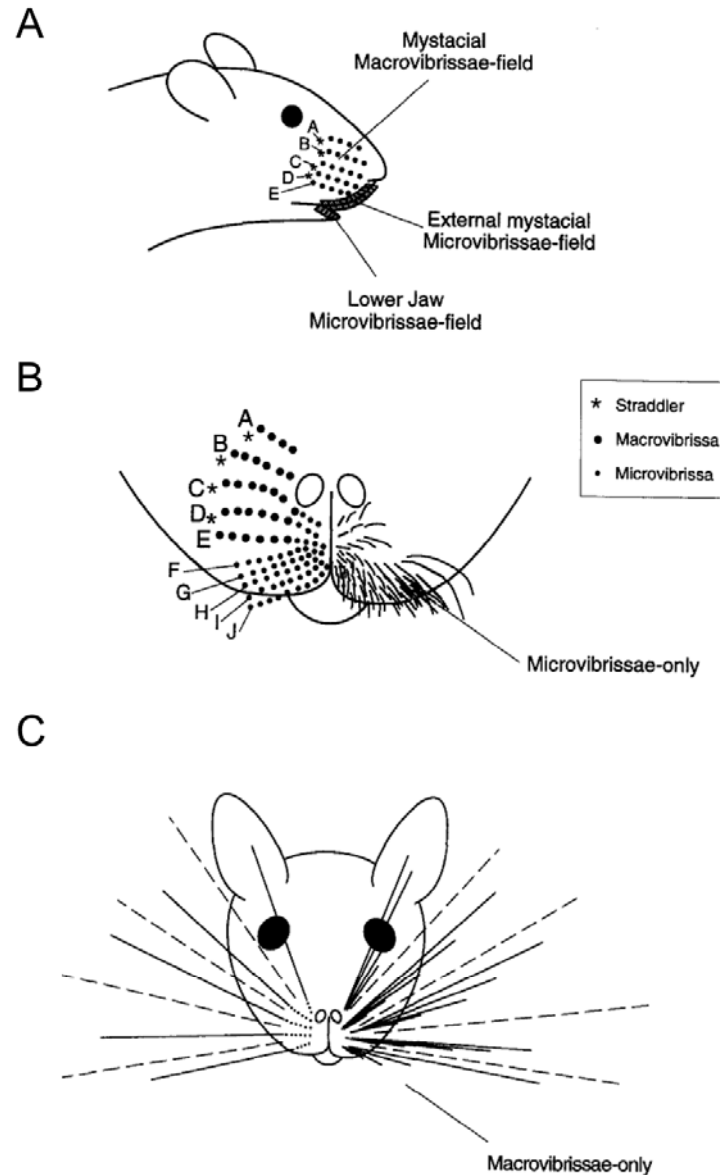
I.1 INTRODUCTION

Les vibrisses sont de longs prolongements kératinisés correspondant à des formations pileuses, chez les mammifères. Elles se distinguent des autres poils du pelage par un certain nombre de caractéristiques (revue dans Ahl, 1986). Plus longues et d'un diamètre plus large à leur base que les poils du pelage, elles sont localisées au niveau de la face de l'animal. Leur follicule, correspondant à leur point d'insertion, est très vascularisé et est 5 à 6 fois plus innervé que les follicules des poils du reste du corps. Les vibrisses possèdent une musculature striée propre sous contrôle autonome. Elles jouent un rôle important dans le comportement exploratoire des rongeurs (Vincent, 1912) leur permettant d'obtenir des informations sur la localisation, la forme et la texture des objets. Il existe chez le rat deux catégories de vibrisses : les micro et les macro-vibrisses. Les premières sont en grand nombre et en quantité variable, elles sont petites et principalement localisées autour de la bouche en position frontale (Brecht et al., 1997). Les macro-vibrisses, quant à elles, sont par contre plus longues et en nombre stable (~35), disposées en position latérale sur la face de l'animal. (Figure I.1).

Proportionnellement à l'importance de ce système, un large volume de la partie postéro-médiane du cortex somato-sensoriel primaire est dédié à la représentation des vibrisses. Les propriétés très particulières de ce système sont à l'origine de son utilisation croissant comme modèle d'étude dans différents domaines, tels que la biologie du développement ou bien de la physiologie des systèmes sensoriels dans le but de déterminer la relation structure-fonction des neurones corticaux. Spécifiquement, le cortex à tonneau (dénommé « barrel cortex » par les anglo-saxons) contient une carte somatotopique des vibrisses telle que chaque vibrisse est représentée par une aire cyto-architectonique distincte au niveau de la couche IV du cortex (Woosley & van der Loos, 1970). Ainsi, il existe une matrice de tonneaux dans le cortex correspondant à la matrice mystacial sur la face de l'animal. Cette discrétisation conservée de la périphérie jusqu'au cortex rend les observations et les manipulations plus simples que pour les autres modalités sensorielles qui elles sont continues dans l'espace. En particulier, les manipulations périphériques ou centrales telles que la déflexion des vibrisses, la lésion de follicules ou de tonneaux peuvent être relativement bien contrôlées.

Figure I.1: Organisation des macro-vibrisses et micro-vibrisses chez le rongeur.

Tiré de Brecht et al., 1997



(A) Vue de profil du champ des vibrisses mystaciales. Les micro-vibrisses sont disposées au niveau de la face interne et de la lèvre supérieure. (B) Vue schématique agrandie de la face et des micro-vibrisses. D'un côté sont indiqués la position des follicules sur la peau des micro- et macro-vibrisses. Les micro-vibrisses de la lèvre inférieure ne sont pas indiqués. (C) Vue frontale schématiques des macro-vibrisses mystaciales. D'un côté, seuls les macro-vibrisses les plus caudales sont indiqués avec les Straddlers en pointillées. De l'autre côté, l'ensemble des macro-vibrisses sont symbolisées. Les micro-vibrisses ne sont pas indiquées.

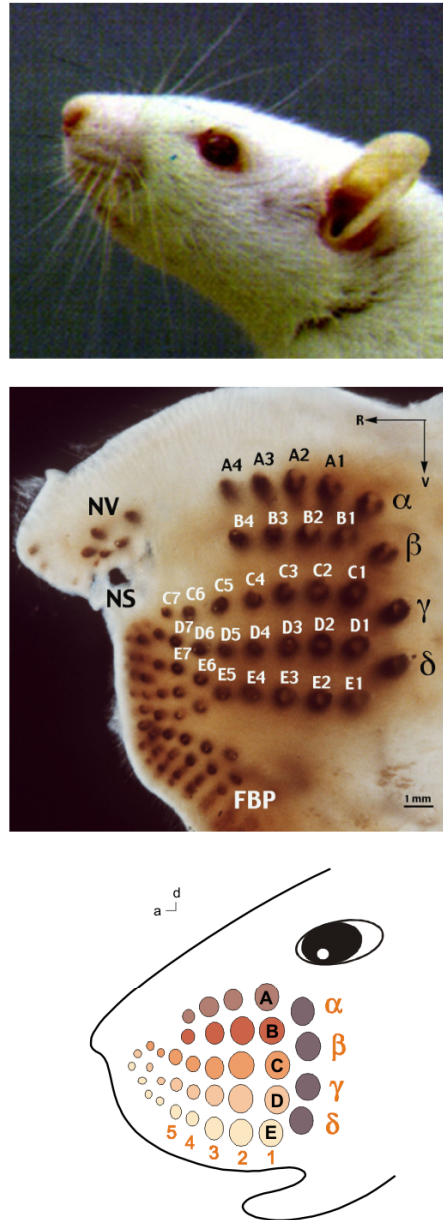
I.2 Descriptions du système des vibrisses : de la morphologie au comportement.

Les rongeurs sont des animaux nocturnes qui évoluent dans des environnements obscurs. En conséquence, ils se basent principalement sur leurs sens olfactif et tactile pour naviguer et déterminer la présence d'objets dans l'espace. Dans ce contexte, les vibrisses des rongeurs sont considérées comme de réels organes sensoriels. Chez les primates, animaux diurnes, le développement de la vision binoculaire et frontale prime sur les autres sens. L'utilisation de vibrisses n'est pas nécessaire ; de plus, la nécessité pour l'animal d'être à proximité de l'objet exploré peut le mettre en danger vis-à-vis de ces prédateurs. Il est considéré que les vibrisses auraient les mêmes performances de discrimination tactile que celle des doigts chez les primates. Après une description de l'anatomie externe des vibrisses, nous passerons en revue les connaissances actuelles sur les capacités perceptives de ce système. Nous commencerons par montrer que les vibrisses sont un organe sensori-moteur spécialisé permettant au rat de s'orienter, de localiser et d'identifier les objets dans l'environnement. Ensuite, nous évoquerons l'importance du traitement pré-neuronal réalisé par la vibrisse lors de contacts avec des textures et objets, dans la perception sensorielle.

I.2.1 La matrice mystaciale.

Le nombre et la disposition des vibrisses sur le museau de l'animal sont déterminés génétiquement. Les rongeurs (par exemple rats et souris) possèdent sur la lèvre supérieure, de part et d'autre du museau, une ensemble 30 à 36 macro-vibrisses dite mystaciales. Ces vibrisses sont organisées en une matrice de 9 arcs bien distincts notés de 1 à 9 sur l'axe postéro-antérieur et de 5 rangées notées de A à E sur l'axe dorso-ventral. Cette organisation est identique des deux côtés de la face de l'animal (Ibrahim & Wright, 1975). Chaque vibrisse est nommée en fonction de la position de son follicule au sein de la matrice mystaciale. Cette nomenclature sera utilisée tout au long de ce manuscrit (Figure I.2). D'un point de vue morphologique, l'épaisseur et la longueur des vibrisses diminuent selon un gradient caudo-rostral (Brecht et al., 1997). Une autre observation chez le rat et la souris concerne les vibrisses formant l'arc des « Straddlers ». Les « Straddlers »- au nombre de 4 - sont les vibrisses les plus caudales de la matrice mystaciale. Elles sont décalées latéralement et se trouvent intercalées entre chaque rangée (d'où leur nom en anglais). Ces vibrisses sont

Figure I. 2: Organisation spatiale des macro-vibrisses chez le rat et nomenclature.



La photographie du haut est issue de la page 18 de Carol A. Himsel's "Rats: A Complete Pet Owner's Manual" (Barrons, 1991). L'image du milieu montre la disposition des sinus veineux autour de la racine des vibrisses. Ils ont été visualisés en utilisant du Xylène (voir Haidarliu & Ahissar (1997)). A - E, les rangées; 1 - 7, les arcs; alpha - delta, straddlers; NV, vibrisse nasale; NS, nostril; FBP, furry buccal pad. En bas, vue schématique de la disposition des follicules sur la face du rat, permettant d'illustrer la nomenclature généralement utilisée dans la littérature.

indiquées par les lettres grecques α , β , γ et δ . Le lecteur trouvera une quantification précise de la morphologie de l'ensemble des vibrisses dans Brecht (2007) et dans Jacob et collaborateurs (2010, voir Publication 1).

I.2.2 Les vibrisses comme organe sensori-moteur spécialisé

Dans ce chapitre, nous caractériserons le rôle des vibrisses en tant qu'organe sensori-moteur spécialisé. Tout d'abord, nous ferons une description du mouvement oscillatoire des vibrisses utilisé par l'animal lors de l'exploration. Nous montrerons, ensuite, leurs implications dans la détection et la localisation d'objets. Une dernière partie portera sur les stratégies d'exploration employées par l'animal pour déterminer les caractéristiques (de forme et de texture) des objets explorés. Si le lecteur souhaite plus de détails sur le sujet, il pourra néanmoins se reporter à la revue de Diamond et collaborateurs (2008).

1.1.2.1 Description du mouvement oscillatoire des vibrisses

L'étymologie du terme vibrisse provient du latin « vibrio » qui signifie « vibrer ». La flexibilité et la longueur des vibrisses transmettent une perturbation mécanique jusqu'aux récepteurs sensoriels à la base des follicules. Les vibrisses faciales sont capables de se mouvoir selon des patterns spatio-temporels variés et complexes. Elles deviennent ainsi des éléments clés pour la perception et la compréhension de l'environnement lors des situations exploratoires (Wineski, 1983). Ce répertoire de patterns variés passe par un contrôle fin du mouvement des vibrisses par le système moteur. La musculature, le système vasculaire et la connectivité des tissus sont des composants importants de ce système. En effet, la musculature au niveau de la face de l'animal permet aux rongeurs de mouvoir leurs vibrisses selon un axe rostro-caudal. Le lecteur pourra trouver une description détaillée de la musculature vibrissale dans le papier de Dörfl (Dörfl, 1982a).

Les rongeurs utilisent activement leurs vibrisses en leur imposant un mouvement oscillatoire de grande amplitude et de fréquence relativement faible entre 4 et 10 Hz (Figure I.3). Ce comportement est qualifié de « whisking » en anglais. N'ayant pas d'équivalent en français, le terme « whisking » sera utilisé dans ce manuscrit. Ces mouvements des vibrisses participeraient activement à la détection et à la discrimination d'objets (Welker, 1964 ; Wineski, 1983; Semba & Komisaruk, 1984 ; Carvell and Simons, 1990 ; Gao et al., 2001 ;

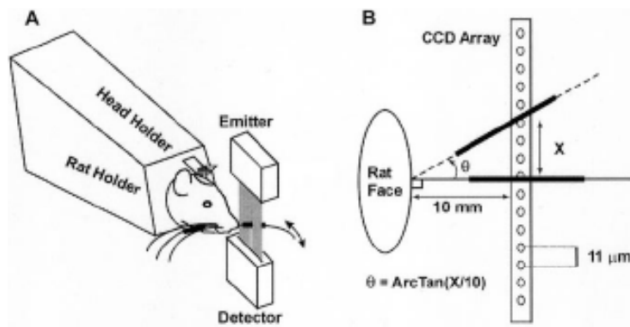
Berg & Kleinfeld, 2003 ; Knutsen et al., 2008). Un comportement analogue est visible chez l'Homme, lorsqu'il balaye une surface ou un objet avec le bout des ses doigts afin de percevoir sa texture (Gamzu & Ahissar, 2001). Il est important de noter que le whisking n'est pas indispensable à la perception sensorielle. En effet, un certain nombre des animaux comme le cochon d'Inde possèdent des vibrisses mais sont incapables de générer un whisking. De plus, même chez le rat, le whisking n'est pas systématiquement utilisé, son utilisation dépend des stratégies exploratoires de l'animal.

Une des premières études détaillées du mouvement oscillatoire des vibrisses chez le rat est donnée par Welker (1964). Depuis, il est apparu qu'il existe au moins deux types de mouvements actifs des vibrisses. D'une part, le whisking qui est composé d'un ensemble de mouvements cycliques de protractions et de rétractions des vibrisses dans l'air, à une fréquence dominante de 8 Hz (Carvell and Simons, 1990, Figure I.3) utilisé pendant des périodes de contacts de 1 à 10s. La rétraction est environ deux fois plus rapide (1150°/s) que la protraction (750°/s). De manière générale, les vibrisses des deux côtés du museau de l'animal bougent simultanément (Wineski, 1982, Gao et al, 2001). Notons cependant que le groupe d'Ebner a décrit des mouvements de vibrisses simultanés dans des directions opposées (Sachdev et al., 2002) remettant en question le fait que les vibrisses ont toujours un mouvement synchrone et proposant qu'elles puissent en réalité être mues indépendamment les unes des autres. La généralisation de cette observation à d'autres conditions expérimentales est actuellement très peu étudiée. D'autre part, un autre type de mouvement actif des vibrisses existe. Il s'agit d'un mouvement d'amplitude beaucoup plus faible et de fréquence plus haute (7 à 12 Hz). Ce mouvement est observé chez l'animal immobile et ne contactant pas d'objet, il est communément nommé « twitching », (Semba et al., 1980 ; Wineski, 1983, Semba & Komisaruk, 1984 ; Nicolelis et al., 1995). Le twitching serait due à une synchronisation d'ensemble de la boucle thalamo-corticale alors que le whisking serait initié par une activité de la boucle septo-hippocampique (Semba et al., 1980 ; Semba & Komisaruk, 1984 ; Nicolelis et al., 1995). A l'heure actuelle, il n'existe pas d'évidence que le twitching ait un rôle comportemental chez le rat. Il se peut que ces épisodes soient plus proches d'un état de sommeil que d'un état d'éveil exploratoire. Le groupe de Depaulis a montré que le twitching serait associé aux crises épileptiques chez le rat GAERS (Marescaux et al., 1992).

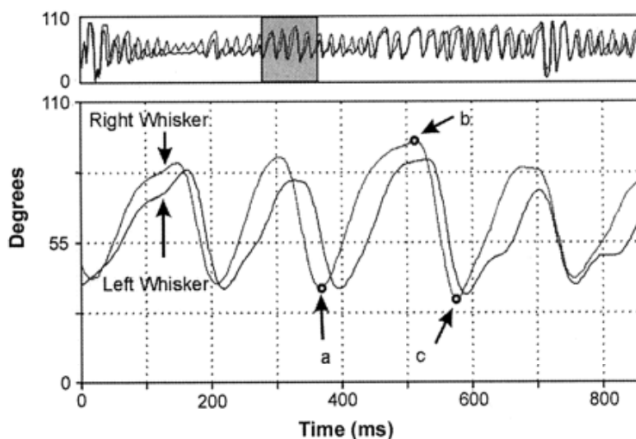
Les vibrisses faciales sont, donc, considérées comme le principal organe tactile des rongeurs. Elles leur permettent de recueillir des informations sur l'environnement immédiat. Ainsi, les rongeurs utilisent leurs vibrisses pour reconnaître la position du sol, des murs et des

Figure I.3: Mouvements oscillatoires des vibrisses chez le rongeur

Tiré de Gao, Bermejo and Zeigler, 2001.



(A) Un diagramme schématique du système de “tracking” optoélectronique, indiquant la position de l'émetteur laser et du détecteur par rapport à la tête fixe de l'animal. Dans ces expériences, toutes les vibrisses étaient intactes sur les deux côtés de la face de l'animal. (B) Schéma illustrant à la fois le principe de base du système et du traitement par lequel les déplacements des vibrisses sont convertis en positions angulaires.



Trajectoire du mouvements des vibrisses lors du whisking pour les vibrisses C1 du coté droit et gauche de la face (position angulaire au cours du temps). Un exemple d'enregistrement en basse résolution est montré sur le graphique du haut. La partie sombre correspond à un enregistrement de plus haute résolution temporelle illustré sur le graphique du bas. Les mouvements de haut en bas représentent les mouvements de protraction et rétraction respectivement.

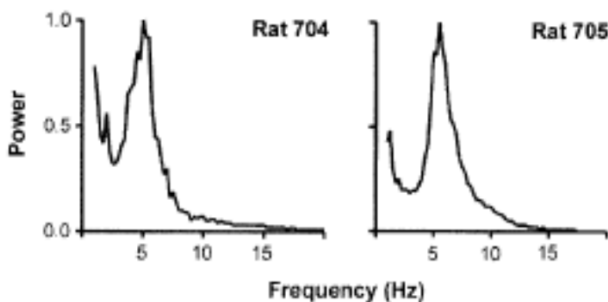


Illustration de la rythmicité du whisking : ces courbes représentent les spectres fréquentiels de Fourier des mouvement de whisking obtenus pour deux animaux. Notons le pic de puissance autour de 6Hz.

objets. Une fois l'objet contacté, ils peuvent en extraire des informations complémentaires sur ses caractéristiques telles que sa taille, sa forme ou sa texture.

I.1.2.2 Les vibrisses sont nécessaires pour s'orienter et localiser des objets dans l'espace.

Les premières études portant sur l'utilisation comportementale des vibrisses par les rongeurs datent du début du XXe siècle (Watson, 1907 ; Richardson, 1909 ; Vincent, 1912). En effet, Vincent en 1912 a mis en évidence que les performances de navigation d'un animal dans un labyrinthe sont dépendantes de l'utilisation de ses vibrisses. Il a décrit des déficits d'orientation dans l'espace lors de leur ablation. Depuis, une quantification des capacités perceptives des vibrisses a été entreprise via des mesures de seuils de perception durant des tâches comportementales. Typiquement, le rat est placé devant une ou deux surfaces qu'il doit explorer à l'aide de ses vibrisses, il indique un choix - en sautant sur une plate-forme par exemple - et reçoit une récompense si son choix est correct. Tous les stimuli des autres modalités sensorielles sont préalablement éliminés. Les stimuli visuels sont supprimés soit en suturant les paupières (Guic-Robles, 1989), soit en mettant un bandeau sur les yeux du rat (Carvell & Simons, 1990), soit en effectuant les expériences sous lumière rouge ou infrarouge (Harris et al., 1999 ; Knutsen, 2006 ; Celikel & Sakmann, 2007). Un rat peut détecter la présence d'une plate-forme séparée de lui par un fossé à l'aide des vibrisses. Une seule vibrisse est cependant nécessaire et suffisante pour effectuer cette tâche même si la performance est moindre et le temps d'apprentissage plus long qu'avec plusieurs vibrisses (Hutson & Masterton, 19986 ; Krupa & al., 2001).

La position d'un objet par rapport à la tête de l'animal peut être défini selon trois axes : l'axe médio-latéral (radial), l'axe rostro-caudal (horizontal) et l'axe dorso-ventral (vertical). Un certain nombre d'études ont montré que les rats utilisent leurs vibrisses pour percevoir l'espace dans chacune de ces dimensions.

La capacité de détecter un objet dans la dimension radiale est classiquement testée lors d'expériences dans lesquelles l'animal doit définir la largeur d'un passage (large ou étroit, Krupa et al, 2001). Dans ces expériences, les rats sont capables de discriminer des ouvertures différant de 3 mm. Durant ces phases d'exploration, l'animal n'utilise pas le whisking pour réaliser cette tâche et la lésion des nerfs moteurs de la face ne réduit en rien les performances de l'animal. A la place du whisking, les vibrisses rentrent en contact avec les murs du passage par l'intermédiaire des mouvements de la tête et du corps. Bien que chaque vibrisse semble

encoder l'information radiale de façon indépendante, l'utilisation de l'ensemble des vibrisses augmente les performances de l'animal. En effet, si l'on enlève une à une les vibrisses, une diminution progressive de la performance est observée. Ces résultats montrent que les rats intègrent les informations provenant de l'ensemble des vibrisses pour déterminer une distance radiale et n'analysent pas seulement de manière indépendante l'information provenant de chacune des vibrisses. Une autre étude du même laboratoire (Shuler et al., 2002) a observé que les rongeurs sont aussi capables de discriminer si deux objets, disposés de part et d'autre de la tête de l'animal, sont situés à la même distance radial ou non.

Un paradigme expérimental a été récemment développé pour étudier la localisation horizontale d'un objet (Knutsen et al., 2006). Une barre verticale (appelé distracteur) était placée de chaque côté du museau du rat et ceci à différentes positions horizontales, une autre barre était positionnée avec une position de référence fixe. L'animal devait alors détecter si la barre gauche ou droite était identique à la position de la barre de référence puis orienter son museau du côté correspondant pour recevoir la récompense. Au cours des essais, la plupart des animaux ont été capables de distinguer l'emplacement de la barre de référence même si le décalage horizontal de la barre de distraction était égal à 1.5 mm. La fonction sensorimotrice dans cette tâche diffère de la précédente en deux points : le premier, l'abolition du whisking par lésion bilatérale des nerfs moteurs faciaux, réduit les performances au niveau de la chance ; le deuxième, l'ablation partielle des vibrisses ne change en rien le niveau de performance. En effet, les rats effectuaient très bien la tâche avec une seule vibrisse. Dans ce cas, il semble évident que la fonction motrice se traduisant par l'émergence du whisking est indispensable pour déterminer la position horizontale d'un objet, alors que l'information sensorielle provenant de chaque vibrisse semble être traité indépendamment.

Le codage de position verticale d'un objet n'a pas encore été examiné par des expériences combinant des études physiologiques et comportementales, mais une hypothèse simple peut être formulée. La trajectoire d'une vibrisse lors du whisking est sur le même plan (coplanaire) avec les vibrisses de la même rangée. La détermination de la position verticale d'un objet serait basée sur l'identité de la rangée d'appartenance des vibrisses défléchies lors du contact. La simple décharge d'un neurone, le long de la voie sensorielle, lié somatopiquement à cette vibrisse suffirait à déterminer la localisation verticale de l'objet.

1.1.2.3 Le rôle des vibrisses dans la caractérisation des objets : forme et texture

Dans la nature, le rat est confronté à des choix comportementaux multiples dépendants de l'identité des objets discriminés avec leurs vibrisses. Par exemple, lorsque un rat est face à deux textures différentes, il peut facilement apprendre à identifier, après apprentissage, la texture associée à une récompense. (Carvell and Simons, 1990, Guic-Robles et al., 1989, Prigg, 2002; Heimendahl et al., 2007a). La forme est une propriété importante dans la discrimination d'un objet. Il est probable que l'animal utilise les macro-vibrisses pour juger de la forme d'un objet. Bien qu'il n'y ait pas de réelles données dans la littérature sur la discrimination de forme d'objets par le système des vibrisses, il a été récemment proposé (Solomon & Hartmann, 2006 ; Diamond et al., 2008) qu'elles interviennent dans ce processus. Cette hypothèse est basée sur des données obtenues par une étude de robotique utilisant des vibrisses artificielles pour comprendre les propriétés mécaniques de la vibrisse et du traitement pré-neuronal dans la fonctionnalité du sens tactile (Solomon & Hartmann, 2006). Le moment de flexion (ou couple) résultant du contact de la vibrisse artificielle avec l'objet génère une représentation en trois dimensions de cet objet. En effet, le moment (ou couple) résultant de la flexion du poil varie quand la vibrisse artificielle scanne une surface. Elle se redresse légèrement lorsqu'elle passe sur des cavités et se courbe sur des protubérances. A partir des variations des moments à la base de la vibrisse artificielle, ils ont pu reconstituer, avec une bonne approximation, les caractéristiques de la forme de l'objet. Comme il est probable que le follicule contient des récepteurs sensoriels encodant le moment de flexion, il est supposé qu'une stratégie analogue soit utilisée comme point de départ dans la reconnaissance de forme.

La texture est un autre paramètre intervenant dans l'identification d'objet. Dans une tâche de discrimination de surfaces texturées, le groupe de Simons a montré que les rats peuvent détecter des rainures de 15 μm de largeur, 5 μm de profondeur et espacées de 50 μm . De plus, les animaux sont capables de déterminer laquelle des deux textures a les rainures les plus espacées (Carvell & Simons, 1995). Ils sont capables d'extraire l'identité d'une texture en faisant 1 à 3 touchers avec chaque vibrisse et d'une durée égale à 100 ms (Heimendahl et al, 2007). Cette capacité de discrimination de texture par le système des vibrisses est comparable à celle que réalisent les primates (Diamond, 2010) ou encore l'Homme avec le bout des doigts (Lamb, 1983 ; Morley et al., 1983).

1.1.2.4 Les stratégies d'exploration dans la discrimination de textures.

Wineski (1983) a observé que chez le hamster, l'animal emploie différentes stratégies d'exploration selon que son comportement soit de type exploratoire ou discriminatif. Cette étude du fait de la limitation technique n'a pu quantifier des paramètres concernant l'amplitude et la vitesse des mouvements de vibrisses individuelles. Quelques années plus tard, le groupe de Simons (Carvell & Simons, 1990) a réalisé cette quantification. Lorsque le rat explore un objet, il approche le museau de telle sorte que les vibrisses les plus rostrales passent dans un état protracté, ne perdant jamais le contact avec la surface explorée. Les vibrisses les plus caudales continuent alors activement leur mouvement oscillatoire. Les vibrisses rostrales contactent l'objet à une distance moyenne de 10 - 15 mm alors que les plus caudales à 15 - 20 mm, l'interface se trouvant sur la partie courbe du poil et non à la pointe. Ceci suggère comme nous l'avons vu plus haut que la force exercée au niveau du follicule par la courbure de la vibrisse serait déterminante dans la localisation et/ou la discrimination d'objet. Lors du contact, l'amplitude des mouvements est plus faible, la fréquence un peu plus haute, et les vitesses plus faibles estimées à 182 mm/s pour les protractions et 290 mm/s pour les rétractions que lors des mouvements dans l'air. Une autre étude réalisée par le groupe d'Ebner, a quantifié les durées des contacts avec un objet estimées à 30 ms lorsque l'animal touche un détecteur avec seulement deux vibrisses afin de recevoir une récompense (Sachdev et al. 2001). La vibrisse la plus rostrale contacte l'objet en premier suivie 25 ms plus tard de la vibrisse caudale. La vibrisse caudale se rétracte alors après 15 ms puis la vibrisse rostrale 10 ms après.

Ce type de quantification peut paraître important si l'on veut se rapprocher le plus près possible de stimulations naturelles. Cependant, elles semblent être dépendantes du contexte expérimental dans lequel elles ont été acquises. En effet, la tâche décrite ci-dessus ne requiert qu'un contact bref avec les détecteurs dont la présence est parfaitement connue par le rat. Cette situation serait très différente si le rat effectuait une détection dans un environnement qu'il ne connaît pas. Il semble que l'animal adapte les mouvements ainsi que le nombre de contacts de leurs vibrisses à la tâche comportementale qui lui est demandée. Carvell & Simons (1995) ont montré que des rats peuvent détecter une texture sur une surface avec une unique vibrisse, alors que pour déterminer entre deux surfaces laquelle a des rainures les plus espacées cela nécessite au moins deux vibrisses. De plus, la performance des animaux lors de

la tâche comportementale diminue continuellement avec le nombre de vibrisses enlevées. Il semble donc qu'une information multi-vibrissale (provenant de plusieurs vibrisses) soit nécessaire pour la réalisation de tâches plus complexes.

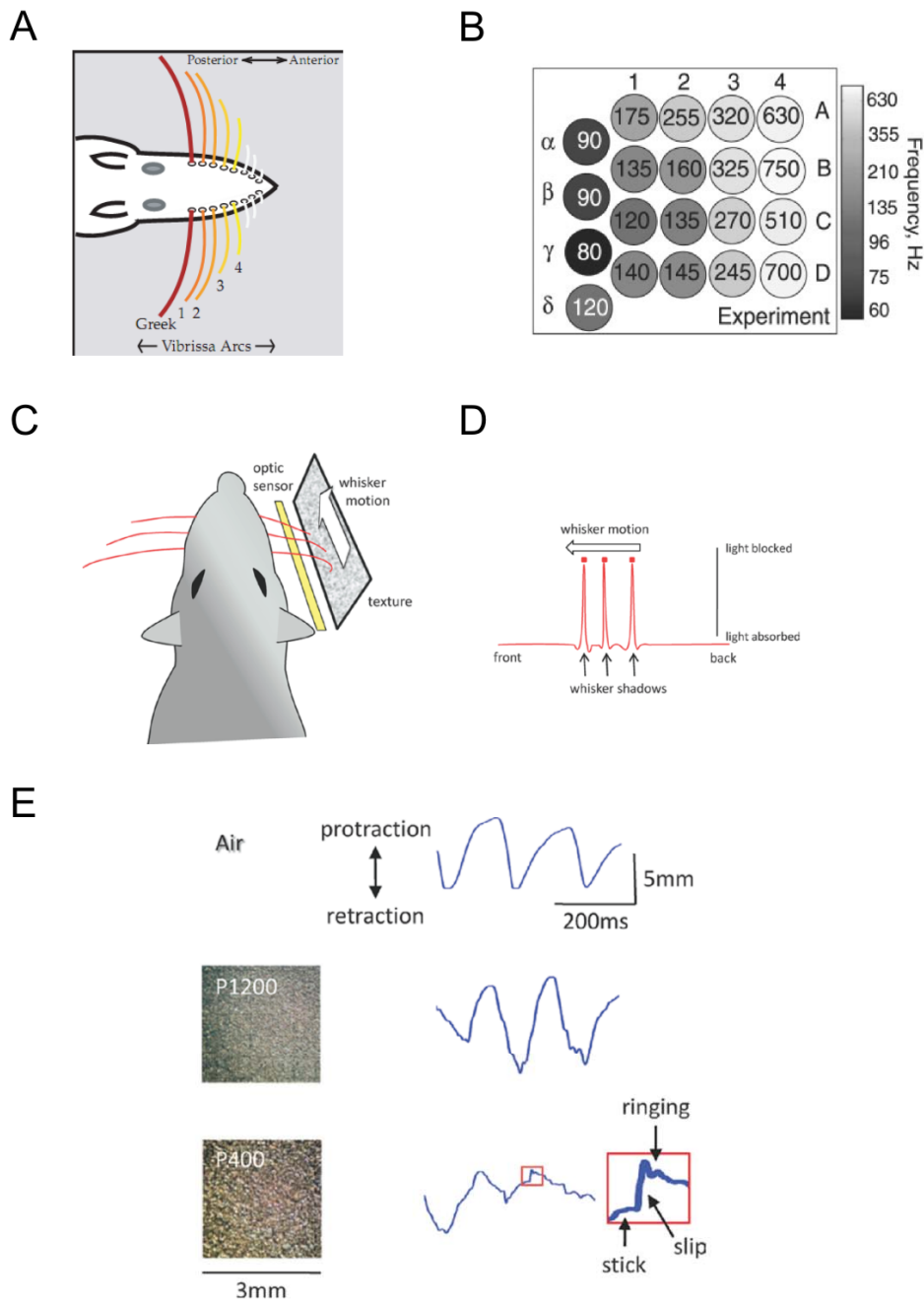
Le fait que le rat n'emploie pas le whisking pour certaines tâches (Krupa et al. 2001) montre bien que l'animal adapte sa stratégie d'exploration à la tâche expérimentale. Donc, le whisking ne serait pas nécessaire en soi mais pourrait être un moyen d'amplifier le contraste entre la surface contactée et l'air en augmentant la vitesse entre les vibrisses et l'objet. Un comportement humain est similaire au whisking des souris et rats : l'humain balaye une surface avec le bout des doigts afin de mieux percevoir sa texture (voir par exemple Gamzu et Ahissar, 2001). Bien que tous les chercheurs conviennent que la discrimination de texture commence par un déplacement des vibrisses, deux hypothèses sont en concurrence pour expliquer les fonctionnalités des déplacements des vibrisses variant en fonction de la texture explorée.

L'hypothèse de « résonance » fait valoir que les textures sont codées spatialement au travers de la matrice mystaciale. Ceci serait dû au fait qu'il a été observé une augmentation de la longueur des vibrisses systématique de l'avant vers l'arrière (Brecht, 1997 ; Neimark et al., 2003 ; Diamond, 2008a) et une augmentation de la fréquence de résonance mécanique avec la longueur des vibrisses (Neimark et al., 2003, Moore, 2004). En effet, il existe un gradient spatial de la fréquence de résonance des vibrisses selon l'axe rostro-caudal. Selon l'hypothèse de « résonance », le passage des vibrisses au travers d'une texture donnée va induire une résonance mécanique de quelques vibrisses dont la fréquence de résonance se rapproche le plus de la fréquence spatiale de la texture (Andermann et al., 2004).

L'hypothèse de la « signature cinétique » voit la résonance de la vibrisse comme une conséquence inévitable de sa structure (une fibre conique et élastique), mais sans incidence sur la détection de la structure spatiale de la texture. Ce point de vue appuie l'hypothèse d'une conversion de la structure spatiale de la surface en mouvements individuels de chaque vibrisse selon un timing précis (Arabzadeh et al., 2005) Ainsi, toutes les vibrisses qui contactent une texture vont transmettre une information sur l'identité de la texture. L'identité de cette texture est alors codée par des mouvements de différentes amplitudes à différents temps correspondant à des événements de déflexion de haute et basse vitesse (Hipp et al., 2006). Ce profil de mouvements est déterminé par les caractéristiques de la texture comme la taille des grains et leur distance. Dans une étude récente Wolfe et al. (2008) ont mené des expériences innovantes visant à éclaircir ces deux hypothèses (Figure I.4). Ils ont entraîné des rats à

Figure I. 4: La discrimination des textures réalisée par les vibrisses

Tiré de Diamond, 2008 et de Wolfe, 2008



(A) Les vibrisses sur la face de rat sont organisées en rangées distinctes antéro-postérieures et en arc dorso-ventraux. Comme le montre cette vue, les arcs les plus postérieurs ont des vibrisses plus longues que les arcs antérieurs. (B) Schéma représentant la fréquence de résonance de chacune des macro-vibrisses (Neimark, 2003) (C) Dispositif expérimental de Wolfe et collaborateurs. Un capteur optique a été placé sous la texture, le rat palpe la texture avec ses vibrisses et ainsi le capteur optique extrait le mouvement de la vibrisse. (D) La position de chaque vibrisse (les carrés rouges sont centrés au pic de l'ombre de la vibrisse) a été mesurée à 4 kHz et à ~ 5 microns de résolution spatiale. (E) Trajectoire de la vibrisse: la trajectoire de la vibrisse est mesurée lorsque les vibrisses se déplacent librement dans l'air sans la présence de texture (trace du haut) et lorsque les vibrisses contactent une texture de granulométrie P1200 (trace du milieu) et P400 (trace du bas).

scanner des textures ayant une granulométrie différente en les enregistrant avec un système de capteurs optiques (Figure I.4). Lorsque les vibrisses se déplaçaient librement dans l'air, leurs mouvements étaient continus et lisses. Mais lors du déplacement le long d'une texture, leur trajectoire est caractérisée par une certaine irrégularité : la pointe de la vibrisse se fixe à la surface et y reste collée (le « stick »), avant de se courber et se libérer de son attache d'un seul coup et de glisser (le « slip, figure I.4).

En conclusion, l'ensemble de ces données suggèrent que les mécanismes de base de l'utilisation du système des vibrisses sont bien plus complexes qu'il n'y paraît. L'information extraite par le système ne se réduit pas à savoir si une vibrisse contacte ou non une surface. Au contraire, d'après les données de la littérature que nous décrirons par la suite, l'éventail des caractéristiques de la déflexion – direction, vitesse, amplitude, fréquence, ...- semblent être encodées probablement via la stimulation différentielle des mécanorécepteurs présents à la base de la vibrisse. Dans le chapitre suivant, nous examinerons les mécanismes de transduction du mouvement de la vibrisse en un signal nerveux et l'importance du contrôle des stimulations appliquées lors des études expérimentales.

I.3 Traitement pré-neuronal et importance du contrôle de la stimulation tactile

Dans le système vibrissal, les récepteurs sensoriels ou les mécanorécepteurs sont les terminaisons des fibres afférentes primaires. Les neurones des fibres afférentes primaires ont leur corps cellulaire soit à l'intérieur du système nerveux central (vision, olfaction) soit dans un ganglion périphérique (audition, somesthésie, gustation). Le prolongement périphérique de ce neurone est soit une terminaison libre soit innerve une structure plus ou moins complexe constituant un récepteur spécialisé formé à partir d'éléments cellulaires variés. Ce chapitre traite des caractéristiques de la structure des follicules vibrissaux et des propriétés d'encodage de l'information des neurones afférents primaires situés dans le ganglion trigéminal. Enfin, nous verrons que les stratégies d'exploration multi-vibrissales des rongeurs et la haute sensibilité des afférences primaires du système impliquent l'élaboration d'un nouvel outil de stimulation nécessaire pour étudier les propriétés neuronales de l'intégration de scènes tactiles complexes. Cet outil devra être capable d'appliquer des stimulations finement contrôlées sur

l'ensemble des vibrisses. Nous avons développé ce nouvel outil au laboratoire ce qui a donné lieu à une publication que nous présenterons dans la dernière partie de ce chapitre.

I.3.1 La structure du complexe « follicule-sinus » impliqué dans le traitement pré-neuronal de l'information sensorielle.

Les vibrisses sont caractérisées par une grande taille de poil, du tissu conjonctif dense isolant le follicule, d'une irrigation importante, la présence de muscles striés autour du follicule et une innervation multiple. Chacune d'entre elle émane d'une grande structure en forme de fuseau filiforme, qui a été dans les années 80 désignée comme le complexe « follicule-sinus » (Rice et al., 1986 ; Figure I.5). Cette désignation vient du fait que ce complexe est composé de deux parties : le follicule épidermique et un sinus sanguin encapsulé. Son anatomie a été décrite en détail dans la littérature par les observations de Vincent (1913), et par la suite en microscopie électronique (Andres, 1966 ; Patrizi & Munger, 1966 ; Rice et al. 1986 ; Rice et al., 1997). Le lecteur pourra se référer à ces articles, s'il souhaite une description détaillée des différents composants de ce complexe. Nous allons nous concentrer par la suite sur la description de l'innervation sensorielle de ce complexe.

I.3.1.1 Innervation du follicule pileux

L'ensemble du follicule de la vibrisse reçoit son innervation de la branche infra orbitaire de la division maxillaire du nerf trigéminal. L'innervation de chaque follicule est faite d'une part, par un seul nerf large et profond, contenant une centaine de fibres nerveuses et qui pénètre dans la capsule au niveau du sinus annulaire ; et d'autre part, par un ensemble de nerfs vibrissaux superficiels qui convergent vers l'ouverture et le col du complexe « follicule-sinus » (Rice et al. 1997).

Les nerfs superficiels forment leurs terminaisons dans l'épiderme au niveau de l'ouverture du follicule. Il s'agit principalement de terminaisons libres, lancéolées et de terminaisons de Merkel. Le nerf profond fournit de nombreuses terminaisons : de Merkel, de Ruffini, réticulaires, lancéolées, et libres, toutes situées principalement dans la cavité sinusale.

Les terminaisons libres sont situées à l'extrémité de fibres non-myélinisées de type C et faiblement myélinisées de type A δ connues pour être impliquées dans la nociception. Les

Figure I. 5: Le complexe « follicule-sinus ».

Adapté de Rice et al 1993.

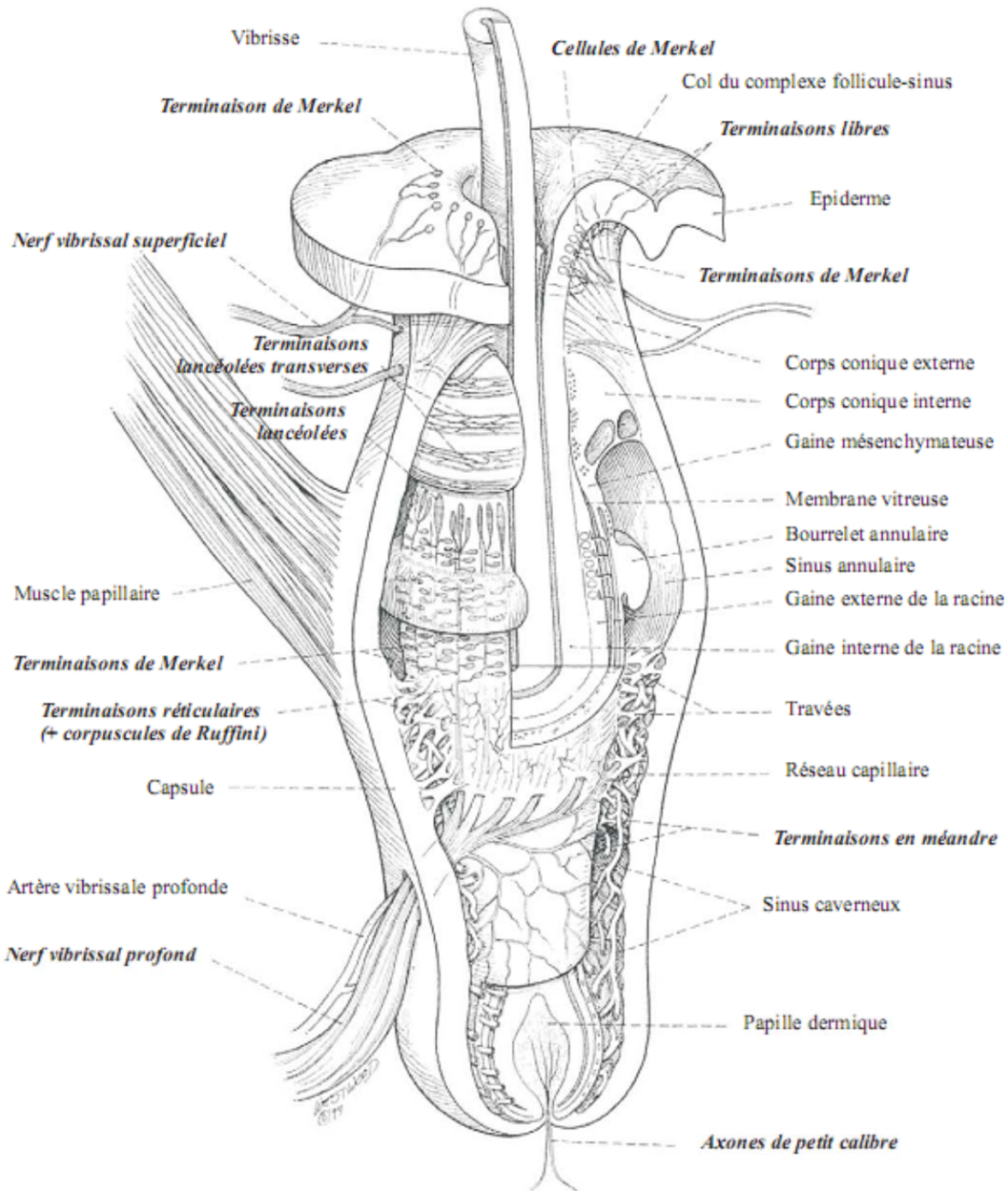


Schéma d'un complexe follicule-sinus vibrissal chez le rat montrant l'anatomie des différentes structures et le détail des afférences nerveuses sensorielles provenant du nerf infra-orbital, avec les types de récepteurs qui ont pu être identifiés. La plupart des afférences primaires se trouvent au niveau des nerfs superficiels (SNVs) et du nerf profond vibrissal (DVN).

terminaisons de Merkel est un sous-type de mécanorécepteurs sensibles à la pression. Elles forment des arborisations très variables recouvrant une large surface. Elles transmettent l'information sensorielle via des fibres de calibres moyens $A\beta$ et $A\alpha\beta$. Ces récepteurs seraient écrasés lors d'une déflexion par augmentation de pression à l'intérieur du sinus (Rice et al. 1986) ce qui provoquerait une augmentation de calcium intracellulaire à l'intérieur des terminaisons de Merkel (Chan et al., 1996 ; Tazaki & Suzuki, 1998). Les terminaisons lancéolées sont enchâssées dans la gaine autour du poil, ce sont des récepteurs sensibles à l'étirement. Enfin, les terminaisons réticulaires et de Ruffini moins denses seraient aussi sensibles à l'étirement. D'un point de vue organisationnel, les nerfs profonds vibrissaux d'une même rangée se rejoignent et cheminent dans le derme profond du côté dorsal des follicules. Les cinq nerfs des rangées fusionnent et rejoignent les nerfs vibrissaux superficiels (Figure I.6, Dörfl, 1985). Ces fibres cheminent ensuite vers le ganglion trigéminal par le nerf infra-orbital et entrent dans le ganglion par le nerf maxillaire. Les follicules, base d'insertion des vibrisses contient, donc, une grande diversité de mécanorécepteurs. Chaque follicule est innervé par près de 150 fibres nerveuses dérivées de la branche maxillaire du nerf crânien V (trigéminal ; Vincent, 1913).

1.3.1.2 Activité dans le ganglion trigéminal

Les corps cellulaires des fibres afférentes primaires du complexe « follicule-sinus » se trouvent dans le ganglion trigéminal (Figure I.7). Ces neurones constituent donc l'entrée de l'information dans le système vibrissal. Chaque fibre afférente innerve un unique complexe folliculaire en général par le biais de plusieurs terminaisons. De ce fait, la réponse des cellules ganglionnaires est restreinte à une unique vibrisse (Zucker & Welker, 1969 ; Gibson & Welker, 1983a ; Lichtenstein et al., 1990), ce qui rend la caractérisation électrophysiologique de leurs propriétés de décharge relativement facile.

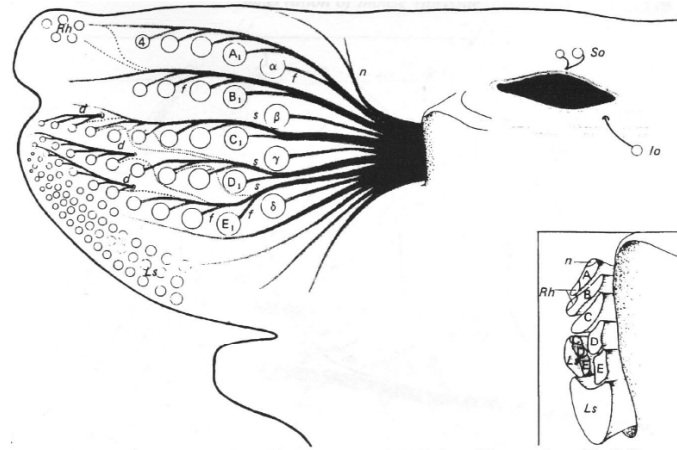
(i) Somatotopie dans le ganglion trigéminal.

La littérature décrit que la matrice mystaciale est représentée de manière somatotopique dans le nerf infra-orbital (Dykes, 1975) et en partie dans le ganglion trigéminal (Zucker & Welker, 1969 ; Arvidsson, 1982 ; Dorfl, 1985 ; Lichtenstein et al. 1990). Les cellules ganglionnaires sont des neurones pseudo-unipolaires, c'est-à-dire qu'ils possèdent un

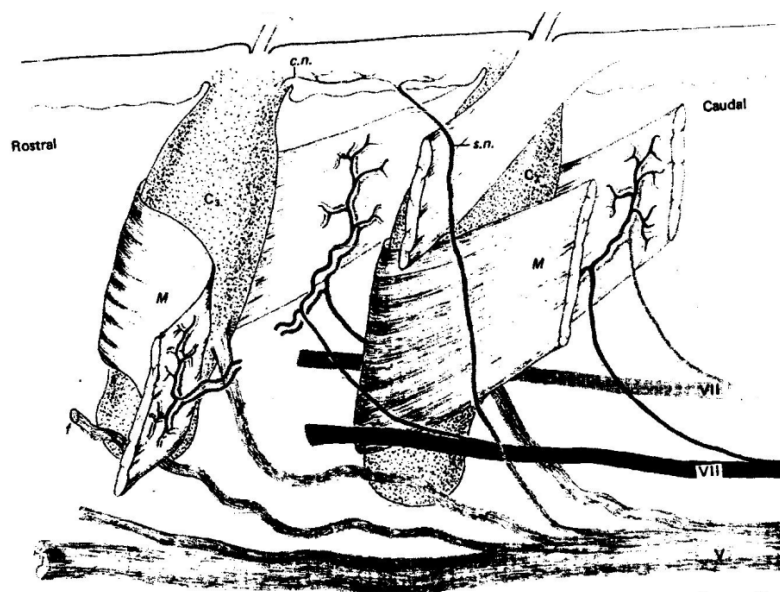
Figure I.6: L'innervation de la région mystaciale chez la souris blanche.

Tiré de Dörfl, 1985.

A



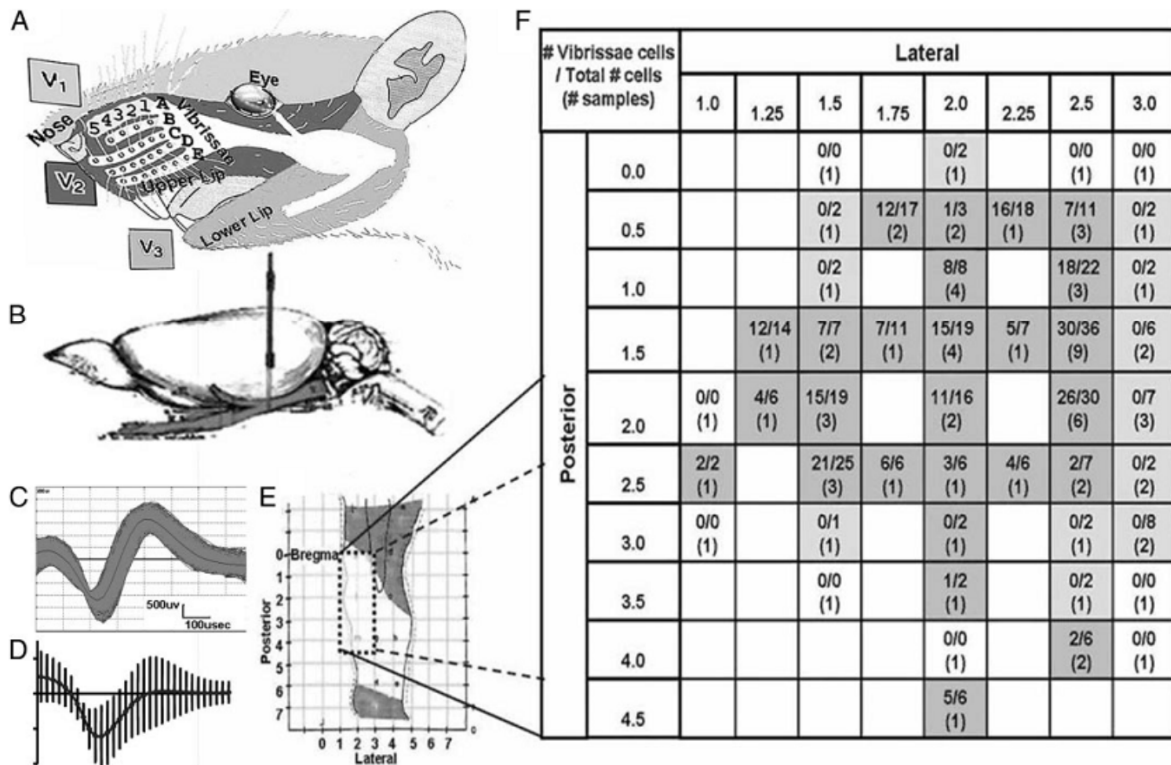
B



(A) Schéma du cheminement des différentes branches du nerf infra-orbital. A droite, section du nerf montrant la somatotopie. *f*, nerf folliculaire ; *s* et *d*, divisions superficielles et profondes des nerfs vibrissaux des rangées C à E ; *Io*, follicule infra-orbital ; *Rh*, follicules des vibrissae nasales ; follicules supra-orbitaux ; *n*, nerf vers la partie dorsale du museau ; *ls*, follicules de la lèvre supérieure. (B) Innervation des follicules C2 et C3. Le nerf de rangée (V) envoie des nerfs vibrissaux profonds (*f*) vers chacun des follicules et un nerf vibrissal superficiel (*sn*) se prolongeant en un nerf conique (*cn*). Le nerf moteur (VII) est également représenté, il envoie des branches vers les muscles papillaires (*M*).

Figure I.7: Enregistrements et somatotopie dans le ganglion trigéminal.

Tiré de Leiser & Moxon, 2006.



(A) Afin d'identifier l'organisation somatotopique du ganglion trigéminal (VG) des micro-électrodes de tungstène ont été descendues à travers le cerveau jusque dans le ganglion (B) à certains coordonnées définies par une grille (E-F). V1, la branche ophtalmique du nerf trijumeau, V2, la branche maxillaire innervant les vibrisses mystaciales et V3, la branche mandibulaire. (B) Le ganglion trigéminal se trouve juste en dessous du cerveau à la base du crâne. (C) Superposition des tracés issus de l'enregistrement d'une cellule ganglionnaire. (D) Représentation de la moyenne et de l'écart-type des tracés de tous les neurones enregistrés. (E) Ce schéma illustre le ganglion trigéminal avec la région échantillonnée dans cette étude. (F) Les résultats fournissent le nombre total de cellules répondant à la stimulation d'une vibrisse sur le nombre total de cellules ganglionnaires enregistrées pour ce site et, entre parenthèses, le nombre total de fois que le site a été échantillonné. Les régions en gris foncé indiquent la présence de neurones sensibles à la stimulation vibrissale, alors que les régions en gris clair indiquent la présence de cellules sensorielles d'un autre type. Les régions non grisées indiquent que soit le site n'a pas été échantillonné (pas de numéro) ou que les cellules qui ont été enregistrées ne répondent pas à une stimulation sensorielle testée dans cette étude (0/0).

court prolongement qui se subdivise rapidement en deux, l'un faisant office de dendrite, l'autre d'axone. Ces cellules constituent les fibres véhiculant l'information des vibrisses jusqu'au tronc cérébral. Les nerfs profonds de chaque follicule d'une même rangée se rejoignent au niveau dorsal de la rangée. L'ensemble des cinq fibres nerveuses résultantes, cheminent alors vers le ganglion trigéminal de manière topographique. Cependant, même si les fibres afférentes d'une même rangée semblent organisées de manière topographique, il a été décrit que l'organisation des corps cellulaires des neurones ganglionnaires codant pour les arcs vibrissaux est plus diffuse au sein du ganglion (Leiser & Moxon, 2006 ; Figure I.6 et Figure I.7). Ainsi les rangées dorsales et ventrales sont représentées respectivement médialement et latéralement dans le ganglion, tandis que les récepteurs des arcs caudaux et rostraux ont les corps cellulaires respectivement dans les parties plus dorsales et ventrales. De plus, l'étude récente de Leiser & Moxon (2006) montre que les cellules répondants aux vibrisses les plus caudales sont en nombre plus important que celle répondants aux vibrisses les plus rostrales. Donc, il existe un gradient de telle sorte que les vibrisses les plus épaisses et les plus longues ont une représentation plus importante dans le ganglion trigéminal.

(ii) Caractéristiques de décharge des neurones ganglionnaires

Plusieurs laboratoires ont enregistré l'activité des neurones ganglionnaires en réponse à des déflexions contrôlées de vibrisses, et tenté une caractérisation en fonction de leurs caractéristiques de décharge. L'intérêt d'une telle classification est de pouvoir relier un type de décharge avec un type de mécanorécepteur et ainsi de déterminer qu'elles sont les propriétés de déflexion qui sont transmises au système nerveux central. Nous ferons ici une synthèse des différentes caractéristiques de décharges des neurones ganglionnaires décrites dans la littérature.

Les études physiologiques ont montré que les fibres afférentes primaires innervant les vibrisses encodent une variété de paramètres de déflexions, incluant l'amplitude, la vitesse, la durée, la fréquence et la direction angulaire (Zucker & Welker, 1969 ; Gibson & Welker, 1983a). Tout d'abord, la majorité des neurones ganglionnaires ne présente pas d'activité spontanée lorsque l'animal est au repos. Ensuite, les neurones ganglionnaires sont remarquablement sensibles. En effet, ils répondent à des déflexions de l'ordre de 5 à 10 μm délivrées à 4 mm de distance de la surface de la peau. Chaque fibre innervant les mécanorécepteurs de bas-seuil, réponds à une unique vibrisse. La sensibilité à des stimuli de

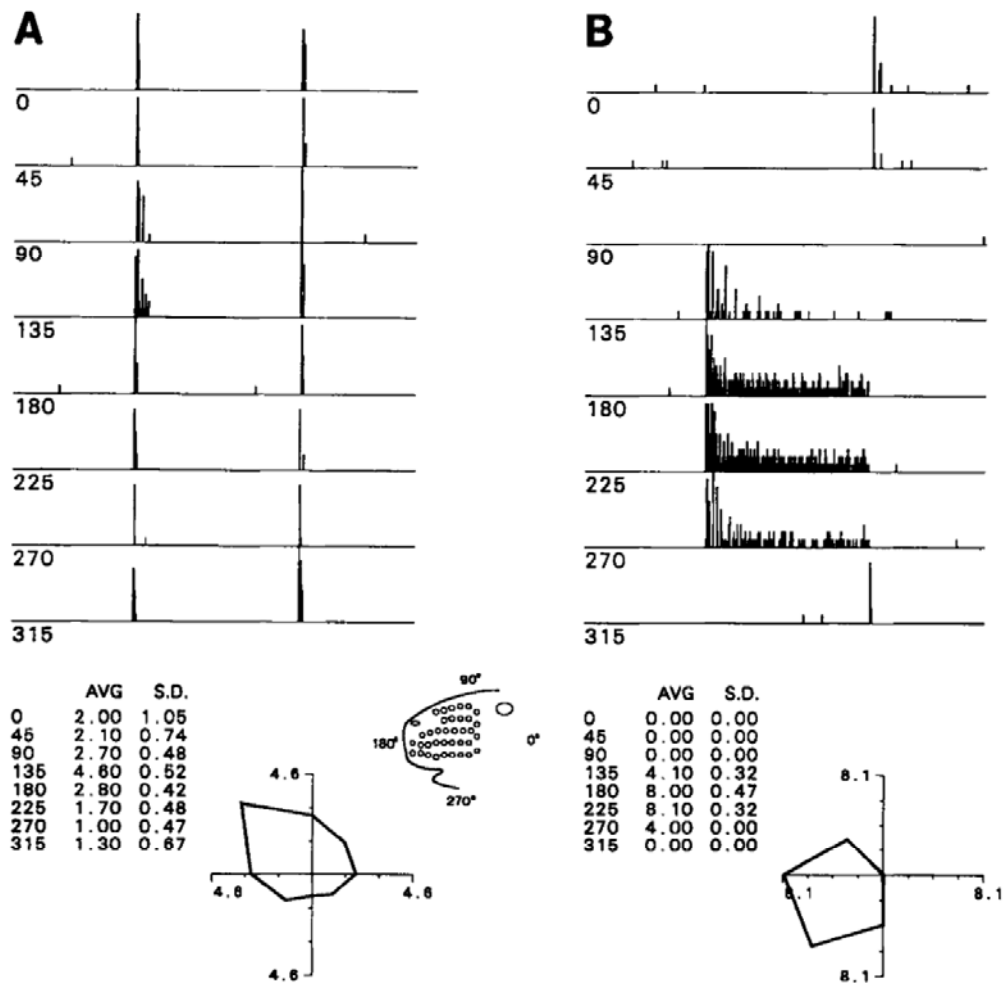
bas seuil pour certaines cellules implique que la stimulation appliquée lors d'étude doit être très bien contrôlée en prenant soin de positionner le stimulateur de telle façon que la vibrisse soit dans sa position de repos. En effet, en particulier chez les cellules à adaptation lente (voir plus bas), une position excentrée du stimulateur peut induire une augmentation de leur activité spontanée (Lichtensein et al., 1990).

Les neurones afférents primaires ont été divisés en deux classes selon l'adaptation de leur décharge lors d'une déflexion passive soutenue de la vibrisse innervée. La figure I.8 issue de l'étude de Lichtensein et al. 1990, présente ces deux classes de cellules. Les cellules à adaptation rapide, « rapidly adapting » (RA) et les cellules à adaptation lente « slowly adapting » (SA). Les RA ne présentent aucune activité durant la phase de plateau de la déflexion lors de l'application d'une déflexion de type rampe-plateau, alors que les SA montrent une activité soutenue lors de cette même phase. Donc, lorsqu'une vibrisse est défléchie passivement avec un profil rampe-plateau, les réponses résultantes sont soit transitoires (RA), soit prolongées (SA). De plus, les cellules SA montrent des réponses plus faibles lors du retour de la vibrisse à sa position initiale (réponse OFF) qu'au début de la déflexion (réponse ON), alors que les cellules RA montrent une réponse ON et OFF comparable. D'après la littérature, environ $\frac{3}{4}$ des neurones sont des cellules SA contre $\frac{1}{4}$ des cellules RA. Les pourcentages de cellules SA chez le rat sont de 60% dans Zucker & Welker (1969), 75% dans Lichtensein et al. (1990) et 74% dans (Shoykhet et al 2000).

Leur différence de profil de réponse suggère que ces deux classes de cellules encodent différents types d'information. Les différences fonctionnelles d'encodage entre les cellules SA et RA ont été le mieux clarifiées lors des études portant sur la peau des doigts chez le primate. Ces recherches supportent l'idée que les cellules RA coderaient généralement pour la localisation d'objet en détectant les mouvements de basse fréquence de la peau, alors que les cellules SA seraient-elles spécialisées pour coder la forme et la texture des objets. Chez le rat, des études semblables non pas été menées ; cependant, il a été montré que le système somatosensoriel du rat est comparable au système tactile chez le primate. Par exemple, il a été observé par des enregistrements extracellulaires chez l'animal anesthésié que les cellules SA codent pour la position des objets via la dépendance des réponses à l'amplitude de la stimulation et que les cellules RA étant sensibles à la vitesse et à l'accélération, coderaient les formes et les textures (Shoykhet & Simons, 2000). Les données issues du primate indiquent que les différences de propriété d'encodage des cellules SA et RA viendraient de la nature des mécanorécepteurs localisés à la terminaison de ces fibres primaires. Ainsi les cellules de type

Figure I.8: Sélectivité à la direction des réponses des neurones dans le ganglion trigéminal du rat.

Tiré de Lichtenstein et al., 1990.



Propriété de sélectivité angulaire de deux unités enregistrées dans le ganglion trigéminal. (A) Cellule à adaptation rapide (« rapidly adapting »). PSTHs des réponses d'une cellule à la déflexion de la vibrisse pour huit angles différents. 0 représente une direction caudale et 90 une direction dorsale. La durée des PSTHs est de 500msec. En dessous, représentation polaire des réponses. (B) Même légende que (A) mais pour une cellule à adaptation lente (« slowly adapting »).

SA auraient comme terminaisons les complexes de Merkel, à adaptation lente et possédant une sélectivité à la direction de déflexion, et les terminaisons de Ruffini. Elles semblent les seules à pouvoir encoder une déflexion statique. Les cellules RA, moins nombreuses, seraient sensibles uniquement à la vitesse de déflexion et à ses dérivés (accélérations, décélérations), ce qui correspondrait au moins pour certaines d'entre elles aux terminaisons lancéolées placées dans la gaine autour du poil (Rice et al., 1986 ; Rice et al., 1997). Si le lecteur souhaite approfondir cet aspect, il pourra consulter la revue de Johnson et al. (2000) portant sur le rôle et les fonctions des mécanorécepteurs chez le primate.

Gibson & Welker ont conclu à l'opposé en ce qui concerne l'adaptation, les réponses de ces neurones forment un continuum et de ce fait il ne serait pas possible de les classer en vue d'identifier différents types de mécanorécepteurs (Gibson & Welker, 1983). Selon ces auteurs, le type de décharge n'est pas intrinsèque au neurone mais dépend de l'amplitude et du type de stimulus utilisé.

(iii) Influence du whisking sur la décharge des neurones ganglionnaires.

Les études classiques sur l'encodage de l'information par les cellules ganglionnaires ont été réalisées en utilisant des stimulations passives des vibrisses. Ces études sur des modèles d'exploration passive ont mis en évidence que les neurones ganglionnaires sont qualifiés de type SA ou RA selon qu'ils soient sensibles à la direction du mouvement ou à la vitesse de déflexion. Cependant, durant le toucher actif – contact d'un objet durant le whisking - les forces appliquées sur les mécanorécepteurs au niveau du complexe folliculaire ne sont pas uniquement déterminées par les forces exercées sur l'extérieur de la vibrisse mais aussi par celles exercées sur le follicule via les muscles intrinsèques. Le groupe d'Ahissar a étudié les réponses des cellules ganglionnaires pendant le toucher actif (Szwed et al., 2003 ; Szwed et al., 2006). Dans ces études, un whisking artificiel est généré entre 5 et 8 Hz par la stimulation électrique du nerf facial moteur et les trajectoires des mouvements des vibrisses sont traquées grâce à l'utilisation d'une caméra digitale à haute vitesse. Il a été ainsi mis en évidence quatre principales catégories de réponses des neurones ganglionnaires dans lesquelles les réponses de types SA et RA se répartissent (Szwed et al., 2003 ; Szwed et al., 2006 ; voir aussi Leiser & Moxon, 2007).

Les quatre classes définies sont les suivantes : les « touch-cells » répondent

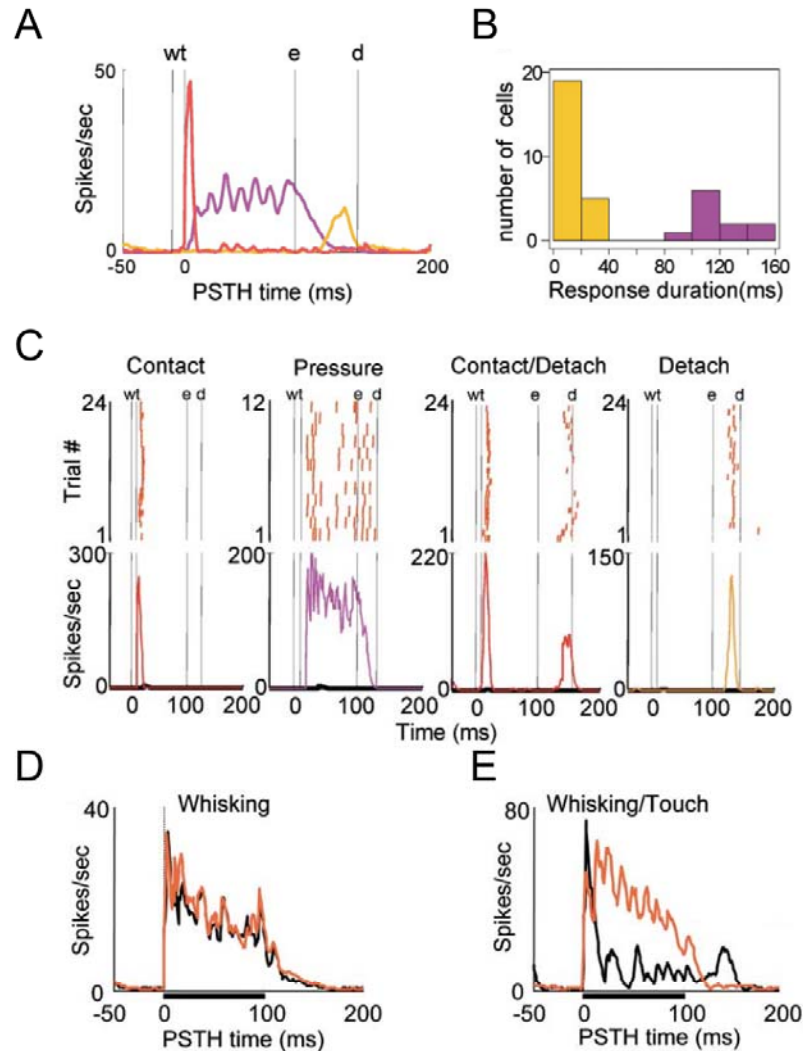
uniquement lorsque la vibrisse touche un objet, les « whisking cells » déchargent uniquement lors du whisking libre dans l'air, les « whisking/Touch cells » répondent à la fois lors du whisking libre dans l'air et lors du contact avec un objet. Enfin, la dernière classe concerne les cellules à haut seuil, « High Threshold cells » qui répondent à des déflexions rapides de la vibrisse (Figure I.9). Une cinquième classe de cellules existe, elle concerne les « Detach cells » qui sont sensibles au détachement de la vibrisse avec l'objet et de ce fait, elles déchargent lors de la période où la vibrisse commence à s'éloigner de la surface contactée.

Il existe, donc, plusieurs types de réponses dans le ganglion trigéminal dépendantes des stimulations utilisées et des conditions expérimentales dans lequel les neurones sont enregistrés. Il est tout de même important de noter que ces différents types de réponses correspondraient aux différents types de mécanorécepteurs observés anatomiquement au niveau du complexe folliculaire. Ces mécanorécepteurs encoderaient différents paramètres de stimulation telle que le codage de l'amplitude ou de la vitesse de déflexion.

Bien que les tâches comportementales de discrimination ont été principalement faites chez des animaux en exploration active whisking (voir par exemple Guic-Robles et al. 1989; Carvell et Simons 1990), certaines de ces études ont montré que le whisking n'était pas un élément systématiquement nécessaire pour extraire l'information tactile, et qu'il pouvait être remplacé ou complété par des mouvements du corps et de la tête, dans lesquels les vibrisses contactent les objets sans mouvement exploratoire. Par exemple, l'évaluation des distances peut être effectuée avec une bonne performance avec les vibrisses dont les contacts sont induits uniquement par des mouvements de la tête (Krupa et al. 2001). Donc, l'animal semble capable d'effectuer des tâches comportementales sans utiliser les mouvements oscillatoires de ses vibrisses, mais avec le simple mouvement de son corps et de sa tête. En conséquence, nous pouvons supposer que les données sur l'étude du système vibrissal obtenue chez l'animal anesthésié, où la boucle sensori-motrice n'est pas fonctionnelle, sont pertinentes pour étudier les mécanismes d'intégration neuronale effectués par le système vibrissal.

Figure I. 9: Encodage de l'information sensorielle lors du toucher actif.

Tiré de Szwed et al., 2003.



Les cellules sensibles au toucher dans le ganglion trigéminal (A) PSTH moyen de réponse des cellules répondant au contact (rouge), à la pression (magenta) et au détachement (orange) de la vibrisse sur la surface. Les lignes verticales représentent le début des phases de whisking (w), le contact entre l'objet et la vibrisse (t), la fin de la contraction du muscle (e), et le détachement de la vibrisse de l'objet (d). w, e, et d sont des moyennes sur la population de cellules enregistrées. (B) Histogramme des réponses au cours du temps. Même nomenclature qu'en (A). (C) Rasters (haut) and PSTHs (bas) des réponses des différentes cellules. (D) Réponses des cellules de type whisking et (E) whisking/Touch, lors du whisking dans l'air (noir) et lors du whisking combiné au contact avec un objet (rouge).

I.3.2 Le rat, modèle de choix dans l'étude du système somato-sensoriel

Le système des vibrisses est principalement étudié chez deux rongeurs, la souris et le rat. L'avantage du rat comme modèle d'étude est sa taille, qui est plus propice à une investigation minutieuse du système des vibrisses, aussi bien pour la stimulation des vibrisses que pour les enregistrements électrophysiologiques : le cerveau d'un rat est quatre fois plus gros que le cerveau d'une souris. De plus, le rat apprend des tâches comportementales relativement complexes avec plus de célérité que la souris (Whishaw et Kolb, 2005). Les outils génétiques associés à l'utilisation de souris ouvrent cependant une possibilité unique d'étude des bases génétiques des fonctions électrophysiologiques.

I.3.3 Nécessité et mise en place d'un nouvel outil de stimulation

I.3.3.1 Nécessité de l'utilisation de stimulations multi-vibrissales

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons évoqué que l'analyse de l'environnement par l'animal se fait par l'intermédiaire de contacts multiples des vibrisses sur les objets explorés (Carvell et Simons, 1990; Harvey et al. 2001; Sachdev et al. 2001). De plus, des travaux ont démontré que pour certaines tâches tactiles, le niveau de performance dépend drastiquement du nombre de macro-vibrisses utilisables sur le museau de l'animal (Krupa et al., 2001 ; Celikel & Sakmann, 2007). Pour comprendre comment le système somatosensoriel extrait cette information multi-vibrissale, il est nécessaire de reproduire avec exactitude ces stimuli multi-vibrissaux. En effet, la plupart des études et des laboratoires, appliquent des stimuli simples impliquant la déflexion séquentielle d'une ou de quelques vibrisses. Cependant, la stimulation traditionnelle de déflexion appliquée sur une seule vibrisse ne couvre pas l'ensemble des paramètres pertinents dans un contexte naturel.

De plus, à la vue de la haute sensibilité des neurones ganglionnaires, il est nécessaire, si l'on souhaite une caractérisation précise de la fonction entrée-sortie des neurones des différents relais du système somato-sensoriel, d'appliquer des stimulations contrôlées des vibrisses. Dans ce but, la situation expérimentale utilisée au laboratoire consiste à appliquer

des déflexions contrôlées des vibrisses avec un mouvement constitué d'une rampe initiale, d'un plateau, puis d'un retour à la position de repos de la vibrisse chez l'animal anesthésié. Nous nous plaçons donc dans des conditions proches de celles du toucher passif. Ce type de profil de stimulation est choisi car il permet une bonne manipulation des paramètres d'amplitude, de vitesse, de direction et de fréquence. Ainsi pour reproduire avec exactitude ces observations, il est nécessaire d'élaborer un outil de stimulation capable d'appliquer des mouvements indépendants et simultanés des vibrisses. Plusieurs laboratoires ont produit un tel dispositif mais seulement pour un petit nombre de vibrisses : 5 vibrisses d'une même rangée (Brumberg et al., 1996), 9 vibrisses avec un matrice de 3 par 3 (Andermann & Moore, 2006 ; Drew & Feldman, 2007) et jusqu'à 16 vibrisses avec une matrice de 4 par 4 (Krupa et al., 2001).

I.3.3.2 Résultats : Un nouvel outil pour étudier le système somatosensoriel avec des stimulations naturelles.

Nous avons développé en collaboration avec Vincent Jacob et Luc Estebanez, une première version d'une matrice de stimulation pouvant stimuler de manière indépendante 24 vibrisses et permettant ainsi d'appliquer des stimulations composées de patterns spatio-temporels complexes. Ce nouvel outil de stimulation a donné lieu à une publication dans *Journal of Neuroscience Methods* en 2010 en tant que premier auteur. Cet article décrit une analyse détaillée de la structure et des propriétés mécaniques de cet outil. La conception technique de cette matrice a été réalisée grâce à l'aide précieuse de Jean-Yves Tiercelin et Patrick Parra pour la partie mécanique, de Gérard Levesque et Gérard Parésys pour la partie électrique, et de Gérard Sadoc pour la partie informatique. Cet outil a été par la suite validé lors d'enregistrements électrophysiologiques extracellulaires *in vivo* chez le rat. Le haut degré de liberté de la structure mécanique permet que chaque stimulateur piezo-électrique soit aligné à la position de repos de la vibrisse correspondante de telle sorte qu'aucune contrainte mécanique ne soit appliquée à celle-ci. La position et l'orientation des stimulateurs sont facilement manipulables, afin d'adapter la morphologie de la matrice à celle de la face de chaque rat. Dans une seconde version de cet outil, nous avons rajouté une méthode combinant un système mécanique et un software pour contrecarrer les problèmes de résonance des stimulateurs piézo-électriques et ainsi augmenter le comportement linéaire des stimulateurs de 100 à 1000 Hz (voir la publication 1). Cette deuxième version de cette matrice permet

d'appliquer un large éventail de stimulations, nous permettant ainsi de reproduire des stimulations proches de celles que l'animal rencontre dans son milieu naturel.

Les expériences réalisées au cours de ma thèse, ont été réalisées en utilisant la première version de cette matrice de stimulation. Nous avons donc, dû adapter nos profils de stimulation en utilisant des vitesses et des amplitudes de déflexion des vibrisses assez basses afin de s'affranchir des phénomènes de résonance des stimulateurs piezo-électriques.

PUBLICATION 1:

**THE MATRIX : A NEW TOOL FOR PROBING THE
WHISKER-TO-BARREL SYSTEM WITH NATURAL
STIMULI.**

**Vincent Jacob*, Luc Estebanez*, Julie Le Cam*, Jean-Yves Tiercelin,
Patrick Parra, Gérard Parésys and Daniel E. Shulz.**

*Contributed equally to the work

Journal of Neuroscience Methods 189(1) :65 – 74, 2010



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroscience Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneumeth

The Matrix: A new tool for probing the whisker-to-barrel system with natural stimuli

Vincent Jacob^{a,1,2}, Luc Estebanez^{a,c,1}, Julie Le Cam^{a,1}, Jean-Yves Tiercelin^b, Patrick Parra^b, Gérard Parésys^c, Daniel E. Shulz^{a,*}

^a CNRS, Unité de Neurosciences, Information et Complexité (UNIC), 1 avenue de la Terrasse, 91190 Gif sur Yvette, France

^b CNRS, Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, 91190 Gif sur Yvette, France

^c Laboratoire de Neurobiologie, Ecole Normale Supérieure, 75005 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 January 2010

Received in revised form 10 March 2010

Accepted 16 March 2010

Keywords:

Multi-whisker stimulation

Natural stimuli

Sensory processing

Barrel cortex

Stimulator

Tactile

Somatosensory

ABSTRACT

The whisker to barrel system in rodents has become one of the major models for the study of sensory processing. Several tens of whiskers (or vibrissae) are distributed in a regular manner on both sides of the snout. Many tactile discrimination tasks using this system need multiple contacts with more than one whisker to be solved. With the aim of mimicking those multi-whisker stimuli during electrophysiological recordings, we developed a novel mechanical stimulator composed of 24 independent multi-directional piezoelectric benders adapted to the five rows and the five caudal arcs of the rat whisker pad. The most widely used technology for producing mechanical deflections of the whiskers is based on piezoelectric benders that display a non-linear behavior when driven with high frequency input commands and, if not compensated, show high unwanted ringing at particular resonance frequencies. If not corrected, this non-linear behavior precludes the application of high frequency deflections and the study of cortical responses to behaviorally relevant stimuli. To cope with the ringing problem, a mechanical and a software based solutions have been developed. With these corrections, the upper bound of the linear range of the bender is increased to 1 kHz. This new device allows the controlled delivery of large scale natural patterns of whisker deflections characterized by rapid high frequency vibrations of multiple whiskers.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Since the pioneering work of Woolsey and Van der Loos (Woolsey and Van der Loos, 1970), the whisker to barrel system in rodents has become one of the major models for the study of sensory information processing. Its success is due to an outstandingly high degree of anatomical organization of the neuronal pathway linking the whiskers on the snout of the animal to the postero-medial barrel sub-field (also known as the barrel cortex), the area of the primary somatosensory cortex that receives information from the whiskers. Rodents acquire tactile information on textures and objects through repetitive contacts with multiple whiskers (Carvell and Simons, 1990; Harvey et al., 2001; Sachdev et al., 2001). In certain tactile tasks the performance level was shown to depend on the number of macrovibrissae available on the snout (Krupa et al., 2001; Celikel and Sakmann, 2007). Contact of multiple whiskers

with an object as it sweeps across the whisker pad appears in those cases as an important factor for accurate discrimination. Thus, to accurately mimic this observation in the laboratory a whisker stimulator that deflects independently most of the large macrovibrissae is required. Several previous attempts to produce such a device have been successful for small number of whiskers: five whiskers in a row (Brumberg et al., 1996; Rodgers et al., 2006), nine whiskers in a 3 by 3 grid (Drew and Feldman, 2007) and even 16 whiskers in a 4 by 4 array of 16 miniature-solenoid driven actuators (Krupa et al., 2001). Here we present a new device for large scale whisker stimulation that allows isotropic and symmetrical stimulation of 24 whiskers centered on whisker C2.

Although the classical description of a whisk cycle is a protraction on the caudo-rostral plane, followed by a hold period and then a retraction back to the rest position, the contacts of the whiskers on a surface generate unique kinetic signatures of whisker vibrations (Arabzadeh et al., 2005). Moreover, during texture discrimination tasks, particular events occur where the whisker sticks on the surface and then is suddenly released (stick-and-slip events) resulting in a period of high frequency vibrations (Hipp et al., 2006; Ritt et al., 2008; Wolfe et al., 2008). Thus, the trapezoid or ramp-and-hold stimulation does not cover the full range of rele-

* Corresponding author. Tel.: +33 1 69823400; fax: +33 1 69823427.

E-mail address: shulz@unic.cnrs-gif.fr (D.E. Shulz).

¹ Contributed equally to the work.

² Present address: School of Biosciences, Cardiff University, Cardiff CF10 3US, UK.

vant parameters for whisker deflections in a natural context. The generation of natural high frequency whisker deflections is limited by the mechanical properties of the piezoelectric benders, a technology used in most of the laboratories working on the barrel system. Indeed, when driven with high frequency commands, the benders display a non-linear behavior with a high gain for particular resonance frequencies, usually around 100 Hz. This non-linear behavior precludes the application of high frequency deflections. To overcome these problems, there is a need for a device that can reproducibly and faithfully replicate behaviorally relevant stimuli while recording the system functional responses.

Here we present a new device for large scale whisker stimulation with a linear behavior up to 1 kHz. The stimulation device consists of 24 piezoelectric benders each of them being held by an independent arm lever and allowing the controlled delivery of spatio-temporal patterns of whisker deflections. We performed a detailed analysis of the mechanical properties of the device and validated it using *in vivo* electrophysiological recordings. The biological relevance of the stimulations is guaranteed by two characteristics of the device: first, the high degrees of freedom of its mechanical structure makes it possible to align each stimulator at the resting position of the whiskers, and second, the use of a method to cope with the ringing problem increased the upper bound of the linear range of the bender from 100 to 1000 Hz. A first generation stimulator that permitted deflections only in the rostro-caudal axis at lower frequencies has been used recently to apply a coherent pattern of multi-whisker stimulations while recording unitary activity in the barrel cortex (Jacob et al., 2008). In a more recent phase of this project, we have developed a second generation stimulator including multi-directional piezoelectric benders allowing the deflection of any one of the 24 whiskers in any direction up to 1 kHz. Both stimulators are described here.

2. Materials and methods

2.1. General overview of the whisker deflection device

The whiskers on the snout of the animal are organized in a grid of rows (A to E) and arcs (1–9 and a caudal row of four whiskers called straddlers, see Fig. 1). For rats of 250–350 g, the surface of the snout where the facial whiskers are inserted is on average 73.5 mm² (± 3.6 mm², SD, $n = 13$). Each whisker, having at its base a mean diameter of 126 μ m (± 24 μ m, SD), is on average 2.1 mm (± 0.3 mm, SD, $n = 24$) away from its neighbors along a row and 1.8 mm (± 0.4 mm, SD) across arcs (see Supplementary Table 1 for a complete quantification of whisker positions, length and angles and Supplementary Figure 1 for a 3D diagram of the follicle positions from two animals). These measures impose spatial constraints to the stimulator since the 24 piezoelectric benders have to converge into a very small area without touching each other. Moreover, because of the spherical shape of the pad, the angle of the whiskers and of their follicles with respect to a vertical plane depends on the identity of the whisker. For example, while whiskers in row C have an horizontal rest position, the whiskers of row A are almost vertical (see Fig. 1 and Supplementary Table 1).

Our stimulator (Fig. 2) was designed to position 24 piezoelectric benders in contact with 24 macrovibrissae (the four straddlers and 20 caudal whiskers) of the five rows and the most caudal five arcs. The lever arms holding the benders (described below, see Fig. 3) had several degrees of freedom to adjust the angle of the benders to the natural position of the whiskers as measured on the anesthetized rat (see Supplementary Table 1).

The lever arms were attached to five rods running parallel to the snout and corresponding each to one row of whiskers (from A to E, see Fig. 2A and D). The attachment of the five rods to the main

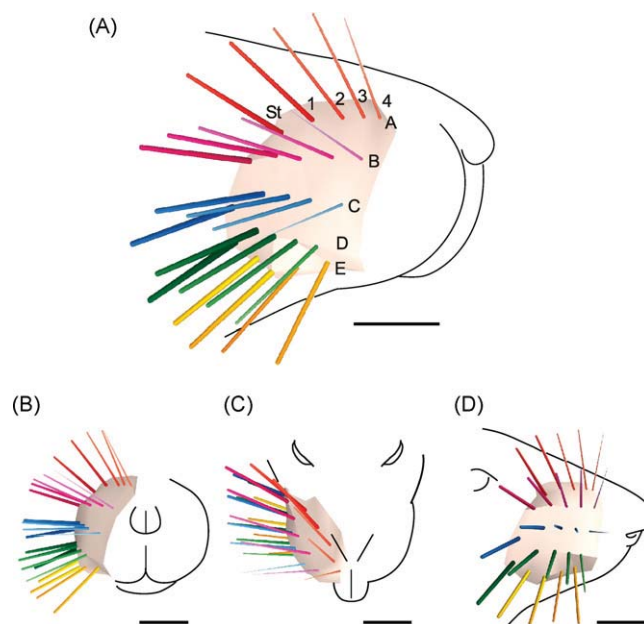


Fig. 1. 3D reconstruction of the 24 right macrovibrissae of a 300 g Wistar rat. Only the first 7 mm of each whisker are shown. Whisker positions, vertical and horizontal angles and widths at skin level and at 7 mm from the skin were measured in an anesthetized animal and depicted here (see also Supplementary Table 1). The surface delimited by the whiskers is an open convex polyhedron with the follicle positions as vertex. Whisker rows A, B, C, D and E are figured with colors red, purple, blue, green and yellow, respectively. St. Straddlers. (A) 3D projection. (B) Front view. (C) Lateral view. (D) Top view. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of the article.)

frame gave them three degrees of freedom allowing to adjust their horizontal, vertical and angular position (Fig. 2C). In particular, each rod could be rotated so as to adjust the angle of the five lever arms attached to it to the global resting angles of each row of whiskers. The vertical position of each rod could be precisely adjusted by sliding their point of attachment on a rack rail (Fig. 2). This allowed positioning the five rods in turn in front of the corresponding rows of whiskers. To ensure a good stability of the entire apparatus, the rack rail was mounted on a heavy base plate screwed to the experiment table (Fig. 2A and D). We have also recently adapted this base plate to position the stimulator in a two-photon microscope set-up. The final setting of the angle was made for each bender individually by rotating and translating the lever arm using the connecting bolt to the rod and using a ball joint on which the bender was glued (Fig. 3).

The lever arms were mounted on a precision translation stage (a one-axis micromanipulator, UL-AC-P, Narishige, Japan) with a 15 mm movement range (Fig. 3). This mechanism allows the movement of the lever arm and of the bender towards the whisker pad. Whiskers were trimmed to 10 mm length and inserted 3 mm into short polypropylene or metal tubes (see Section 3) of adjusted diameter glued on the tip of the bender. The whiskers were inserted into the tubes by first, adjusting the angle of the lever arm to the resting angle of each whisker and second, by approaching the whisker towards the tubes with the one-axis micromanipulator. In this way, the whiskers were not bended to insert them into the tubes ensuring a stable unconstrained position of the whisker once it was inserted. This was visually verified at the end of the experiment when the Matrix was disconnected from the whiskers. Whiskers were inserted row after row and we never experienced loss of positioning of the inserted whiskers while manipulating the other whiskers.

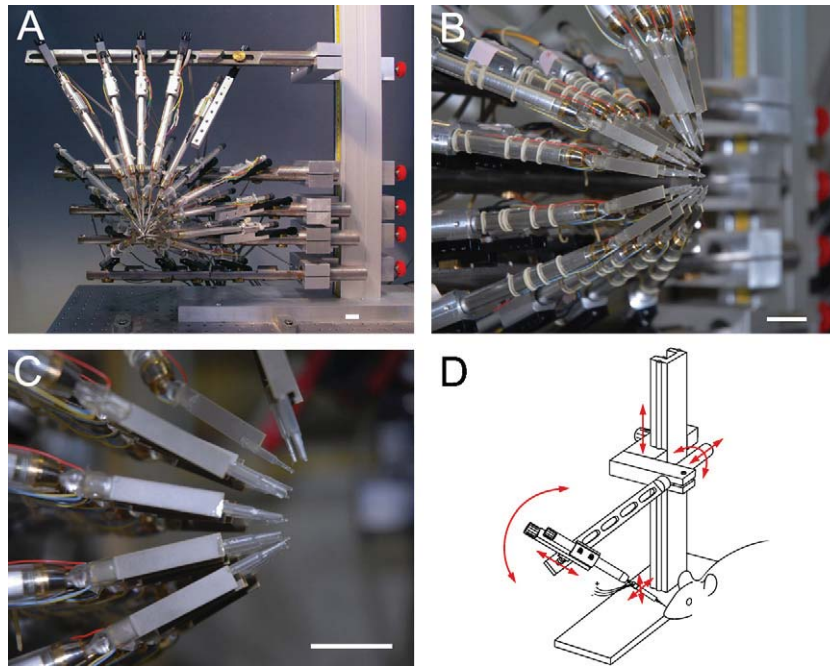


Fig. 2. (A) Front view of the stimulator. (B) Zoom in of the stimulator from a diagonal angle. (C) Side view of the tip of the lever arms (from top to bottom, rows A to E) with the piezoelectric benders and the attached plastic tubes where whiskers are inserted. Scale bars = 2 cm. (D) Schematic drawing of the stimulator with only one rod and one lever arm. All degrees of freedom are indicated with red arrows.

2.2. Two solutions for holding piezoelectric benders

The whiskers were deflected by attaching them to piezoelectric benders that allow precise and fast displacement of low inertial objects. However, the precision of this displacement is compromised at higher frequencies by the occurrence of dephasing and amplitude variation in the translation of electrical commands into motion. We applied two different strategies to cope with this problem: In a first version of the stimulator (see Jacob et al., 2008), one-directional piezoelectric benders (Polytec-PI, Germany) were used and a certain number of tests, described below, were performed to ensure that indeed the benders were functioning within their linear functioning range at frequencies below the resonance frequency. In a second, more recent version of the stimulator, we applied mechanical and software solutions to multi-directional piezoelectric benders in order to linearize their behavior above the initial resonance frequency. Both solutions are described below.

2.3. First generation stimulator: spatial linearity and normalization of the movement of the bender

In the first version of the stimulator we used long voltage pulses (500 ms) at different amplitudes to study the spatial linear behavior of the benders. The deflections of the benders were recorded with a PSD/laser displacement sensor (LD1607-0.5, Micro-Epsilon, France, Fig. 4A) at a resolution of one micrometer. The movement was measured at the tip of the polypropylene tube where the vibrissa was inserted. We computed a linear regression between the input voltage and the resulting amplitude of the deflection of the bender measured after the ringing period induced by the front edge of the stimulus (Fig. 4B). For all benders the amplitude of the deflection depended linearly (r^2 larger than 0.997) on the amplitude of the voltage input (Fig. 4C). Nevertheless different benders showed different amplitudes of deflections in response to the same voltage input. To uniform the amplitude of deflection of the 24 benders, we used the input/output regression function to adjust the voltage input of each bender so as to obtain equal amplitudes of deflection. To control for temporal drifts in the behavior of the benders, the measure of the input/output function was repeated several times at intervals of three to six months. The maximal deviation observed was less than 5% of the initial linear relationship.

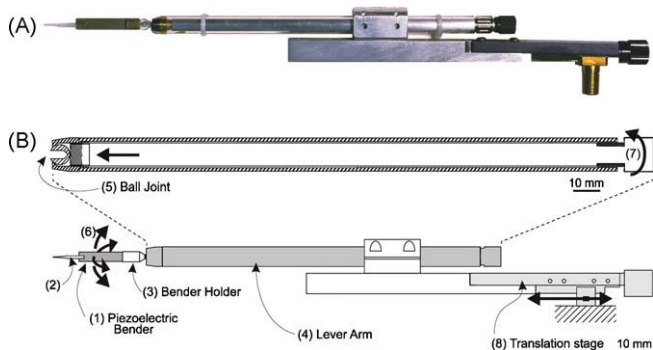


Fig. 3. (A) Photograph of a piezoelectric bender attached to a lever arm and a translation stage. (B) Schematic drawing of the lever arm and of the translation stage. The piezoelectric bender (1) with a polypropylene tube (2) glued on its extremity is held by a plastic piece (3). This piece is attached to the lever arm (4) through a ball joint (5) that allows 2D angular motion (6). The ball joint can be clamped and unclamped remotely through a screw (7). The lever arm is held on a 1D translation stage (8) that provides position adjustments parallel to its main axis (black arrow).

Impulse-like stimulations are widely applied to study the linear receptive field of sensory neurons. Square pulses or ramp-and-hold deflections with sufficient initial velocity to optimally drive cortical neurons are usually applied to whiskers. However high-speed deflections of the bender induces unwanted ringing at the resonance frequency (see Fig. 4B). To find the trade-off between speed of deflection and ringing amplitude we studied how different ramp durations from 1 to 50 ms affect the behavior of the bender. The benders were driven with RC-filtered (time constant = 2 ms) voltage inputs that introduced a 1 ms delay that should be subtracted from the response delay. As expected, longer ramp durations resulted in less ringing (Fig. 5A, only ramps of 2, 4, 10 and 30 ms durations are shown). We choose then 10 ms long ramps that in our

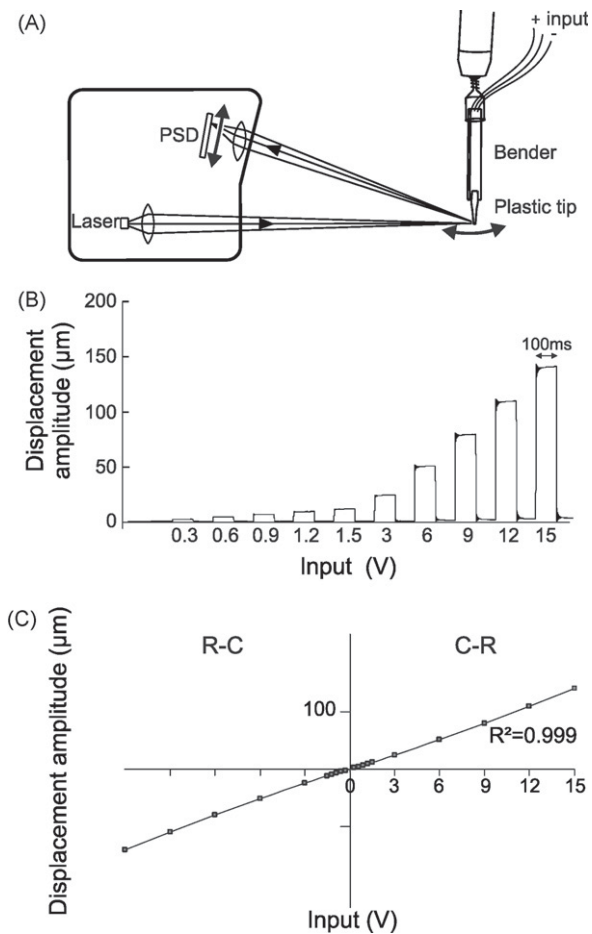


Fig. 4. Study of the linear behavior of a piezoelectric bender. (A) Measurement of the displacement of the bender (arrow) with a PSD/laser sensor. (B) Bender displacement to a gradually increasing input voltage of 100 ms duration. (C) Displacement amplitude as a function of the input voltage for rostro-caudal (R-C) and caudo-rostral (C-R) directions. A linear regression line was computed between the input voltage and the resulting amplitude of the deflection measured after the initial ringing period.

hands induced ringing with amplitude of less than 5% of total deflection amplitude (Fig. 5B) independently of input amplitude (Fig. 5C).

2.4. Second generation stimulator: hardware and software solutions for a linear behavior.

In a more recent development of the stimulator (Fig. 6A), the problem of dephasing and ringing evoked above was corrected using a mechanical and a software approach (Patent application N° FR 09 03752). The transfer function of the bender can be measured over the range of frequencies of interest and the inverse transfer function can be applied to all inputs. However, this correction can only be applied to a piezoelectric bender under two conditions: First, the bender should not display any ringing peak in the frequency range of interest and second, the bender should maintain its transfer function constant during the adjustment of its position within the experimental set-up. Here we describe the solutions we developed to ensure that both aforementioned conditions are verified in the mechanical design of the second generation stimulator. We then present a software solution that builds on top of the mechanical device to provide a fully adjustable 2D whisker displacer with a flat transfer function up to 1 kHz.

The stimulator uses multi-directional piezoelectric benders (CMB-2D, Noliac, Denmark). The displacement achieved by these

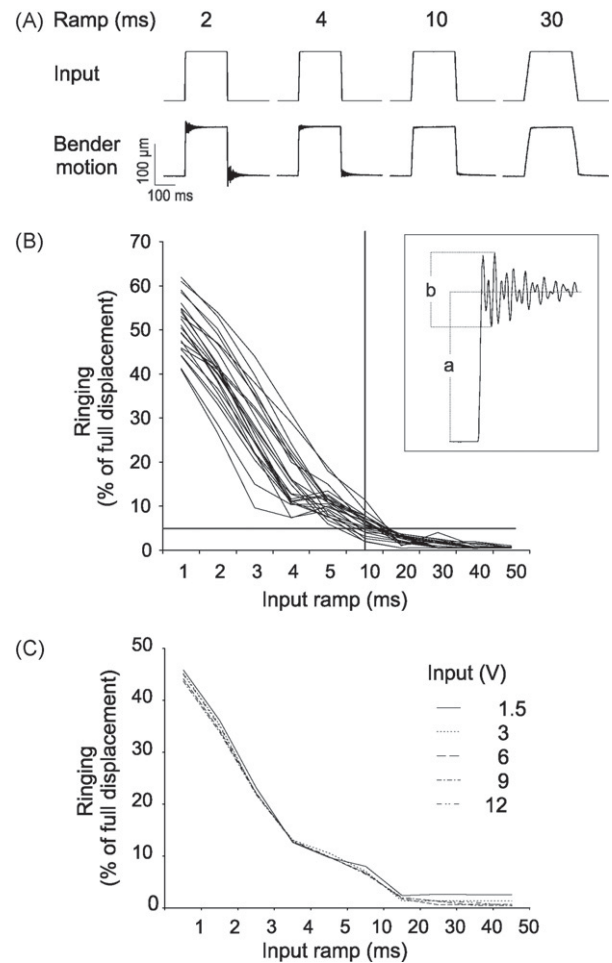


Fig. 5. Quantification of the ringing behavior of the benders as function of the duration of the input ramp. (A) Bender displacement for input voltages of 6 V and different ramp durations (2, 4, 10 and 30 ms). (B) Ringing amplitude as a function of the ramp duration for a 6 V input. Measures for all 24 benders are superimposed. The ringing is calculated as a percentage of the full displacement of the bender (see Inset where a is the full deflection amplitude and b is the ringing amplitude). (C) Ringing amplitude as a function of the ramp duration for different input intensities (from 1.2 to 12 V) measured on one bender. Note that ringing depends on the ramp duration but is independent of the input voltage.

benders, when they work against no external load is in the range of 250 μm, and show a resonance frequency above 2 kHz. However, the benders are classically fixed rigidly by one of their ends. This causes a strong coupling between the bender and the holding device, hence causing a lowering of the ringing frequency down to near 300 Hz, a frequency lying within the physiological range of the rat whiskers motion. In order to displace the ringing frequency well above that range, we devised a method to uncouple the bender from the structure that holds it (Fig. 6C): We separated the bender from the holder by a layer of elastomer (Sorbothane, 5 mm thick), a material that efficiently transforms high frequency mechanical vibrations into heat. The static stiffness of this material allows the bender to be held in place, and the mechanical energy absorption allows efficient uncoupling of both parts of the device at higher motion frequencies. In addition, an inertia body (a 20 g piece of lead) was also placed between the bender and the elastomer layer in order to ensure rigid holding of the bender at higher frequencies. The uncoupling of the bender from the holder pushed back the ringing frequency on the edge of the kHz range (see Section 3).

The compound bender/elastomer/lead piece was connected to the lever arm through a ball joint and the lever arm was mounted on a one-axis translation stage (Figs. 3 and 6B). These two elements

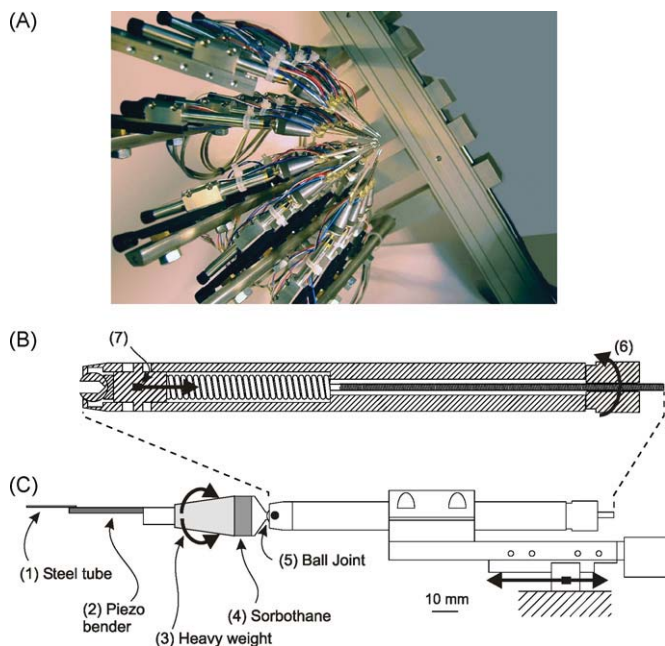


Fig. 6. Second generation stimulator. (A) Global lateral view of the device. The tilted rack is an adaptation to fit the stimulator under a two-photon microscope. (B) Schematic drawing of a lever arm. A small steel tube (1) is glued on a 2D piezoelectric bender (2) which is held on a heavy weight (3). A sorbothane layer (4) separates this structure from a ball joint (5). The joint can be unclamped by remotely removing (6) the pressure exerted by a spring on the ball (7). Other mechanical structures are similar to the first generation stimulator.

help respectively to obtain the correct angle of the bender and to approach the bender to the whisker. To apply a correction to the voltage input based on the inverse of the transfer function of the stimulator (see e.g. Maravall et al., 2007; the software is described below) the transfer function of each part should be stable, and this in spite of the adjustments that are necessary to connect the stimulator to each of the 24 whiskers. We designed a particular ball joint and we fine tuned the translation stage so that both display a stable transfer function over their whole range of adjustment. The bead of the ball joint that allows the rotation of the bender is locked by the pressure exerted on it by a spring independently of its angle (Fig. 6B). In addition, changes in the axial position of the one-axis translation stage induced changes in the transfer function of the bender. We corrected this by carefully equalizing the pressure exerted on the stage over the whole translation range. The mechanical structure of the bender we presented so far showed a stable and ringing free transfer function on the kHz range. An additional correction was made though to linearize its behavior by using a software that performs a filtering of the input commands of the bender by the inverse of its transfer function (see Maravall et al., 2007 for an example of this procedure in the range of 0–200 Hz) (Fig. 7A). The software was implemented using Elphy (in-house development, Gerard Sadoc) and the Python programming language. The program code and implementation procedure are given as supplementary material (code.py and Supplementary Figure 2). To compute the transfer function of the piezoelectric bender, a pure sinus-based approach was used. A sweep made of a series of sinus of increasing frequency was applied to the piezoelectric bender and the resulting motion was measured using a

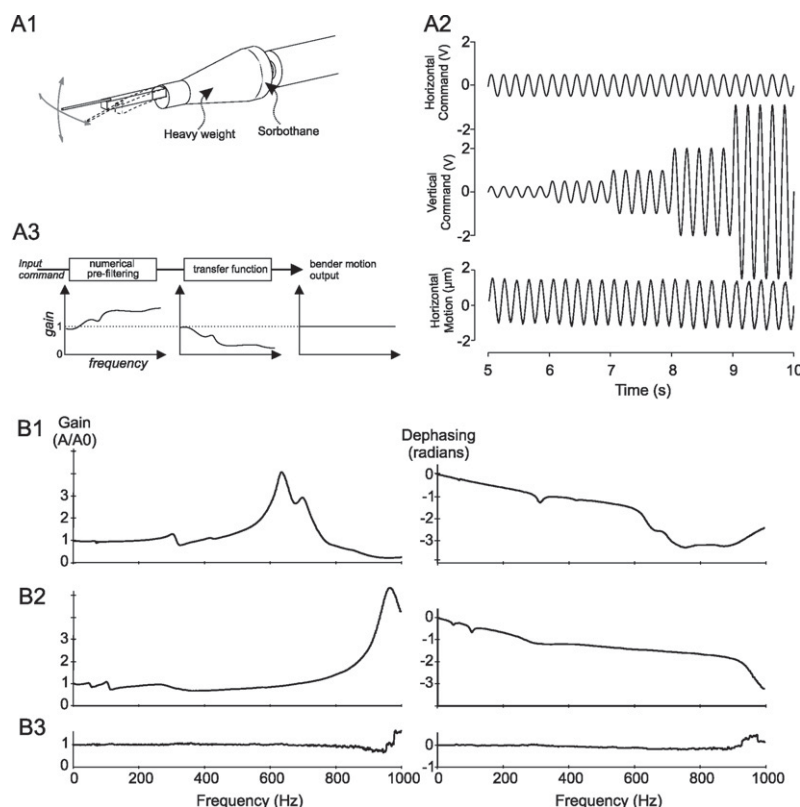


Fig. 7. Characterization of the second generation stimulator. (A1) Schematic drawing of the two deflection axes of the piezoelectric bender. (A2) Test of independence of the two axes. Input command applied to the horizontal (top) and to the vertical axis (middle). Bottom trace: difference between the motion of the bender in the horizontal plane in response to the vertical axis input command only and to both inputs together. (A3) Scheme of the principle of the software correction performed on the bender. For each axis, the transfer function of the bender is computed and its inverse is applied to the input commands. (B) Gain (left) and dephasing (right) transfer functions for the horizontal axis of the bender under three conditions. (B1) The sorbothane uncoupling is bypassed by a set of metallic bridges that connect together the heavy weight with the ball joint. No software correction is applied. (B2) The sorbothane uncoupling is in place but no software correction is applied. (B3) Both software and hardware corrections are applied.

PSD/laser displacement sensor over the range 0–1000 Hz. The gain and the dephasing between the command and the motion were computed over this range. To obtain the corrected version of a given bender input command from the computed gain and dephasing values, the input command, previously converted into the Fourier domain, was pre-compensated at each frequency by subtracting the computed dephasing from the phase of the input command, and by dividing its amplitude by the computed gain (see Fig. 7A3). This procedure was computed twice, for the x and the y axes of movement of the multi-directional bender. Fig. 7A2 shows that a movement made along one axis does not interfere with the movement on the other axis. Both, the mechanical uncoupling and the software correction were necessary to linearize the behavior of the bender as shown by the following tests. The gain (left) and dephasing (right) transfer functions were calculated when the sorbothane uncoupling was bypassed by a set of metallic bridges that connected together the heavy weight with the ball joint and no software correction was applied (Fig. 7B1), with the sorbothane uncoupling but without software correction (Fig. 7B2), and with both software and hardware corrections applied (Fig. 7B3).

2.5. Driving electronics for the multiple-whisker stimulator

Piezoelectric benders require electrical power/current for dynamic applications. Each bender was driven by a fixed voltage and a variable voltage for each of the two axes. The command signals aimed at each of the 24×2 axes were delivered by two 32 channels DAC cards (PD2-AO-32/16, UEI, MA) driven by custom made software (Elphy, G. Sadoc, UNIC-CNRS) running on a PC. A detailed diagram of the electronics can be found in Supplementary Figure 3. An amplification stage was designed to condition properly the voltage commands issued by the DAC. This stage translated the DAC output (± 10 V) into a high amperage (maximum 100 mA), ± 30 V driving signal that was fed into the piezoelectric bender. We made sure during the design of this amplification stage that it did not significantly low pass filter the command up to 1 kHz. To verify the adequate deflection of the benders during operation we added two signal assessment systems at the amplification stage.

First, each of the 24 amplification line outputs was branched into a secondary amplification stage driving a LED proportionally to the measured voltage. This allowed the detection of hardware failures in the primary amplification stage. It also helped to visually verify the appropriateness between the expected pattern of stimulation and the actual command being fed into the benders. Second, we added to each amplification line a current measurement module, so we could measure the current that was actually flowing through the capacitive benders when applying a voltage command. By this mean, we could ensure that the current flow caused by a voltage command followed closely the 'perfect capacitor' electric characteristic expected from well working piezoelectric benders (higher current or no current would mean a broken bender). To implement this current measurement module, we connected serially a resistor downstream the primary amplification stage. We measured the resistor voltage with the ADC circuit of a low cost Arduino board (Arduino Diecimila) after appropriate signal conditioning. By multiplexing the ADC input, we could perform all current flow measurements with a single command fed into a single Arduino board.

2.6. Animal preparation

Male Wistar albino rats were used. Experiments were performed in conformity with French (JO 87-848) and European legislation (86/609/CEE) on animal experimentation. Rats were anesthetized with urethane (1.5 g/kg, i.p.). Atropine methyl nitrate (0.3 mg/kg, i.m.) was injected to reduce respiratory secretions. The heart

rate and the electrocorticogram (ECoG) were monitored throughout the experiment. Anesthesia was maintained at stage III-3 through online analysis of the frequency content of the ECoG, of the heart and breathing rates, and the control of reflexive movements (Friedberg et al., 1999). Supplementary doses of urethane (0.15 g/kg, i.p.) were administrated when necessary. Body temperature was maintained at 37 °C. The animal was placed in a stereotaxic frame, and the snout was held by a modified head holder (Haidarliu, 1996) allowing free access to the right vibrissae. The whisker stimulator was then connected to the 24 more caudal whiskers. The left postero-medial barrel sub-field (P0-4, L4-8 from Bregma) was exposed. Once the electrode had been positioned on the cortex, the craniotomy was covered with a silicon elastomer (Kwik-Cast, WPI).

2.7. Electrophysiological recordings

Neural activity was recorded extracellularly with tungsten electrodes (FHC, 2–10 M Ω at 1 kHz) vertically lowered in the barrel cortex. Signals were amplified (gain 5000) and filtered (0.3–3 kHz) for spike activity. For each recording site, up to three single units were isolated using a template-matching spike sorter (MSD, Alpha-Omega, Israel). For the control of electrical artifacts that could be elicited by the piezoelectric benders (see Fig. 9), the multi-unit activity was discriminated with a threshold at three standard deviations above noise.

3. Results

3.1. Input/output functions of whisker loaded piezoelectric benders

Trapezoidal deflections of the vibrissae with 10 ms rising and falling ramps were used to quantify the response characteristics of the deflection system once it was connected to the whiskers. The input voltage waveforms and the resulting movement waveform measured with the CDD/laser displacement sensor were compared. The movements of the whisker were measured as close as possible to the plastic tip in which the whisker is inserted. Fig. 8 shows the fidelity with which the voltage command injected into the bender is reproduced by the stimulator and by the connected whisker. We found that a small time lag occurred between the onset of the command and the beginning of the motion of the stimulator. This time lag was 1 ms long for the first generation, and 0.4 ms for the second generation stimulator. We hypothesize that these two different lags are due to the different capacitor characteristics of the two piezoelectric benders used in the two bender generations, combined with the capacitor that was added to the first generation electronic driver.

Since the plastic tubes where the whiskers were inserted are slightly larger than the diameter of the whiskers, one could expect a delay to occur between the motion of the piezoelectric bender and the motion of the whisker because of the separation between the tube and the whisker inside it. However, because of the natural curvature of the whiskers, they were always in contact with the internal wall of the tips and thus they were entrained immediately by the bender. To confirm this, we have recorded (10 kHz sampling rate) the motion of the bender and of the whisker (C2 whisker was used for this measurement) in identical conditions, and we have found that the highest correlation between these two recordings was obtained for a zero delay between the bender and the whisker recordings. If desired, the whisker could have been sealed within the plastic tip with wax. However, following this experiment, we choose not to do so since the input signal and the measured resulting movement presented no visible time delay. In the second, more recent version of the stimulator, the plastic tip was replaced

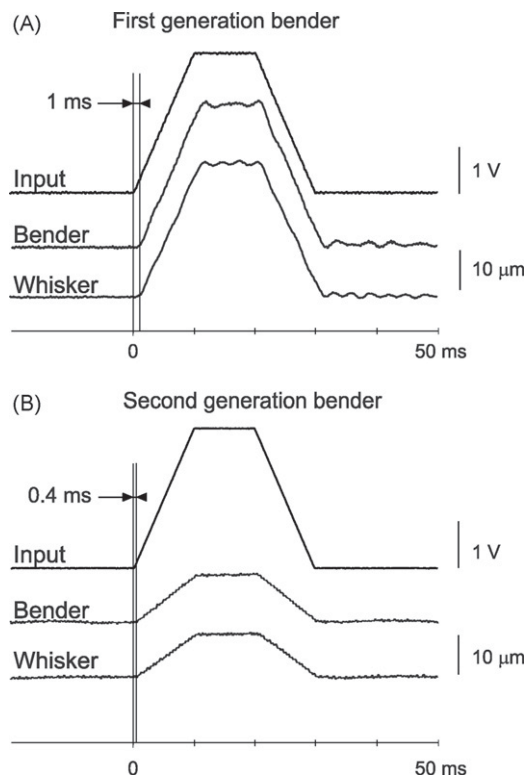


Fig. 8. Delay between the onset of the input command, the motion of the bender and the deflection of the whisker measured with a CDD/laser displacement sensor. (A) Ramp-hold-back profile of the input command (top), deflection of the first generation piezoelectric bender (middle) and deflection of a C2 whisker inserted in it (bottom). A 1 ms delay was measured between the onset of the command and the beginning of the bender deflection. (B) Same as A for the second generation piezoelectric bender. A 0.4 ms delay was measured between the onset of the command and the beginning of the bender motion. Notice the 0 ms delay between the bender motion and the whisker deflection.

by a metallic tube and the same quantitative observations were made.

3.2. Absence of electrical interference with electrophysiological recordings

Single barrel cortex neurons were recorded using extracellular electrodes in urethane-anesthetized adult rats while whiskers were stimulated. For each animal less than 30 min were required to adjust the device to the whisker pad and to connect all 24 whiskers to the piezoelectric benders. Once connected to the whiskers, the 24 benders were relatively close to the site of electrophysiological recordings and their activation could result in an inductive electromagnetic interference. Experiments to control for the absence of electrical artifacts were conducted and the results are presented in Fig. 9. The recording electrodes were not shielded and the stimulator was grounded to the general ground of the preparation. Electrophysiological data were collected from a multi-unit recording in infragranular layers of the barrel cortex while sparse noise stimulation was applied (Fig. 9A). The peri-stimulus time histograms (PSTHs) in Fig. 9 were constructed from events detected by a threshold discriminator at 3 SD above the noise. Identical stimuli were repeated a second time after the stimulator had been removed and the benders, disconnected from the whiskers, were placed in the air just behind them (Fig. 9B). Neuronal responses were recorded exclusively when the stimulator was connected to the whiskers and no induced voltage peaks (i.e. electrical artifacts) occurred during deflections of the benders in the air.

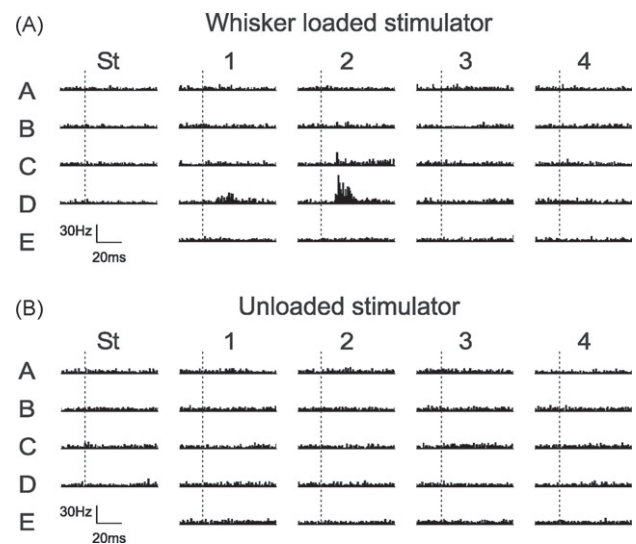


Fig. 9. (A) Peri-stimulus time histograms (PSTHs) of multi-unit responses to a sparse noise stimulation of 24 whiskers loaded to the stimulator. Vertical dashed lines indicate the onset of deflection. (B) The same protocol was applied with the whiskers disconnected from the stimulator. Notice the absence of electrical interference with the electrophysiological recordings.

3.3. Wide range of stimulation protocols can be produced by the new stimulator

The purpose of this section is to demonstrate the flexibility and power of the new whisker stimulation device. The new stimulator allows the application of complex spatio-temporal sequences of whisker deflections with great reproducibility and with a very wide range of parameters. In particular, precisely controlled deflections of the whiskers that mimic natural stimuli can be applied.

3.3.1. Linear receptive field obtained with sparse noise stimulation

Benders were driven with voltage pulses of 30 ms duration (with 10 ms plateau) to produce oscillation-free rostro-caudal deflections of $114 \mu\text{m}$ at 7 mm from the follicle, with an initial velocity of $93^\circ/\text{s}$. Sparse noise stimulation consisted in stimulating consecutively every whisker in a random order with a 50 ms delay both in the rostro-caudal and caudo-rostral direction. At least 120 random sequences were applied for a total duration of 5–10 min. We built the spatio-temporal receptive fields (STRFs) online using forward correlation methods (Binguier et al., 1999). The STRF makes a good approximation of the linear receptive field of the neuron. The magnitude of the STRF was calculated by integrating the response to whisker stimulations between 10 and 60 ms after the stimulation onset and plotted it in a color map (Fig. 10).

3.3.2. Reproducing natural time series of whisker deflections

One of the major advantages of the second generation new stimulator is that, in addition to the performances described previously, it allows the faithful reproduction of natural whisker deflections with low variability between trials and with spectral content over a wide range including high frequencies.

Fig. 11 shows the reproduction of a natural stimulus having a spectral content that could have not been reproduced by the first version of the stimulator. To record natural time series of whisker deflections, we used a high-speed camera (2500 Hz, Fastcam APX RS, Photron CA, USA) with a spatial resolution of $13 \mu\text{m}$ per pixel. The camera was placed above the animal's head and a backlight system made of white light LEDs (Phlox, France) illuminated the

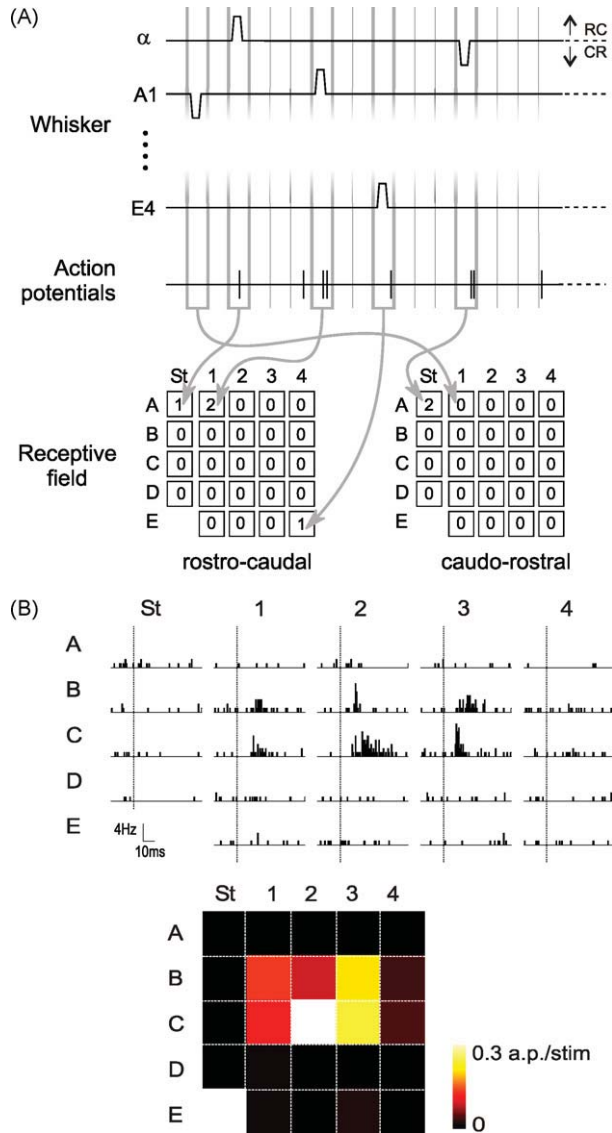


Fig. 10. Forward correlation analysis with sparse noise. (A) The 24 whiskers were independently stimulated (10 ms ramp, 10 ms plateau, 10 ms backward ramp) at 20 Hz in a random sequence of rostro-caudal (RC) and caudo-rostral (CR) deflections repeated 120 times. Action potentials were simultaneously recorded. Action potentials generated by a stimulus within a time window of 0 to +60 ms are used to increment the counting of the corresponding pixel of a rostro-caudal or a caudo-rostral spatial receptive field. (B: top) Peri-stimulus time histograms of response to the deflection (dashed lines) of the 24 whiskers in the rostro-caudal direction. (B: bottom) Response intensity map built by integrating the number of spikes within a time window of 10–60 ms after stimulation and subtracting the spontaneous activity.

whiskers from below. The camera was pointed to whisker C2 of an anaesthetized animal while a motorized rail (Linear motor MLL302, Systro GmbH, Germany) moved a texture (a bar code pattern with a period of 1 mm) across the whisker tip at a constant speed of 60 mm/s and fixed radial distance (90% of total whisker length). We tracked whisker C2 at 2 mm from the follicle by computing the center of mass of squared intensities (pixel value) frame by frame (final spatial resolution of 5 μ m). As shown in Fig. 11, under these conditions the whisker at its base showed resonance behavior as well as stick-and-slip events (see e.g. Ritt et al., 2008; Lottem and Azouz, 2009). We then reproduced these movements with the new stimulator by translating them into a voltage waveform input to the bender. When the bender was not corrected, a condition produced by short circuiting the Sorbothane with three metal bridges, the

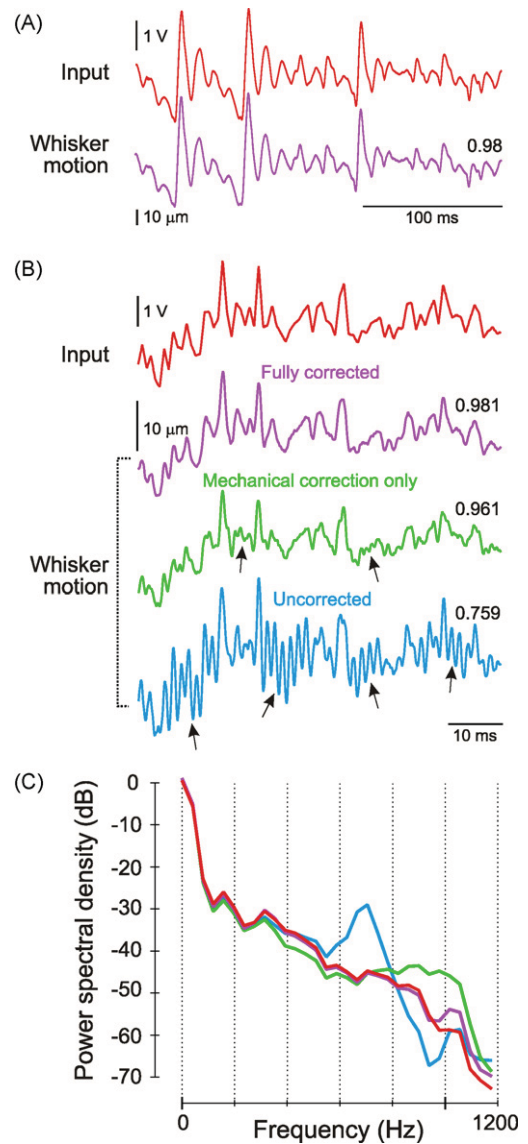


Fig. 11. Replaying natural whisker motions. (See main text for details on the whisker motion recordings.) (A) Stick-slip events are well reproduced by the second generation stimulator. The input command (in red) is well correlated ($r=0.98$) to the resulting C2 whisker motion (in purple). (B) High frequency input command (red line) and the resulting deflection of a C2 whisker with the fully corrected second generation stimulator (purple); with mechanical but not software correction (green) and with no software nor mechanical correction (blue). Arrows are indicating ringing artifacts. Correlation values between each recording and the input command are indicated above each trace. (C) Normalized power spectral density of the four traces shown in B. Notice the similarity of the input command and of the fully corrected PSD up to 1 kHz (same colors as in B).

output showed clear periods of resonance vibrations (see arrows in Fig. 11B). We computed the power spectral density (PSD) of the command and of the motion recordings in all three conditions, and we found that the fully corrected stimulator displayed a very similar PSD as the original signal up to 1 kHz, while the uncorrected version departed from the original PSD mainly at the high frequencies. The ‘bridged’ version of the stimulator displayed a major ringing peak starting at 600 Hz. Finally, we observed that the closer the bender to the pad skin, the better the replaying and reproducibility of the movement, probably due to stronger constraint on the whiskers (data not shown).

In conclusion, the combined software and mechanical corrections (see Section 2 for details) provides optimal replaying of natural stimuli, that is waveforms that are particularly demand-

ing for the stimulator. With these corrections a wide avenue of empirical possibilities is opened up by the Matrix.

4. Discussion

The whisker to barrel cortex system became in the last decades an important model for the study of sensory processing. However, one of the inherent difficulties in stimulating a tactile system is that contrary to audition or vision, the sensory organ has to be physically contacted by the stimulating device. Several methods have been used to deflect whiskers. Manual deflections are easy to produce even on awake animals, but are not subject to any control and then cannot be used in a reproducible manner (Brecht and Sakmann, 2002). Using a computer-controlled device allows to stimulate the whiskers with a time-accurate onset. Individual whiskers have been traditionally stimulated using a galvanometer (Stephen, 1969; Nicolelis and Fanselow, 2002) and eventually moving magnet motors (Rajan et al., 2006), although with those methods whiskers are stimulated once at a time. More recent systems have been developed and applied to awake animals. Air puffs have been used for stimulating whiskers in head-restrained preparations (Hutson and Masterton, 1986; Nunez et al., 1994) but they unavoidably deflect several whiskers at a time. More recently a method for whisker deflection on freely moving rats was developed by attaching a small iron particle to one whisker and by delivering a brief magnetic pulse (1–5 ms) through an electromagnetic coil (Melzer et al., 1985; Ferezou et al., 2006). In both cases however the trajectory of whisker deflections is not controlled and not precisely known. In addition, the magnetic field affects simultaneously all the whiskers having a metallic attachment and thus is not suitable for studies where spatio-temporal multi-whisker stimulations are needed.

It is generally accepted that the cortical responses are strongly modulated when two or more whiskers are deflected simultaneously or slightly out of phase (Brumberg et al., 1996; Carvell and Simons, 1988; Drew and Feldman, 2007; Ego-Stengel et al., 2005; Erchova et al., 2003; Ghazanfar and Nicolelis, 1997; Ghazanfar et al., 2000; Higley and Contreras, 2003; Kleinfeld and Delaney, 1996; Mirabella et al., 2001; Shimegi et al., 1999; Simons, 1985). Similarly, many vibrissae are used for solving certain tactile tasks (Carvell and Simons, 1990; Sachdev et al., 2001; Krupa et al., 2001). In the past, a 16 whisker stimulator based on miniature solenoids has been used by Krupa et al. (2001). This system has the advantage that the spatial dimension of each solenoid is small and the whiskers can be held at their resting position. Although the kinetic properties of the movement are reasonably good, complex high frequency kinetics like natural whisker movements have not been tested yet and since only one single direction of stimulation can be applied, it is unlikely that this device can be upgraded to a version providing deflections with multiple directions.

One of the major advantages of our device is that it allows the deflection of 24 whiskers in any spatio-temporal configuration within a large parametric space. Piezoelectric benders have been used in number of studies. Their main advantage is that the amplitude and direction of the movement can continuously vary in a controlled manner. A few other laboratories used them for stimulating up to nine whiskers although the resting position of the whiskers was not maintained (Drew and Feldman, 2007). We showed here that the spatial dimensions of piezoelectric bimorphs can be compatible with the stimulation of a large number of whiskers while holding their natural position at rest. We also present a solution to cope with the ringing problem which was until now precluding the application of the high temporal frequencies (200–1000 Hz) encountered in natural scenes (but see Andermann and Moore, 2008 for modified piezoelectric benders able to apply

small movements up to 800 Hz). We applied complex patterns of stimulation defined both at single and at multiple whisker levels. The stimulation varied spatially by changing the whisker identity and/or the amplitude and the direction of whisker deflection. It varied also temporally by controlling the interval of time between the whisker stimulation and/or by defining the kinetics of the deflection of the stimulated whiskers.

It is commonly accepted that the temporal profile of the angular velocity of deflection constitutes a relevant property of the stimulation to elicit cortical responses (Arabzadeh et al., 2005). Protraction velocities during free whisking are around 500–900°/s whereas retraction velocities reach 1500°/s (Gao et al., 2001; Grant et al., 2009). During texture discrimination, whisker deflection can reach a few thousands of degrees per second (Carvell and Simons, 1990; Ritt et al., 2008). While non-compensated piezoelectric benders show a limitation to reach those high velocities because of the ringing behavior, our corrected device can be used to deflect whiskers at those velocities relevant for natural tactile exploration by rats. For example, when the stimulator is used at 5 mm from the follicle it can produce a rapid deflection of 180 μm at 800 Hz corresponding to a velocity of 1650°/s.

4.1. Limitation of the stimulation device in studying responses in the awake animal

As we have shown here, the new stimulation device can be used in an anesthetized preparation. The connection of all 24 whiskers to the benders takes less than half an hour which is a reasonable period of time for an acute electrophysiological experiment. It is conceivable to use this stimulator in head-posted awake animals. However this probably would need to condition the animal to stay calm and not to whisk. One disadvantage of the system described here is that it is out of its possibilities to be used in head-posted animals solving a tactile task that needs whisking. Although this must be recognized as a limitation in the utility of this system, there are a number of observations that show that passive and active whisker deflections induce similar responses in the barrel cortex, making it pertinent to study the response of the system to passive whisker deflections. First, the exploratory strategies used by rats to discriminate objects are still not fully known. While texture discrimination tasks depend on whisking (see e.g. Guic-Robles et al., 1989; Carvell and Simons, 1990) some tactile tasks do not seem to depend on active whisking to be solved. For example, aperture or distance discrimination can be performed at very high levels of success with whisker contacts induced by head movements without whisking (Krupa et al., 2001). Hence, cortical processing of sensory information can be studied in conditions in which the whiskers are deflected passively like when using whisker stimulators in anesthetized animals. Second, voltage-sensitive dyes imaging of active sensory processing in awake, freely moving animals show that sensory responses to active touch are similar to those evoked by a passive stimulus in anesthetized and in quiescent awake animals (Ferezou et al., 2006). Finally, recent experimental data (Lottm and Azouz, 2009) showed that whisker contacts produced by a passive exposure to a texture or by active whisking produce similar responses in the trigeminal ganglia.

In conclusion, we have presented a novel stimulator for deflecting macrovibrissae individually or conjointly, in a controlled manner and with high fidelity. With this device we have shown that it is possible to probe the whisker somatosensory system with a range of spatio-temporal patterns of deflections having temporal frequencies encompassing those produced naturally by the exploring animal. Our stimulation device can be used to evaluate in a rapid manner the properties of spatio-temporal receptive fields of somatosensory neurons using sparse noise stimulation. It can also consistently reproduce high dimension tactile scenes inspired

from natural multi-whisker stimulations and therefore enlarge the possibilities for studying the complex interactions acting between sensory neurons receiving inputs from distinct whiskers.

Acknowledgements

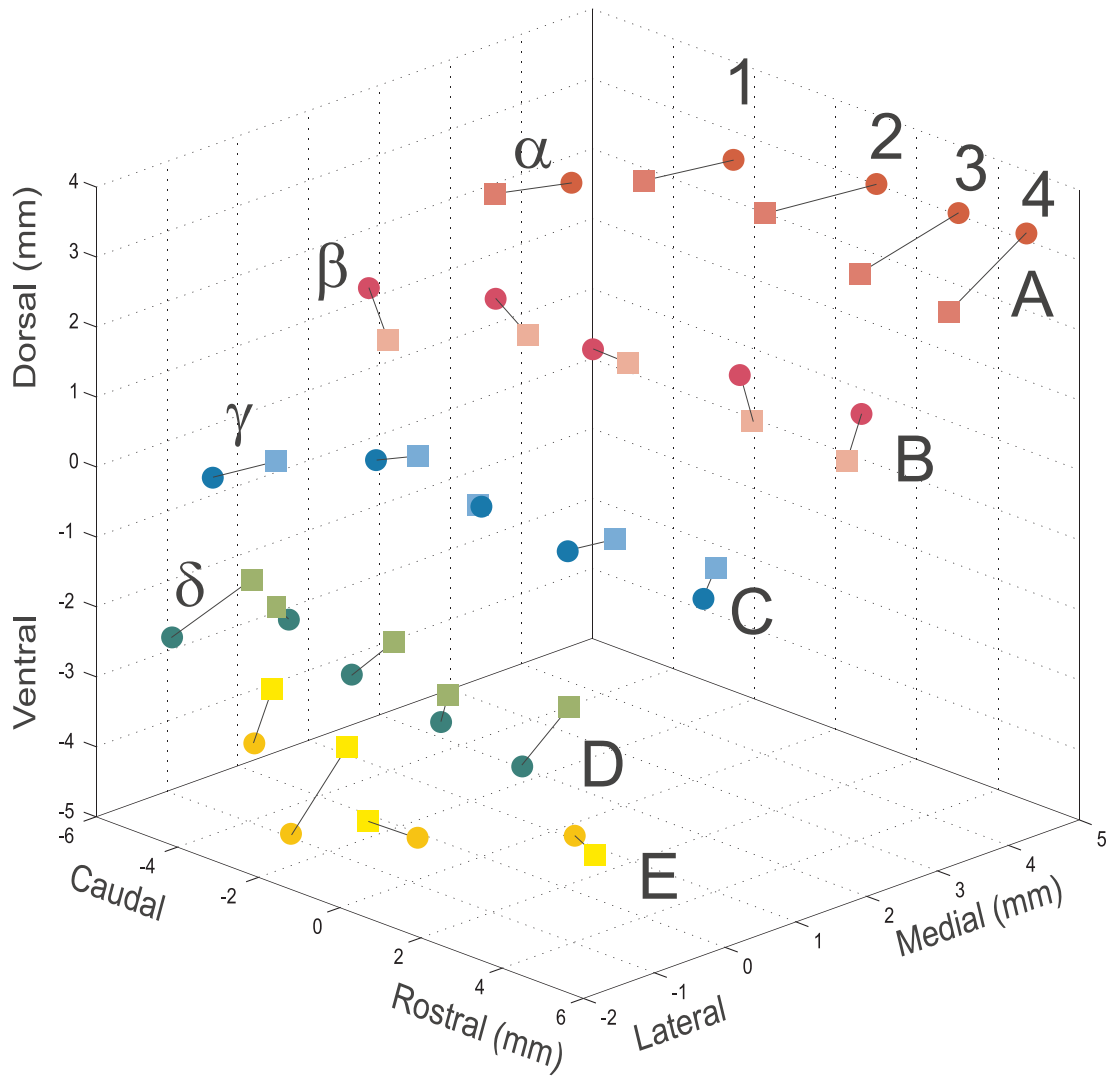
We thank Yves Boubenec for providing the high-speed camera data. This work was supported by ANR (07-NEURO-025-01, NAT-ACS) and FACETS (EC FP6-015879).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jneumeth.2010.03.020.

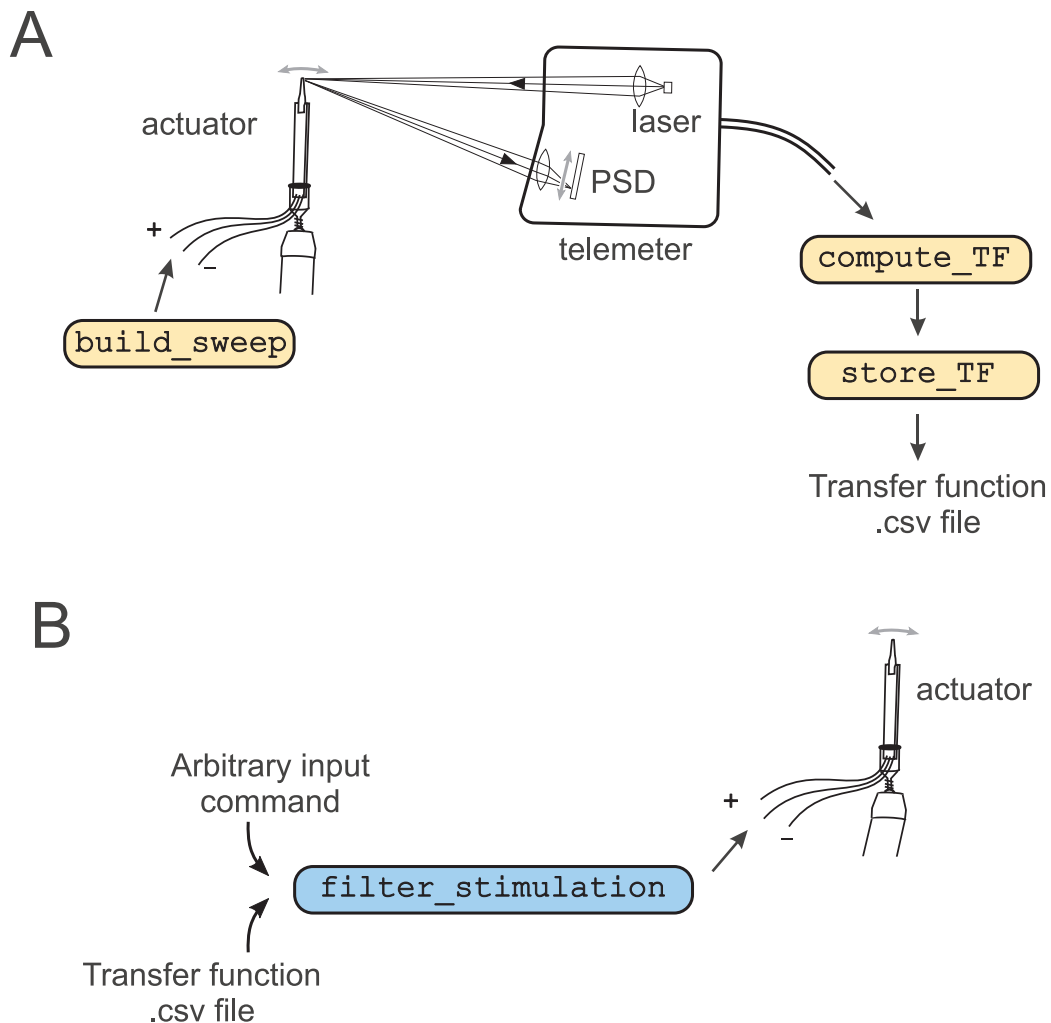
References

- Andermann ML, Moore CI. Mechanical resonance enhances the sensitivity of the vibrissa sensory system to near-threshold stimuli. *Brain Res* 2008;1235:74–81.
- Arabzadeh E, Zorzin E, Diamond ME. Neuronal encoding of texture in the whisker sensory pathway. *PLoS Biol* 2005;3:e17.
- Brecht M, Sakmann B. Dynamic representation of whisker deflection by synaptic potentials in spiny stellate and pyramidal cells in the barrels and septa of layer 4 rat somatosensory cortex. *J Physiol* 2002;543:49–70.
- Bringuier V, Chavane F, Glaeser L, Frégnac Y. Horizontal propagation of visual activity in the synaptic integration field of area 17 neurons. *Science* 1999;283:695–9.
- Brumberg JC, Pinto DJ, Simons DJ. Spatial gradients and inhibitory summation in the rat whisker barrel system. *J Neurophysiol* 1996;76:130–40.
- Carvell GE, Simons DJ. Membrane potential changes in rat Sml cortical neurons evoked by controlled stimulation of mystacial vibrissae. *Brain Res* 1988;448:186–91.
- Carvell GE, Simons DJ. Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *J Neurosci* 1990;10:2638–48.
- Celikel T, Sakmann B. Sensory integration across space and in time for decision making in the somatosensory system of rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1395–400.
- Drew PJ, Feldman DE. Representation of moving wavefronts of whisker deflection in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 2007;98:1566–80.
- Ego-Stengel V, Mello e Souza T, Jacob V, Shulz DE. Spatiotemporal characteristics of neuronal sensory integration in the barrel cortex of the rat. *J Neurophysiol* 2005;93:1450–67.
- Erchova IA, Petersen RS, Diamond ME. Effect of developmental sensory and motor deprivation on the functional organization of adult rat somatosensory cortex. *Brain Res Bull* 2003;60:373–86.
- Ferezou I, Bolea S, Petersen CC. Visualizing the cortical representation of whisker touch: voltage-sensitive dye imaging in freely moving mice. *Neuron* 2006;50:617–29.
- Friedberg MH, Lee SM, Ebner FF. Modulation of receptive field properties of thalamic somatosensory neurons by the depth of anesthesia. *J Neurophysiol* 1999;81:2243–52.
- Gao P, Bermejo R, Zeigler HP. Whisker deafferentation and rodent whisking patterns: behavioral evidence for a central pattern generator. *J Neurosci* 2001;21:5374–80.
- Ghazanfar AA, Nicolelis MA. Nonlinear processing of tactile information in the thalamocortical loop. *J Neurophysiol* 1997;78:506–10.
- Ghazanfar AA, Stambaugh CR, Nicolelis MA. Encoding of tactile stimulus location by somatosensory thalamocortical ensembles. *J Neurosci* 2000;20:3761–75.
- Grant RA, Mitchinson B, Fox CW, Prescott TJ. Active touch sensing in the rat: anticipatory and regulatory control of whisker movements during surface exploration. *J Neurophysiol* 2009;101:862–74.
- Guic-Robles E, Valdivieso C, Guajardo G. Rats can learn a roughness discrimination using only their vibrissal system. *Behav Brain Res* 1989;31:285–9.
- Haidarliu S. An anatomically adapted, injury-free head-holder for guinea pigs. *Physiol Behav* 1996;60:111–4.
- Harvey MA, Sachdev RN, Zeigler HP. Cortical barrel field ablation and unconditioned whisking kinematics. *Somatosens Mot Res* 2001;18:223–7.
- Higley MJ, Contreras D. Nonlinear integration of sensory responses in the rat barrel cortex: an intracellular study in vivo. *J Neurosci* 2003;23:10190–200.
- Hipp J, Arabzadeh E, Zorzin E, Conradt J, Kayser C, Diamond ME, et al. Texture signals in whisker vibrations. *J Neurophysiol* 2006;95:1792–9.
- Hutson KA, Masterton RB. The sensory contribution of a single vibrissa's cortical barrel. *J Neurophysiol* 1986;56:1196–223.
- Jacob V, Le Cam J, Ego-Stengel V, Shulz DE. Emergent properties of tactile scenes selectively activate barrel cortex neurons. *Neuron* 2008;60:1112–25.
- Kleinfeld D, Delaney KR. Distributed representation of vibrissa movement in the upper layers of somatosensory cortex revealed with voltage-sensitive dyes. *J Comp Neurol* 1996;375:89–108.
- Krupa DJ, Matell MS, Brisben AJ, Oliveira LM, Nicolelis MA. Behavioral properties of the trigeminal somatosensory system in rats performing whisker-dependent tactile discriminations. *J Neurosci* 2001;21:5752–63.
- Lottem E, Azouz R. Mechanisms of tactile information transmission through whisker vibrations. *J Neurosci* 2009;29:11686–97.
- Maravall M, Petersen RS, Fairhall AL, Arabzadeh E, Diamond ME. Shifts in coding properties and maintenance of information transmission during adaptation in barrel cortex. *PLoS Biol* 2007;5:e19.
- Melzer P, van der Loos H, Dörfel J, Welker E, Robert P, Emery D, et al. A magnetic device to stimulate selected whiskers of freely moving or restrained small rodents: its application in a deoxyglucose study. *Brain Res* 1985;348:229–40.
- Mirabella G, Battiston S, Diamond ME. Integration of multiple-whisker inputs in rat somatosensory cortex. *Cereb Cortex* 2001;11:164–70.
- Nicolelis MA, Fanselow EE. Thalamocortical [correction of Thalamocortical] optimization of tactile processing according to behavioral state. *Nat Neurosci* 2002;5:517–23.
- Nunez A, Barrechea C, Avendano C. Spontaneous activity and responses to sensory stimulation in ventrobasal thalamic neurons in the rat: an in vivo intracellular recording and staining study. *Somatosens Mot Res* 1994;11:89–98.
- Rajan R, Bourke J, Cassell J. A novel stimulus system for applying tactile stimuli to the macrovibrissae in electrophysiological experiments. *J Neurosci Methods* 2006;157:103–17.
- Ritt JT, Andermann ML, Moore CI. Embodied information processing: vibrissa mechanics and texture features shape micromotions in actively sensing rats. *Neuron* 2008;57:599–613.
- Rodgers KM, Benison AM, Barth DS. Two-dimensional coincidence detection in the vibrissa/barrel field. *J Neurophysiol* 2006;96:1981–90.
- Sachdev RN, Sellien H, Ebner F. Temporal organization of multi-whisker contact in rats. *Somatosens Mot Res* 2001;18:91–100.
- Shimegi S, Ichikawa T, Akasaki T, Sato H. Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J Neurosci* 1999;19:10164–75.
- Simons DJ. Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *J Neurophysiol* 1985;54:615–35.
- Stephen RO. Electro-mechanical harmonic stimulator. *J Physiol* 1969;202:71P–2P.
- Wolfe J, Hill DN, Pahlavan S, Drew PJ, Kleinfeld D, Feldman DE. Texture coding in the rat whisker system: slip-stick versus differential resonance. *PLoS Biol* 2008;6:e215.
- Woolsey TA, Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S1) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectural units. *Brain Res* 1970;17:205–42.



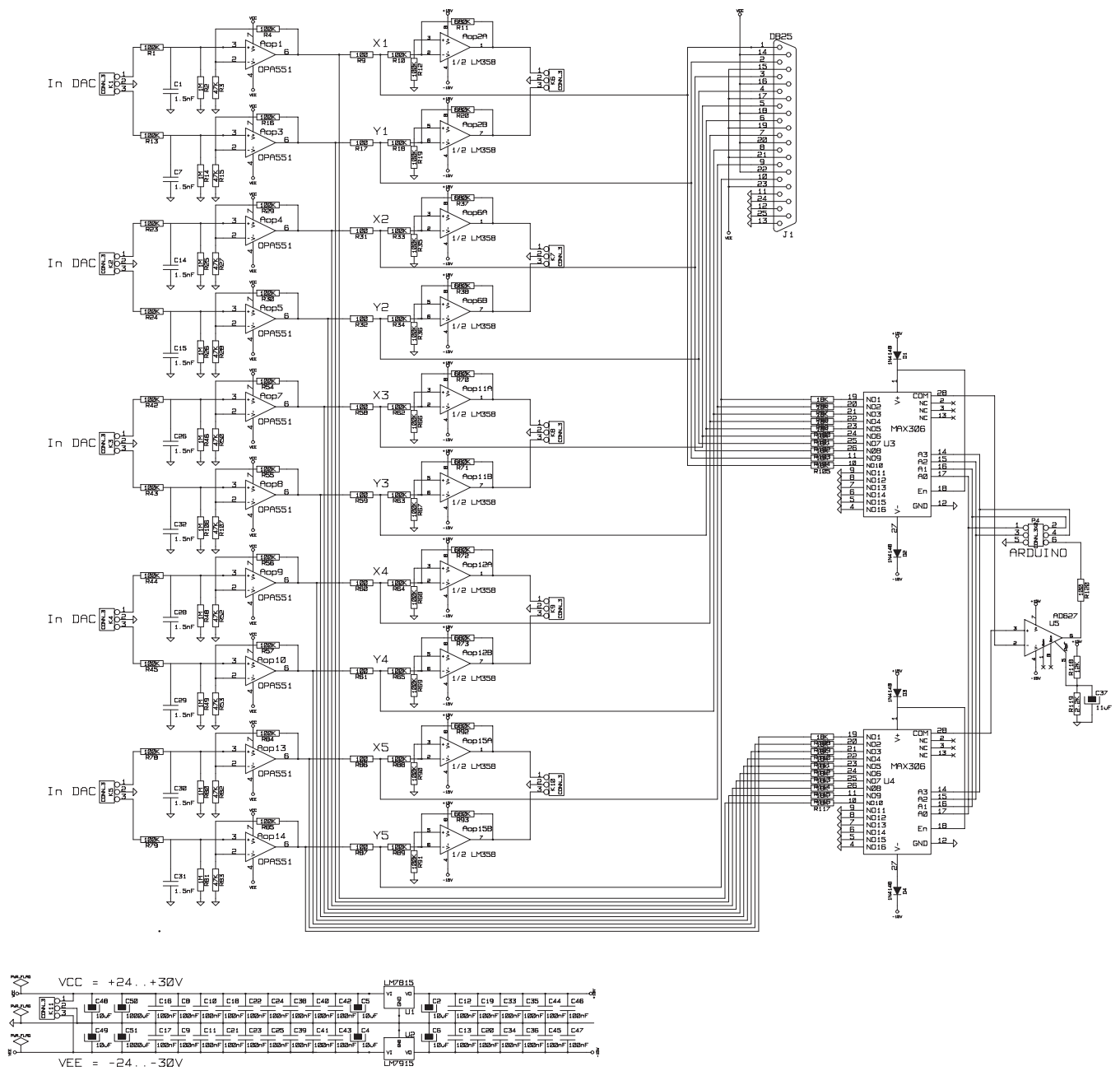
Jacob et al.
Suppl. Fig. 1

Supplementary Figure 1. Variability of follicle positions on the whisker pad. 3D representation of the whisker follicle positions of the right pad in two animals weighting 290–300 g. The two matrices (square and round symbols) were superimposed by minimizing the Euclidean distance between the corresponding follicle positions in the three dimensions (dorsal, ventral, rostral). The mean disparity of corresponding follicle positions between the two animals is 0.59 mm. Rows of whiskers are color coded. The multiple degrees of freedom of our stimulator allow to compensate for the inter-animal variability.



Jacob et al., Suppl. Figure 2

Supplementary Figure 2. (A) Software routines used to compute the transfer function. A sweep (`build_sweep` routine in the code file, `software_correction_py.pdf`) made of a series of sinus of increasing frequency was applied to the piezoelectric bender and the resulting motion was measured using a PSD-based telemeter. Based on the signal recorded by the telemeter and the parameters of the sweep, the program computes the transfer function of the actuator (gain and dephasing) at each of the frequencies (`compute_TF` routine in the code file) sampled by the sweep. The transfer function – made of the list of dephasing and amplifications – was stored (`store_TF` routine) in a file (`transfer_function.csv`). (B) The `filter_stimulation` routine is used to correct an input signal. It filters the signal with the inverse of the transfer function provided in the `.csv file`. A Fourier space version of the input commands is divided by the amplification at each frequency, and the dephasings is subtracted from the different phases. After transferring back the command into the time domain, the input command is applied to the piezoelectric actuator.



Supplementary Figure 3. Diagram of the electronic circuit for driving one row of five piezoelectric benders. See Section 2 in the main text for details.

Supplementary Table 1. *Quantification of right whisker pad geometry and vibrissae properties in a 300 g rat.*

Row	Whisker	Position of Whisker Follicle			Whisker Angle		Whisker Length (mm)	Whisker Diameter	
		x (mm)	y (mm)	z (mm)	Dorso-ventral angle (°)	Rostro-caudal angle (°)		At the base (μ m)	At 7 mm from the base (μ m)
straddler	α	1,9	-1,1	3,7	49	29	32,5	125,3	75,8
	β	-0,1	-2,6	2,6	26	25	38,5	129,7	98,9
	γ	-1,1	-4,7	-0,2	0	26	46,5	154,3	120,1
	δ	-1,1	-5,7	-2,7	-15	29	48,5	170,1	134,7
A	A1	3,1	0,8	4,0	60	34	26,0	110	75
	A2	4,2	2,4	3,6	68	27	24,5	83	45,8
	A3	4,5	3,9	3,4	77	7	15,0	71,8	37,4
	A4	5,0	4,7	3,1	65	-35	8,0	58,8	12,9
B	B1	0,6	-0,7	2,6	29	18	36,0	113,6	84,5
	B2	1,0	1,0	2,1	34	9	30,0	91,5	60,6
	B3	2,1	2,7	1,7	37	1	29,0	85,5	49,9
	B4	2,9	4,3	1,2	40	-12	10,5	61,3	10,3
C	C1	-0,4	-1,9	0,4	12	17	41,5	141,1	105,8
	C2	0,0	0,0	0,0	12	7	30,5	121,6	73,6
	C3	0,3	1,6	-0,4	8	4	24,0	98,2	62,48
	C4	1,3	3,2	-1,1	7	-9	15,0	62,8	11,24
D	D1	-1,0	-3,0	-1,9	-2	22	39,0	161,6	115,4
	D2	-1,2	-1,1	-2,2	-5	10	27,5	140,2	93,2
	D3	-0,8	0,4	-2,7	-9	8	22,0	115,8	83,9
	D4	-0,4	1,7	-3,2	-15	6	15,5	92	53,9
E	E1	-0,8	-4,2	-4,0	-19	29	37,5	141,6	117,5
	E2	-1,2	-2,6	-4,8	-19	17	27,5	140,15	95,3
	E3	-0,5	-0,7	-4,7	-24	15	23,0	100,6	69,25
	E4	0,8	0,9	-4,8	-37	8	11,0	109,42	89,1

Whisker C2 is used as a reference for the values of whisker follicle positions. These measures were used to generate Fig. 1.

Deuxième partie :

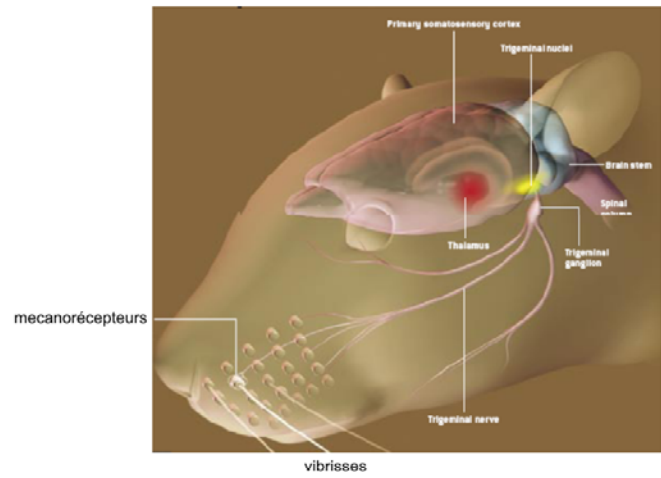
Anatomie et physiologie du
système somato-sensoriel
vibrissal.

II.1 INTRODUCTION

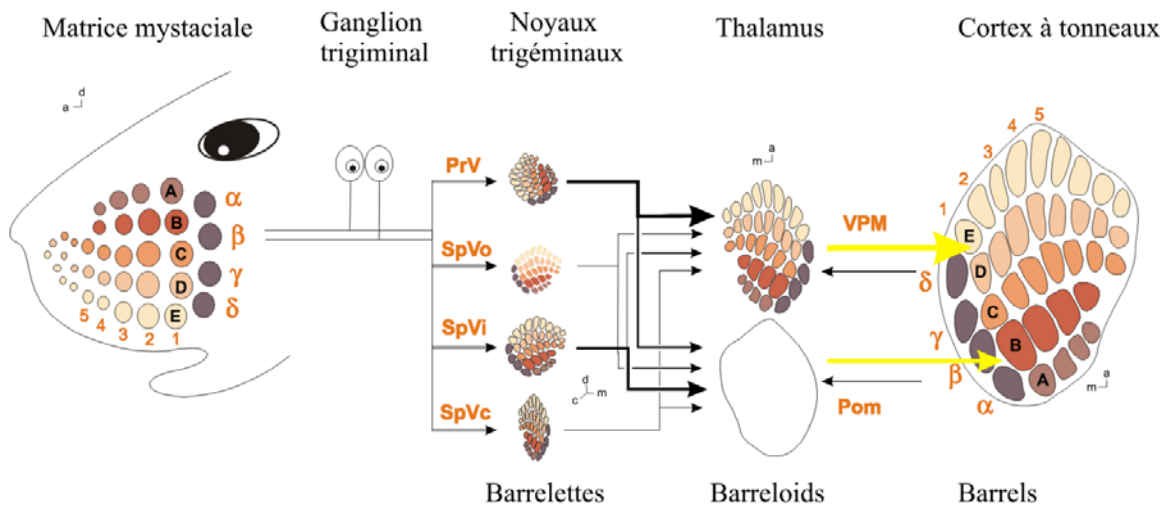
La surface corporelle est représentée au niveau du cortex somato-sensoriel primaire dans ce qu'on dénomme l'Hommonculus chez l'homme (Rasmussen & Penfield, 1947a ; Kakigi et al., 2000) et par analogie Ratonculus chez le rat (Chapin & Lin, 1984b ; Figure II.1). En 1970, la description du cortex somato-sensoriel du rongeur par Woosley & van der Loos (1970) marque le début des études anatomiques sur les différentes voies de transmission de l'information provenant des vibrisses. Ce processus a été favorisé notamment par le développement des techniques d'injection et de révélation de traceurs colorés. Ces traceurs ont permis de discerner l'arrangement topographique de chaque relais de la voie de transmission de l'information vibrissale jusqu'au cortex à tonneaux qui avec un facteur d'amplification particulièrement élevé, occupe la majeure partie du cortex somato-sensoriel. Nous avons vu que d'un point de vue comportemental, l'éventail des vibrisses pourrait fonctionner à la manière d'une surface continue. A l'opposé, leur représentation au niveau de l'ensemble du système somatosensoriel a montré une discrétisation en structures distinctes conservées de la périphérie jusqu'au cortex cérébral (Figure II. 1). Ainsi, à chaque vibrisse correspond une « barrelette » dans le noyau trigéminal, un « barreloïde » dans le noyau Ventro-Postéro-Médian du thalamus et un « barrel » ou tonneau au niveau de la couche IV du cortex (Figure II.1).

Dans cette partie, nous décrivons les voies anatomiques impliquées dans la transmission de l'information sensorielle vibrissale relayant l'information via le tronc cérébral, les noyaux thalamiques jusqu'au cortex à tonneau dont nous ferons une description détaillée de la connectivité afférente et intra-corticale. Nous étudierons ensuite les propriétés fonctionnelles des neurones corticaux et montrerons que même si l'anatomie du système a révélé que la structure discrétisée est remarquablement conservée de la périphérie jusqu'au cortex, il serait erroné de conclure à une transmission indépendante de l'information en provenance de chaque vibrisse. En effet, la transmission de l'information multi-vibrissale au cortex implique des connexions croisées entre les voies dédiées aux différentes vibrisses.

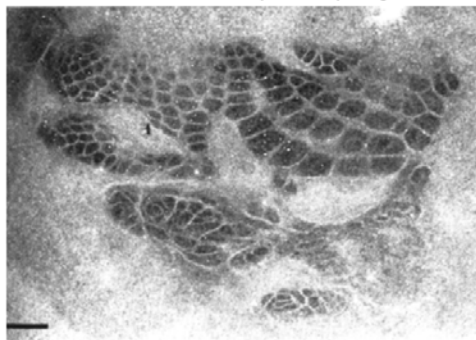
Figure II.1: Des vibrisses au cortex à tonneaux



Tiré de Nicoletis and Ribeiro, 2006

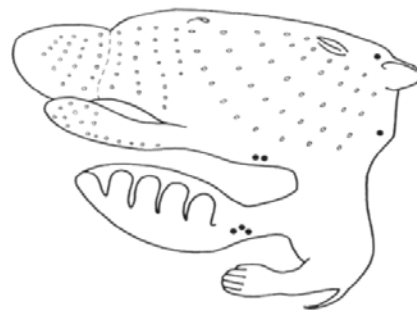


Le cortex somato-sensoriel du rat
réaction de la succinyle deshydrogénase



Tiré de Dawson and Killackey, 1987.

Le ratonculus



II.2 Voie anatomo-fonctionnelle : du ganglion trigéminal au cortex à tonneau.

II.2.1 Notion de champ récepteur.

Le champ récepteur somato-sensoriel est une zone de la surface corporelle qui lorsqu'elle est stimulée par le contact avec un objet module l'activité du neurone. Tel qu'il est défini ici, il s'agit avant tout d'une définition spatiale. Néanmoins, nous savons aussi que la description des composantes temporelles du champ récepteur est également nécessaire à la compréhension du fonctionnement du système. Dans le système somato-sensoriel vibrissal, le champ récepteur est défini comme l'ensemble des vibrisses, qui lorsqu'elles sont stimulées, évoquent une augmentation ou une diminution de décharge de la cellule enregistrée. En général, il est possible de définir : (i) le centre du champ récepteur correspondant à la vibrisse évoquant la réponse d'amplitude la plus grande et de latence la plus courte, appelée aussi vibrisse principale ; (ii) le contour du champ récepteur correspondant aux autres vibrisses, définissant les vibrisses adjacentes. Bien que pendant des décennies, la notion de champ récepteur fut considérée comme une propriété intrinsèque et immuable du neurone étudié, nous savons aujourd'hui que les propriétés du champ récepteur dépendent, certes de la connectivité sous-jacente mais également des conditions d'exploration sensorielle et de l'état du cerveau (éveillé, anesthésié, états UP et DOWN).

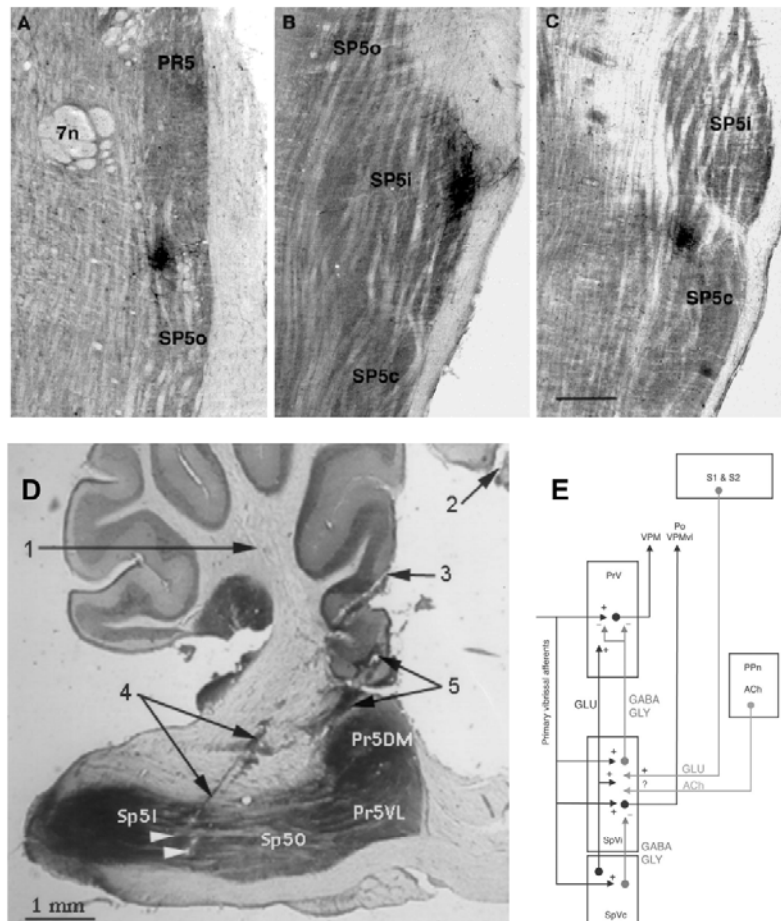
II.2.2 Le tronc cérébral et ses projections

II.2.2.1 Organisation générale des noyaux trigéminaux

Le tronc cérébral recevant les fibres afférentes primaires inclut un ensemble de noyaux nommés les noyaux trigéminaux. Cela inclut le noyau trigéminal principal (PrV) et les différentes divisions du noyau trigéminal spinal : la division « oralis » (SpVo), la division « interpolaris » (SpVi) et la division « caudalis » (SpVc). La figure II.2 tirée de Haidarliu (1999) et Veinante (2000) montre des sections coronales du tronc cérébral au niveau des noyaux trigéminaux. Il existe une carte anatomique somatotopique des vibrisses dans les noyaux PrV, SpVi et SpVc (revue détaillée dans Henderson et Jacquin, 1995) mais non au niveau de SpVo. Chaque unité architectonique de ces différents noyaux est appelée

Figure II.2: Localisation et structure des noyaux trigéminaux dans le tronc cérébral.

Tiré de Haidarliu et al., 1999 et Veinante et al., 2000



(A) Coupe horizontale au travers le tronc cérébral montrant les noyaux principaux (Pr5) et oralis (Sp5o). (B) Coupe horizontale montrant la section la plus caudale avec les noyaux Sp5o, interpolaris (Sp5i) et caudalis (Sp5c) indiqué du rostral (en haut) au caudal (en bas). (C) Coupe horizontale au travers Sp5c. Echelle de la barre 500µm. (D) Coupe sagittale au travers du tronc cérébral montrant les différents noyaux trigéminaux. (E) Schéma du circuit des projections centrales pouvant être régulées par le noyau peduculo-pontine (Ppn) et les cortex somato-sensoriels primaire (S1) et secondaire (S2). ACh, Acetylcholine; GLU, glutamate; GLY, glycine; Po, groupe postérieur du thalamus; VPM, noyau Ventro-Postéro-Médian; VPMvl, partie ventro-latérale du VPM.

« barrelette » (Figure II. 1) visible suite à une histochimie de la cytochrome oxydase. Certaines études ont mis en évidence une connectivité importante entre les différents noyaux trigéminaux (Jacquin et al., 1990 ; Furuta et al., 2008). Ainsi, en général, chacun de ces noyaux est connecté anatomiquement aux autres avec une exception pour SpVo qui ne semble pas projeter sur PrV.

II.2.2.2 Propriétés fonctionnelles des neurones trigéminaux

Beaucoup de propriétés fonctionnelles des neurones trigéminaux sont similaires à celles des afférences ganglionnaires primaires. Cependant, même si les neurones ganglionnaires ne répondent qu'à une seule vibrisse, les neurones trigéminaux ont des champs récepteur pouvant aller d'une à plusieurs vibrisses (Jacquin et al., 1988a ; Chiaï et al., 2000 ; Minnery et al., 2003). Les deux noyaux intervenant dans la voie de transmission de l'information sensorielle jusqu'au cortex sont le PrV et SpVi. Nous détaillerons les propriétés fonctionnelles de ces deux noyaux qui ont donné lieu à de nombreuses études dans la littérature. SpVo est un noyau beaucoup moins étudié, mais le papier de Jacquin et collaborateurs (1990) a détaillé que ces neurones ont des champs récepteurs mono-vibrissaux et multi-vibrissaux et qu'ils sont aussi impliqués dans l'intégration convergente de l'information venant de différentes modalités sensorielles. SpVc module, par ses connexions inhibitrices GABAergiques et glycinergiques, les propriétés fonctionnelles des neurones des autres noyaux trigéminaux notamment SpVi (Furuta et al., 2010).

En général, le noyau PrV présente deux principaux types de neurones : les premiers (68%, Type I) à réponse phasique, ayant des champs récepteurs mono-vibrissaux et projetant sur le noyau Ventro-Postéro-Médian du thalamus (VPM). Les autres (23%, Type II) à réponse tonique, multi-vibrissaux et projetant sur le complexe Postéro-Médian thalamique (POm) et les régions mesencéphalique et diencephalique (Jacquin et al., 1988, Chiaï et al., 1991 ; Veinante & Deschênes, 1999). En plus de ces neurones de type I et II, nous pouvons trouver des neurones formant deux groupes (5%) : l'un avec de larges terminaisons dans les différentes régions du VPM ; ou l'autre générant dans la région dorsale du VPM des terminaisons diffuses, plus larges que la dimension moyenne d'un barréloïde. Enfin, la dernière classe neuronale (4%) projette à la fois dans les domaines rostro-caudaux du VPM, dans le POm et la division médiane du corps géniculé (auditif). Ces neurones de type I et II présentent des réponses correspondant aux réponses de fibres primaires RA et SA qui les

innervent. Cependant, la taille des champs récepteurs de ces cellules est dépendante du niveau d'anesthésie. En effet, en anesthésie profonde, il semble que l'ensemble des champs récepteurs soient mono-vibrissaux alors qu'en anesthésie légère des champs multi-vibrissaux se dessinent (Minnery & Simons, 2003). Les seuils d'amplitude et de vitesse, la sélectivité à la direction et la séparation en une population à réponse tonique (SA) ou phasique (RA) sont similaires à ceux des afférences primaires (Minnery et al., 2003, Minnery & Simons, 2003). Les cellules de l'interpolaris (SpVi) tendent à avoir un comportement similaire à celles de PrV. Cependant, leur champs récepteurs sont plus larges que ceux de PrV pouvant englober jusqu'à 16 vibrisses (Woolston et al., 1992). Les neurones de SpVi sont de deux types : les neurones de projection, multi-vibrissaux, projetant sur les noyaux thalamiques, les colliculus supérieurs ou le cervelet, et les interneurons inhibiteurs mono-vibrissaux ayant des afférences restreintes à SpVi et PrV (Jacquin et al., 1989ab). Les cellules inhibitrices sont particulièrement abondantes dans la partie caudale du noyau (Furuta et al., 2008).

La taille des champs récepteurs et la sélectivité à la direction des neurones de PrV sont dépendantes de l'input inhibiteur du réseau local et de celui du noyau SpVi. En effet, suite à la lésion ou à l'inactivation de SpVi, les champs récepteurs des neurones de PrV se réduisent à une vibrisse et leur sélectivité à la direction de stimulation diminue significativement (Timofeeva et al., 2004 ; Bellavance et al., 2010). Ces résultats indiquent que le contour des champs récepteurs des relais sous corticaux est déterminé en grande partie par les projections internucléaires entre SpV et PrV. De plus, les noyaux trigéminaux reçoivent de nombreuses afférences du cortex formant ainsi une boucle cortico-trigémino-thalamique (voir Troisième partie). En conséquence, il est fort possible que le cortex influence la structure des champs récepteurs et les propriétés fonctionnelles des neurones sous corticaux, trigéminaux ou thalamiques, via cette boucle de rétrocontrôle.

II.2.3 Les circuits thalamiques

Les noyaux trigéminaux PrV et SpVi projettent contra latéralement vers deux régions du thalamus : le noyau Ventro-Postéro-Médian (VPM) dans le complexe Ventro Basal et la partie médiane du complexe postérieur du thalamus (POm). Le thalamus somato-sensoriel réside dans la face ventrale et postérieure du thalamus. Il est limité médialement par le noyau ventro-latéral, antérieurement par le noyau antérieur thalamique, caudalement et du côté latéral par le noyau réticulaire thalamique.

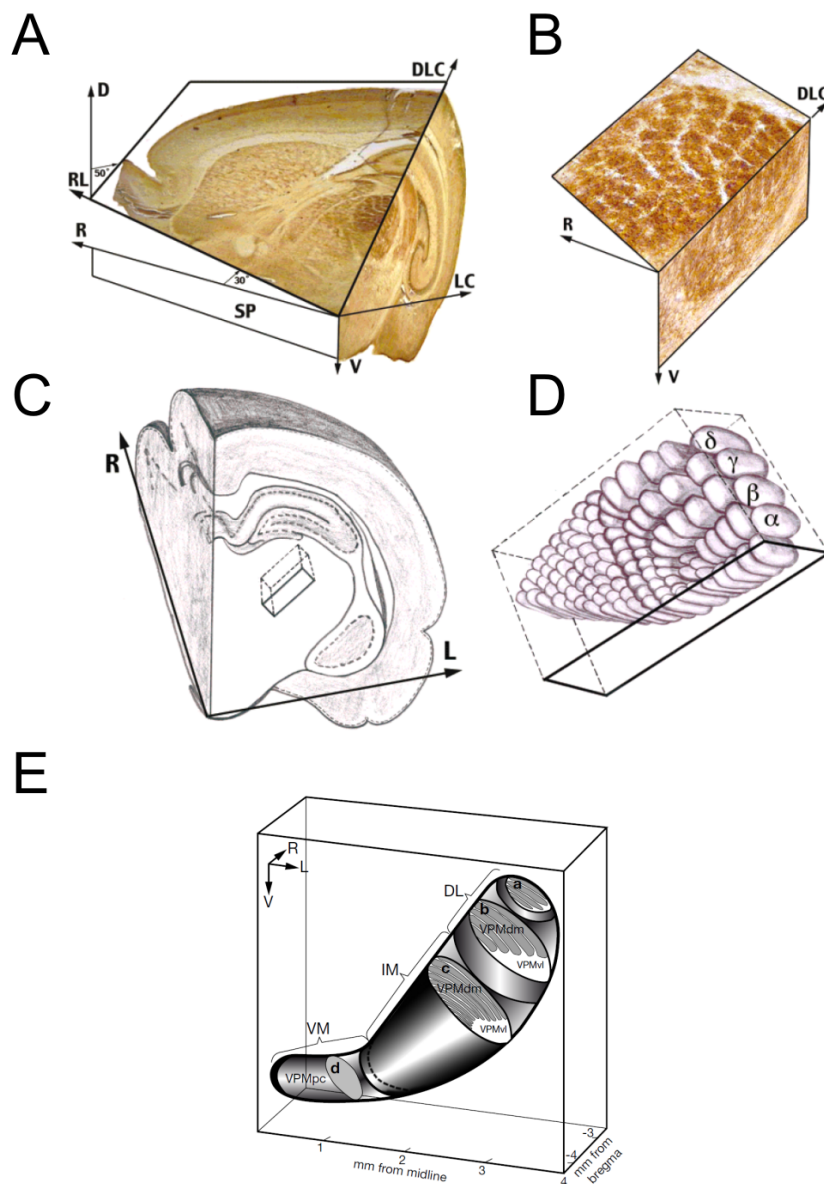
II.2.3.1. Le noyau Ventro-Postéro-Médian

Le VPM est une aire thalamique bien définie et dédiée à la représentation de la tête de l'animal (Waite, 1973) avec sa partie dorso-latérale contenant la représentation des vibrisses contra-latérales (Sugatini et al., 1990). Il existe une somatotopie claire au niveau du VPM où chaque vibrisse est représentée anatomiquement par un groupe d'environ 250 neurones groupés formant une unité cyto-architectonique distincte portant le nom de barréloïde (Van der Loos, 1976 ; Land and Simons, 1985). Chez le rat, les barréloïdes ont une forme de banane allant de 200 à 500 μm en longueur et de 40 à 250 μm de diamètre, avec leur axe principal orienté selon l'axe antéro-dorso-médial à postéro-ventro-latéral. De plus, il existe un gradient de longueur du barréloïde A1 à E4 (Land et al., 1995 ; Haidarliu & Ahissar, 2001, Figure II.3). Ainsi, les barréloïdes des vibrisses caudales sont plus longs et ont un diamètre plus important que ceux des vibrisses rostrales. Généralement, les barréloïdes sont plus visibles chez les jeunes animaux mais ils restent distinguables chez l'adulte. Ils ont été définis et délimités dans le VPM par marquage de Nissl (marquage cellulaire, Van der Loos, 1976), puis par un marquage histochimique à la cytochrome oxydase (Land et al., 1995). Des travaux sur l'organisation de la connectivité thalamique via l'injection de traceur antérograde (amine dextran biotinylée) injecté dans SpVi et un traceur rétrograde (Fluro-Gold) injecté dans un tonneau cortical, ont permis une reconstructions en trois dimension des barréloïdes. Un barréloïde est divisé en trois parties. La tête, située à la limite avec le P_{Om} recevant des afférences des neurones multi-vibrissaux de PrV. Le corps, partie la plus importante localisée dans le VPM dorso-médian (VPM_{dm}) et véhiculant les informations sensorielles mono-vibrissales de PrV (Chiaia et al., 1991). Enfin, la queue s'étend dans le VPM ventro-latéral (VPM_{vl}) et reçoit ses afférences de SpVi (Pierret et al., 2000 ; Haidarliu & Ahissar, 2001 ; Urbain & Deschênes, 2007 ; Figure II.3). Chacune de ces régions est impliquée dans différentes voies parallèles de transmission de l'information.

Dans le VPM, les premiers enregistrements électrophysiologiques ont montré que la somatotopie anatomique s'accompagne d'une somatotopie fonctionnelle, les neurones d'un barréloïde répondent majoritairement à la déflexion de la vibrisse du même nom que le barréloïde (Sugatini et al., 1990). Il est possible de définir dans leur champ récepteur ainsi une vibrisse principale et un contour constitué de plusieurs vibrisses adjacentes. La réponse à la

Figure II.3: Représentation et description anatomique du noyau Ventro-Postéro-Médian

Tiré de Haidarliu et al., 2001 et 2008



Organisation tri-dimensionnelle du VPM chez le rat. (A) Photomontage démontrant l'arrangement tri-dimensionnel des barréoloïdes. L'orientation stéréotaxique est indiquée par les flèches. (B) Vue agrandie de la région « A » représentant les barréoloïdes dans les deux plans de l'espace (C) Schéma d'une section frontale de l'hémisphère cérébral droit chez le rat au niveau du pôle caudal du VPM mettant en évidence l'orientation selon l'axe le plus long du VPM. (D) Reconstruction tri-dimensionnelle des barréoloïdes dans le VPM du rat. (E) Modèle tri-dimensionnel de l'organisation intrinsèque du VPM. DL, portion dorso-laterale, contenant de larges barréoloïdes représentant les quatre Straddler (section 'a') et les cinq rangées de la matrice mystaciale (section 'b'). IM, portion intermédiaire, contenant de multiples barréoloïdes fins (section 'c'). VM, portion ventro-médiale, connue pour son compartiment parvi-cellulaire du VPM, coloré de manière uniforme (section 'd'). D, dorsal; DLC, dorso-latero-caudal; L, latéral; LC, latero-caudal; R, rostral; RL, rostro-lateral; SP, plan saggital; V, ventral; a, b, g, and d, Straddlers.

déflexion de la vibrisse principale est de grande amplitude (1.4 p.a./stim) et de latence courte (4 – 7ms). Les réponses aux vibrisses adjacentes sont d'amplitude plus faible (<1 p.a./stim) et de latence plus longue (>8ms, Simons & Carvell, 1989 ; Armstrong-James & Callahan, 1991 ; Diamond et al., 1990 ; Brecht & Sackmann, 2002). En particulier, au sein d'un même barréloïde, il est possible d'observer différents champs récepteurs selon la localisation des neurones enregistrés. Les neurones thalamiques de la tête et de la queue d'un barréloïde ont des champs récepteurs multi-vibrissaux alors que ceux des neurones du corps sont majoritairement mono-vibrissaux. De nombreuses études ont mis en évidence que les neurones du VPM projettent avec une grande densité sur les tonneaux dans la couche IV corticale (Killackey, 1973 ; Jensen & Killackey, 1987 ; Chmielowska et al., 1989). L'étude de Lu & Lin (1993) a confirmé ces observations après l'injection de traceur antérograde (PHA-L) et rétrograde (HRP), montrant des boutons terminaux au niveau de la couche IV et de la frontière des couches Vb et VI (Figure II.4). En particulier, notons que les neurones du VPM projettent au VIa du cortex à tonneaux, impliquant une communication entre la voie thalamo-corticale et cortico-thalamique (voir 3^{ième} partie). Le cortex aurait ainsi une influence directe sur les propriétés fonctionnelles des neurones thalamiques. Quelques cellules projettent aussi sur SII. Nous développerons plus en détail dans la troisième partie de ce manuscrit les différentes propriétés fonctionnelle et d'intégration existantes au niveau du VPM.

II.2.3.2. Le noyau Postéro-Médian

Le POM envoie des projections au cortex somato-sensoriel en complément des projections du VPM. Des injections de traceurs antérogrades dans le POM ont mis en évidence des connections thalamo-corticales avec la couche IV dans des zones appelées septa situées entre les tonneaux corticaux (Koralek et al., 1988). Les projections du POM se terminent également sur les couches corticales I et V, principalement la couche Va (Figure II.5). Le POM ne contient pas de structure cyto-architectonique du point de vue anatomique, ce qui rend la somatotopie du POM beaucoup plus diffuse que celle du VPM. Les afférences sont issues des cellules multi-vibrissales de SpVi. Cependant, une somatotopie fonctionnelle a été bien définie dans cette structure (Diamond et al., 1992 ; Diamond, 1995) .

Dans le POM, les neurones répondant à la déflexion des vibrisses (40%) sont majoritairement multi-vibrissaux. Ils répondent en moyenne à 4 vibrisses pour des enregistrements extracellulaires et de 7 à 8 vibrisses pour des enregistrements intracellulaires

(Chiaia et al., 1991b). Il semble difficile de définir une vibrisse principale, plusieurs vibrisses évoquant des réponses similaires (0.5 p.a./stim) de longue latence (15ms, Diamond et al., 1992). Chez l'animal anesthésié, les neurones du POM sont fortement plus activés par une stimulation impliquant l'ensemble des vibrisses que par une déflexion unique d'une vibrisse. Cela suggère que ces neurones reçoivent un input convergent d'une large partie des vibrisses mystaciales, les réponses dans POM étant multi-vibrissales (chez l'animal anesthésié ou éveillé, Diamond, 1995). Ces caractéristiques suggèrent une implication de ce noyau dans une boucle cortico-thalamo- corticale régulatrice plutôt que comme un relais vers le cortex. POM pourrait ainsi jouer un rôle modulateur global sur le traitement dans le système vibrissal et sa plasticité (Diamond et al., 1992a ; Diamond, 1995). De plus, ils envoient des fibres axonales sur le cortex moteur révélant son implication dans la transduction de l'information sensorielle lors de l'exploration active de l'environnement.

II.2.3.3. Le noyau Réticulaire : spécialisation du thalamus sensoriel chez les rongeurs

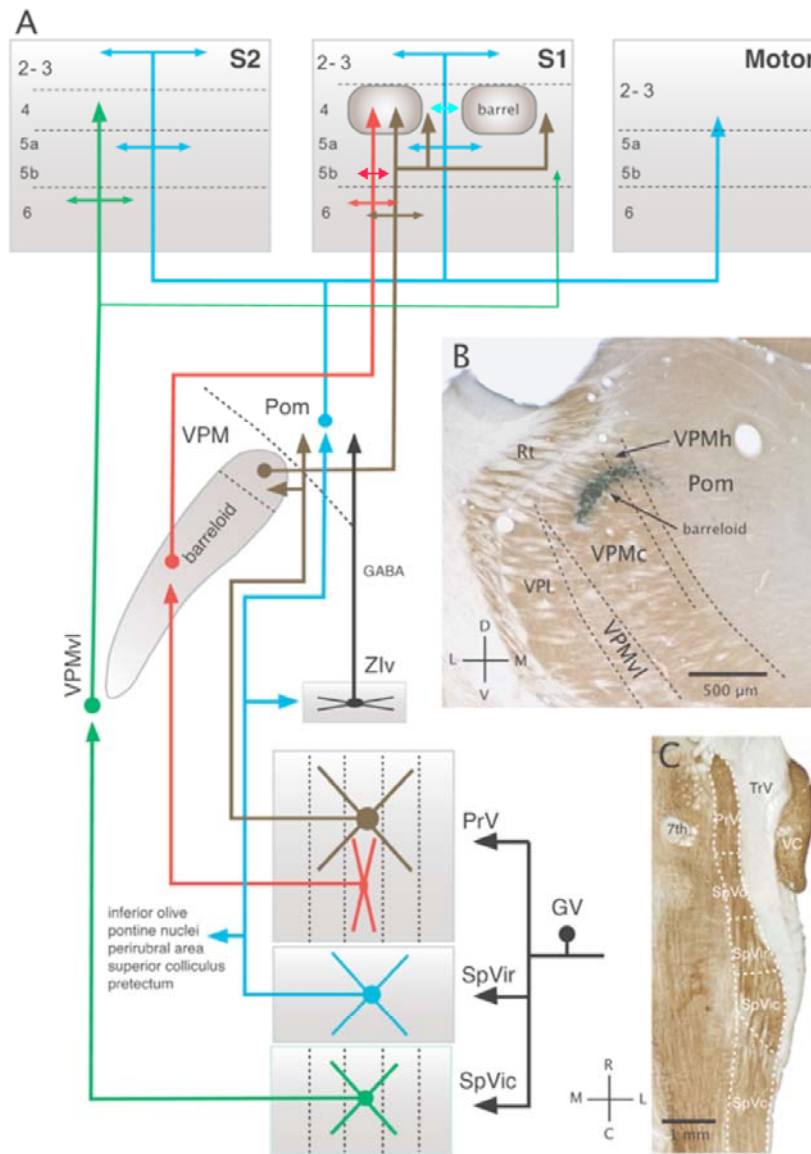
Chez la majorité des mammifères, le thalamus sensoriel comporte une population d'interneurones inhibiteurs représentant environ 20 à 25% de la population neuronale totale. Une des principales caractéristiques du système vibrissal est l'absence de ces interneurones GABAergiques dans le VPM et le POM (Barbesi et al., 1986 ; Diamond, 1995). L'inhibition locale est accomplie par les projections réciproques entre le VPM, POM et le noyau réticulaire thalamique GABAergique. Ce noyau joue un rôle crucial dans le contrôle de l'activité des neurones du VPM par le retour cortical.

II.2.4 Des voies parallèles impliquées dans la transmission de l'information sensorielle

La connectivité du système est tout d'abord divergente des vibrisses vers le tronc cérébral puis convergente du tronc cérébral vers le thalamus jusqu'à atteindre le cortex (Figure II.4). Toutes les projections ne sont équivalentes d'un point de vue numérique. Classiquement, deux voies anatomiques parallèles ont été décrites dans la littérature : les voies lemniscale et paralemniscale. Dernièrement, deux autres voies dont une appelée extra-lemniscale a été mise en évidence (Figure II.4 ; Pierret et al., 2004, Urbain et al., 2007).

Figure II.4: Voies thalamiques parallèles impliquées dans la transmission sensorielle.

Tiré de Scholarpedia,
http://www.scholarpedia.org/article/Vibrissal_afferents_from_trigeminus_to_cortices



Organisation anatomique de quatre voies de traitement de l'information vibrissale: la voie lemniscale (rouge), la voie paralemniscale (bleu), la voie extra-lemniscale (vert) et la dernière via la tête des barréoloïdes (marron). Le schéma de connectivité résume les principales caractéristiques de ces voies: les cellules individuelles du ganglion trigéminal (GV) qui innervent une vibrisse projettent sur chacun des noyaux trigéminaux; chaque parcours transite par une région du thalamus et projette sur différentes aires corticales ou des couches différentes dans la même zone corticale. Dans la photomicrographie (B) les régions thalamiques qui servent de relais pour chaque voie ascendante sont délimitées par des pointillés. Cette section est révélée par la cytochrome oxydase et permet de visualiser le barréoloïde qui a été marqué par injection de Fluorogold (dans le barréoloïde C2), D, V, M, L, R, C: axe dorsal, ventral, médial, latéral, rostral et caudal respectivement. Les noyaux trigéminaux sont décrits dans la section horizontale du tronc cérébral (C; coloration par cytochrome oxydase). Abréviations: 7th, voies du noyau facial; VRT, voie spinale du trigéminal; VC, noyau cochléaire ventral; VPL, noyau ventro-Postéro-Latéral.

II.2.4.1. *La voie lemniscale*

Une partie des afférences primaires ganglionnaires se terminent au niveau de PrV qui projette à son tour majoritairement sur le VPM (Chiaia et al., 1991). Le VPM projette lui-même essentiellement sur la couche IV, la couche Vb et la couche VIa (Chmielowska et al., 1989 ; Lu & Lin, 1993 ; Bureau et al., 2006 ; Alloway, 2007 ; Brecht, 2007 ; Figure II.5). Cette voie de transmission est appelée la voie lemniscale. Anatomiquement, l'information issue des différentes vibrisses reste ségréguée le long de la voie lemniscale, la somatotopie étant strictement respectée. En effet, les arborisations des afférences primaires sont confinées dans une barrelette au niveau de PrV (Jacquin et al., 1988 ; Ma, 1991). Dans le VPM, les terminaisons axonales venant de PrV sont aussi restreintes au niveau du corps d'un barréoloïde (Chiaia et al., 1991 ; Veinante & Deschênes, 1999). De même, ces terminaisons des neurones thalamiques envahissent un tonneau au niveau de la couche IV sans dépasser sur un tonneau voisin (Jensen & Killackey, 1987). La voie lemniscale regroupe des axones de gros diamètre permettant une transmission rapide de l'information. Les neurones de cette voie ont des latences de réponses courtes (Diamond et al., 1992 ; Ahissar et al., 2000) et ont des champs récepteurs petits sous anesthésie profonde (Diamond et al., 1992 ; Freiberg et al., 1999). À la vue des champs récepteurs mono-vibrissaux des neurones de PrV et du VPM, il semble que la voie lemniscale relaye une information uni-vibrissale. Cependant, le VPM semble aussi fournir au cortex une information multi-vibrissal via la voie extra-lemniscalle chez l'animal légèrement anesthésié.

II.2.4.2. *La voie paralemniscale*

La situation précédente est différente le long de la voie paralemniscale. Des trois noyaux spinaux, SpVi fournit le plus grand nombre d'axones trigémino-thalamiques. Les axones des neurones de SpVi cheminent et envoient leurs terminaisons sur le POM, qui projette ensuite jusqu'aux couches I, Va et les septa de la couche IV du cortex à tonneaux (Lu & Lin, 1993 ; Koralek et al., 1988 ; Alloway, 2008 ; Wimmer, 2010). La somatotopie au niveau de SpVi est plus diffuse que celle de PrV, les neurones de SpVi étendant leurs dendrites sur plusieurs barrelettes. De même, les axones des neurones de SpVi ont aussi une arborisation diffuse au niveau du POM (Veinante & Deschênes, 1999). Il n'est donc pas

surprenant qu'aucune carte anatomique ne soit présente dans le POm. La voie paralemniscale contient des axones de petit diamètre véhiculant des réponses de faible amplitude et de latence longue, plus ou moins variables (Diamond et al., 1992 ; Ahissar et al., 2000). Les champs récepteurs des neurones paralemniscaux exhibent en majorité des champs récepteurs très larges (Diamond et al., 1992).

II.2.4.3. Transmission des informations multivibrissales du VPM au cortex à tonneau.

Outre les voies lemniscale et paralemniscale classiquement décrites, il existe d'autres cheminements de l'information vibrissale. Notamment, deux autres voies ont été mises en évidence au niveau du VPM délimitées par la localisation des neurones relayant l'information dans le barréloïde.

Comme nous venons de le voir, le corps du barréloïde est impliqué dans la voie lemniscale véhiculant une information mono-vibrissale. Le groupe de Deschênes (Pierret et al., 2000) a ensuite mis en évidence une deuxième voie impliquant des connexions entre SpVi et la partie ventro-latéral du VPM (VPMvl) correspondant à la queue des barreloïdes. Cette nouvelle voie, nommée la voie extralemniscale par le groupe d'Ahissar (Yu et al., 2006) est susceptible de fournir une information multi-vibrissale à la couche IV corticale de S2. En effet, les neurones localisés dans la queue d'un barréloïde donné ont des champs récepteurs multi-vibrissaux émanant des connexions du VPMvl avec SpVi (Pierret et al., 2000).

Une étude anatomique et électrophysiologique du groupe de Deschênes en 2007 (Urbain et al., 2007) a mis en évidence une voie supplémentaire (ne portant pas de nom précis à ce jour) dans laquelle les neurones multi-vibrissaux de PrV se connectent aux neurones situés dans la tête des barréloïdes, mais qui reçoivent aussi un retour cortico-thalamique de la couche VI du cortex moteur. A la vue de ces résultats, le VPM semble être un carrefour important dans le processus de transmission et intégration de l'information.

En conclusion, chacune de ces voies jouerait un rôle précis et serait impliquée dans différents types de transmission des informations tactiles. Des études ont mis en évidence que la voie lemniscale interviendrait dans le décodage spatial du fait de la préservation de la somatotopie et des latences fixes entre la périphérie et la représentation corticale (Armstrong-James and Fox, 1987 ; Diamond, 1995 ; Simons, 1995)., Le groupe d'Ahissar (Yu et al., 2006)

a mis en évidence lors d'enregistrements extracellulaires thalamiques (VPM, POm et VPMdm) associés à un whisking artificiel obtenu par stimulation électrique du nerf moteur que la voie paralemniscale serait dédiée aux informations sensorielles provenant du whisking (via le POm) et à son contrôle grâce à une boucle thalamo-cortico-thalamique avec le cortex moteur. Les voies relayant l'information via PrV, comme la voie lemniscale, coderaient les informations résultantes du contact combiné au whisking (via le VPMdm) et seraient impliquées de ce fait dans l'identification d'objets. Des résultats similaires ont été trouvés lors de l'enregistrement de neurones du VPM et POm chez l'animal en comportement (Nakamura et al., 2009). Dans cette étude, la tâche comportementale réalisée par l'animal est couplée à l'inactivation, par injection de muscimol, de PrV ou du VPM d'une part et de SpVi ou du POm d'autre part. Les rats devaient discriminer la direction dans laquelle une de leurs vibrisses étaient défléchie. Les performances de l'animal sont significativement réduites après injection de muscimol dans le VPM ou PrV mais non affectées lors de l'inactivation de SpVi ou du POm. Ces données appuient celles du groupe d'Ahissar, la voie lemniscale interviendrait dans le codage de contact contrairement à la voie paralemniscale. La voie extra-lemnisciale coderait uniquement le contact des vibrisses avec l'objet (via VPMvl) intervenant ainsi dans la localisation d'objets (Yu et al., 2006).

Les travaux que nous venons de décrire sont principalement réalisés à l'aide d'enregistrements thalamiques, des données similaires sont produites par les différentes classes de neurones trigéminaux suggérant que les réponses des trois noyaux thalamiques sont sous contrôle des afférences trigéminales mais des mécanismes intra-thalamiques et cortico-thalamiques interviennent pour transformer ce signal afférent (Minnery et al., 2003).

II.3 Le cortex à tonneau substrat anatomo-fonctionnel pour l'intégration multi-vibrissale

Le cortex cérébral, et en particulier celui des mammifères, est une structure indispensable dans les processus cognitifs tel que la perception de stimuli sensoriels, la planification, l'exécution des mouvements volontaires, l'apprentissage et la mémoire. La structure anatomo-fonctionnelle sous-jacente à ces processus cognitifs est basé sur un ensemble de modules unitaires interconnectés entre eux : la colonne corticale. Une telle structure a été classiquement décrite dans la plupart des systèmes sensoriels. L'homologie de

l'arrangement des positions des follicules sur la face de l'animal et celui des tonneaux au sein du cortex mène à l'hypothèse que chaque tonneau est responsable du processus d'intégration de l'information tactile ayant pour origine la vibrisse contra-latérale correspondante (Woolsey & Van der Loos, 1970 ; Welker, 1971). Cette hypothèse a été vérifiée même si l'information transmise d'une vibrisse spécifique n'est pas seulement localisée au niveau du tonneau correspondant (Simons, 1978 ; Armstrong-James and Fox, 1987). De plus, chaque tonneau de la couche IV est associé anatomiquement et fonctionnellement à un groupe de neurones distribués verticalement dans la profondeur du cortex définissant ainsi la colonne corticale (Mountcastle, 1997). Elle fut d'abord étudiée dans le système somato-sensoriel du chat par Mountcastle (1957 ; 1997) puis mise en évidence plusieurs années plus tard dans le cortex somato-sensoriel de la souris par Woolsey & Van Der Loos (1970) avec la découverte de la somatotopie anatomique de la couche IV. En effet, cette découverte est apparue comme un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse de la colonne corticale comme module de calcul cortical.

En dépit de la théorie de la colonne corticale, il apparaît que l'information sensorielle provenant de plusieurs vibrisses ne soit pas traitée de manière indépendante au niveau de chaque colonne corticale. En effet, une connectivité anatomique existe entre les différentes colonnes permettant à un neurone donné d'extraire l'information multi-vibrissale et d'élaborer une représentation interne des objets explorés (Figure II.5). Nous démontrerons dans ce chapitre, que le cortex somato-sensoriel primaire contient le substrat anatomo-fonctionnel permettant à l'information sensorielle d'être redéployée par le réseau cortical. Dans ce contexte, il est indispensable d'avoir une idée claire des connections mises en jeu pour étudier les modulations de la réponse corticale aux stimulations sensorielles.

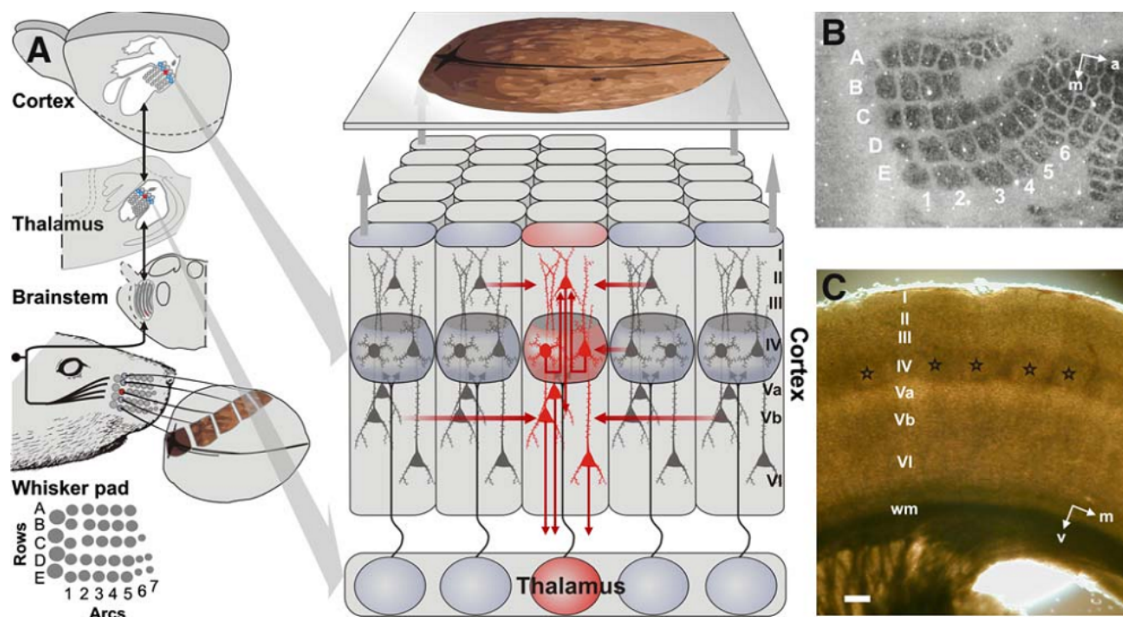
Dans ce chapitre, nous ferons une description anatomique de la colonne corticale dans le cortex à tonneaux et en particulier, nous montrerons que ces unités de traitement communiquent intensément via la connectivité intra-corticale. Après un exposé sur les différentes propriétés fonctionnelles des neurones corticaux, nous finirons par présenter notre étude mettant en évidence la modulation de la structure spatiale des champs récepteurs par les propriétés des stimuli afférents.

II.3.1 Modèle anatomique de la colonne corticale dans le cortex à tonneaux

II.3.1.1 Architecture générale et somatotopie

Figure II.5: Réseau neuronal du cortex à tonneau du rat.

Tiré de Schubert et al., 2007



(A) Schéma illustrant la connectivité verticale le long de la colonne corticale et horizontale entre les tonneaux. L'information sensorielle est acquise par des récepteurs distincts associés aux vibrisses. Cette information est envoyée vers le cortex à tonneaux. Ce diagramme illustre l'hypothèse selon laquelle la connectivité intra-corticale (flèche rouge) serait responsable de la représentation interne de l'objet (B) Coloration à la succinyl déshydrogénase d'une section tangentielle à travers la couche IV du cortex somatosensoriel primaire montre la présence de la somatotopie anatomique avec des tonneaux intensément colorés. Les tonneaux sont nommés conformément à la nomenclature. (C) Coupe coronale à travers le cortex à tonneaux d'un rat d'âge P19 colorée à la cytochrome oxydase. Les tonneaux de la couche IV sont clairement identifiables (astérisques), ainsi que toutes les couches corticales (chiffres romains). Échelle 200 um, antérieur a, médial m, ventrale v.

Bien que l'architecture du cortex à tonneaux ait été décrite chez de nombreuses espèces, les études les plus complètes de la description de sa cyto-architecture ont été réalisées chez la souris (Woolsey & Van der Loos, 1970) et chez le rat (Welker & Woolsey, 1974). Chez ces deux espèces, le cortex à tonneaux est localisé dans le cortex pariétal correspondant à l'aire somato-sensoriel primaire (S1, des revues détaillées sont disponibles dans Diamond, 1995 et Fox, 2008). L'aire du cortex à tonneaux chez le rat occupe entre 4.7 et 6.4 mm² ce qui représente environ 20% de l'aire totale de S1 (Welker, 1971). Comme pour l'ensemble du néocortex, l'épaisseur de cette structure peut être divisée en six couches notée de I à VI (Figure II.5) différenciables par coloration histochimique (Crésyl violet, Nissl, Cytochrome Oxydase) ainsi que par les types et la taille de leurs composants cellulaires. Les couches V et VI sont elle-même divisées en deux sous couches nommées Va, Vb, VIa et VIb. Woolsey & Van der Loos furent les premiers à observer chez la souris, grâce à des coupes tangentielles à 500 µm de profondeur, des unités cyto-architectoniques distinctes, ordonnées et restreintes à la couche IV (Figure II.5). Elles ont été dénommées tonneaux (« barrel » en anglais) à cause de leur forme caractéristique.

Nos études étant réalisées chez le rat, nous détaillerons l'architecture du cortex à tonneaux du rat principalement en notant les différences qui peut y avoir avec la souris. Chez le rat, il existe environ 220 tonneaux par hémisphère (Welker & Woolsey, 1974). L'aire représentant les vibrisses mystaciales est située au niveau de la partie postéro-médiane de S1 (PMBSF, pour « postero-median-barrel-sub-field »). Cette aire corticale a une représentation anatomique constante d'un animal à l'autre, elle est organisée selon un schéma anatomique spécifique de cinq rangées (notées de A à E) et de cinq arcs (notés de 1 à 4, avec l'arc le plus caudal correspondant aux Straddlers), comprenant les tonneaux les plus larges. La position relative du PMBSF chez le rat est identique à celle chez la souris (Welker, & Woolsey, 1974). Chaque tonneau ayant une correspondance avec la vibrisse contra-latérale du même nom. Les tonneaux au sein de PMBSF ont des diamètres de 200 à 300 µm. Chez la souris, les corps cellulaires des neurones de la couche IV sont répartis sur le pourtour du tonneau, définissant ainsi une cavité claire (« hollow ») peu dense en corps cellulaires mais riche en axones des afférences thalamiques et en dendrites. Chez le rat, cette organisation intra-barrel est différente, les corps cellulaires des neurones de la couche IV forment des agrégats au centre du tonneau lui donnant ainsi un aspect granulaire. Chez le rat comme chez la souris, les tonneaux sont séparés entre eux par des zones claires où la densité de corps cellulaires est moins importante ; ces espaces sont appelés « septa ». Ils sont plus larges entre les rangées

qu'entre les arcs. La couche IV du fait de son aspect granulaire est la plus visible sur les coupes anatomiques. De façon générale, les couches le long de la colonne corticale sont délimitées par la densité et la taille des cellules présentes. La couche I superficielle est pauvre en corps cellulaires, classiquement peu d'enregistrements sont effectués dans cette couche. La couche II et III sont difficilement dissociables, elles sont appelées couches supra-granulaires du fait de leur localisation au-dessus de la couche IV. Enfin, la couche Va a un marquage plus clair que la couche IV et Vb, elle forme avec la couche Vb et VIa/VIb, les couches infra-granulaires. La colonne corticale dans le cortex à tonneaux est une structure complexe. On peut y définir une dizaine de zones différentes sur lesquelles convergent un ensemble d'informations sensorielles via les inputs thalamiques et les inputs issus des connexions intracorticales de la colonne et des colonnes adjacentes (voir Figure II.6).

L'organisation des composants cellulaires et la connectivité du cortex à tonneaux ont été étudiées de manière approfondie par le groupe de Sakmann. Grâce à des reconstructions des cellules en trois dimensions par la technique de caméra Lucida, ils ont pu après marquage à la biocytine définir les composants cellulaires et déterminer la connectivité anatomique ayant lieu dans le cortex à tonneaux.

II.3.1.2 Composants cellulaires : excitateurs et inhibiteurs

Une colonne corticale contient environ 20 000 neurones, répartis dans les différentes couches : ~100 pour la couche I, ~5000 pour la couche II/III, ~5000 pour la couche IV, ~2000 pour la couche Va, ~2000 pour la couche Vb et ~5000 pour la couche VI (Meyer et al., 2010). La distribution des cellules respecte les densités cellulaires spécifiques du cortex à tonneaux, montrant ainsi une densité moins importante au niveau des septa. Les neurones sont répartis en deux grandes classes : les cellules excitatrices majoritairement glutamatergiques et les cellules inhibitrices majoritairement GABAergiques. Ces deux classes de cellules sont localisées dans les différentes couches le long de la colonne corticale. Une revue détaillée des différents types cellulaires est disponible dans Keller (1995), Markram et al. (1997 ; 2004) et Fox (2008). Au niveau de la colonne corticale, on retrouve deux classes de cellules. Les cellules pyramidales sont localisées dans l'ensemble des couches allant de la couche II à la couche VI mais sont préférentiellement distribuées dans les couches II/III et V/VI (Feldmeyer, 2002). Ce sont des cellules excitatrices principalement glutamatergiques comme la plupart des neurones corticaux (70 à 80%).

Les cellules non pyramidales regroupent des cellules excitatrices et inhibitrices. Ces neurones ont des axones courts projetant au niveau de la colonne corticale et des colonnes voisines directes. Les cellules excitatrices concernent les cellules étoilées à épines et les pyramides étoilées (qui ont une dendrite apicale) qui sont surtout présentes dans la couche IV. Elles relayent l'information de la couche IV vers les autres couches comme la couche III (Markram, 2004). Les neurones inhibiteurs (GABA) sont des cellules non pyramidales et regroupent les cellules lisses et les cellules lisses non étoilée. Ils représentent 15% de la population totale (Beaulieu, 1992 ; Meyer et al., 2010) et sont présents dans toutes les couches corticales. Ils reçoivent à la fois des inputs excitateurs et inhibiteurs sur leur corps cellulaire. De nombreuses sous classes de neurones inhibiteurs existent : les cellules en chandelier, les cellules en panier, les cellules bipolaires, les cellules à double bouquet... . Ils ont une arborisation dendritique et axonale restreinte à la colonne. Ils seraient, en particulier, impliqués dans l'affinage de la construction des champs récepteurs (Swadlow & Gusev, 2002).

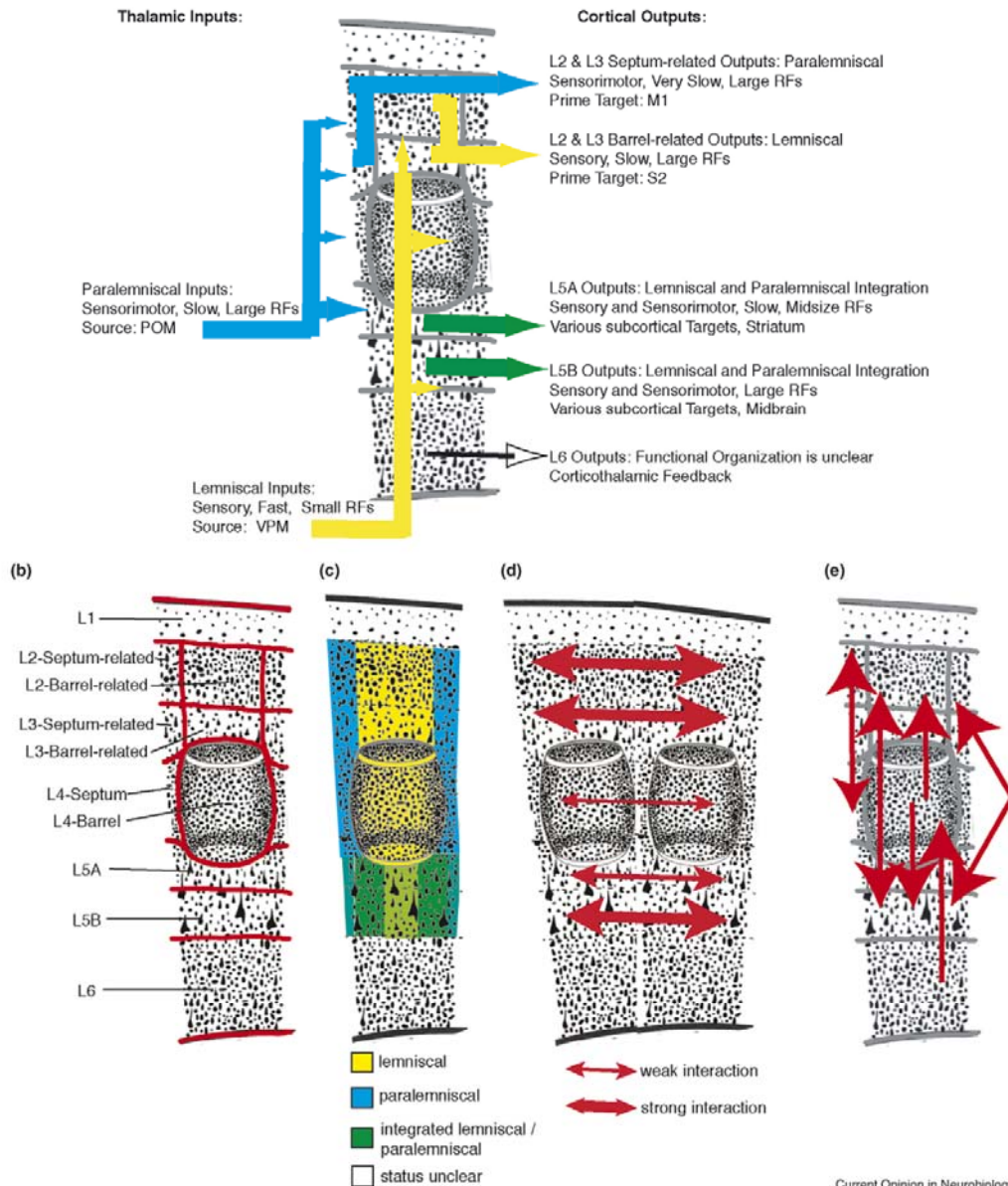
II.3.1.3 Connectivité intra-corticale et propagation de l'activité

De nombreux travaux récents portent sur l'analyse anatomique et fonctionnelle de la connectivité intra-corticale. L'anatomie des connexions entre neurones d'une même colonne (connectivité verticale) et de colonnes différentes (connectivité horizontale ; Figure II.6) a été faite par le groupe de Sakmann de manière approfondie en utilisant des injections de biocytine. La connectivité fonctionnelle a été établie à l'aide de différentes techniques réalisées sur des tranches de cerveau. Elles consistent soit à enregistrer l'activité d'un neurone suite à la stimulation électrique d'une zone plus ou moins bien localisée dans la même colonne ou la colonne adjacente (Petersen & Sakmann, 2001), soit par enregistrements simultanés de deux neurones connectés entre eux, soit basée sur la libération de glutamate-cagé libéré par photolyse permettant la stimulation d'une zone précise, associée à l'enregistrement d'une cellule de la même colonne ou d'une colonne adjacente (Staiger et al., 2000 ; Staiger et al., 2004 ; Schubert et al., 2007).

(i) Connectivité verticale

Figure II.6: La connectivité intra-corticale.

Tiré de Brecht, 2007



(a) Schéma de la colonne corticale. Sur la gauche, les afférences thalamiques. L'épaisseur des flèches indique la force relative des entrées thalamiques. Sur la droite, efférences du cortex à tonneaux. L, couche ; RF, champ récepteur ; M1, cortex moteur primaire ; S2, cortex somato-sensoriel secondaire ; VPM, noyau Ventro-Postéro-Médian. (b) Compartiments de la colonne corticale. La ligne rouge divise les compartiments, pour lesquels des différences anatomiques, synaptiques et physiologiques ont été mises en évidence. Des sous compartiments supplémentaires peuvent exister mais les différences fonctionnelles entre ces sous domaines sont susceptibles d'être plus faibles que celles entre les compartiments indiqués ici. (c) Apport de la connectivité des voies lemniscale et paralemniscale. (d) Schéma illustrant la connectivité horizontale dans le cortex à tonneaux. (e) Schéma illustrant la connectivité verticale au niveau d'une colonne corticale. Seules les connexions les plus importantes sont illustrées. La couche VI n'est pas représentée du fait du peu de données existantes sur cette couche.

Anatomiquement, la couche IV, recevant la majeure partie des inputs du VPM, envoie de nombreuses connexions vers les autres couches de la colonne (Lübke et al., 2000 ; Staiger et al., 2000). Elle est considérée de ce fait comme la porte d'entrée dans le cortex relayant l'information entre les structures sous-corticales et le cortex. D'un point de vue fonctionnel, Petersen et Sakmann (2001) montrent qu'une stimulation extracellulaire dans la couche IV active dans un premier temps un seul tonneau. En effet, l'arborisation dendritique et axonale des cellules d'un tonneau sont confinés latéralement à l'intérieur de la colonne. De plus, les cellules d'un même tonneau apparaissent étroitement inter-connectées entre elles (Egger et al., 1999 ; Feldmeyer et al., 1999 ; Lübke et al., 2000). Les tonneaux semblent donc être des unités dissociées ce qui va de connivence avec la théorie de la colonne corticale. La couche IV contient en majorité des neurones étoilés à épines caractérisés par des axones intra-colonnaires orientés verticalement et qui contactent principalement les neurones pyramidaux de la couche II/III (Lübke et al., 2000 ; Feldmeyer et al., 2002 ; Shepherd & Svodoba, 2005 ; Lübke & Feldmeyer, 2007). Notons que la couche III a longtemps été considérée comme une couche ne recevant pas d'input thalamiques, cependant de récentes études ont mis en évidence que les neurones de la couche III reçoivent des inputs thalamo-corticaux (Bureau et al., 2006 ; Wimmer et al., 2010). Bureau et al. (2006) ont observé que la propagation du signal entre la couche IV et II/III est unidirectionnelle et confinée à l'intérieur de la colonne. En effet, la stimulation d'une vibrisse produit une excitation, dans la couche II/III de 2 ms à 4 ms après l'excitation de la couche IV (Armstrong-James et al. 1992). Ce délai d'activation est cohérent avec les relais synaptiques existants entre ces deux couches. De plus, un timing similaire est visible dans la couche V ce qui suggère que l'information sensorielle est analysée en parallèle dans les couches supra- et infra-granulaires. La couche V est la seule couche à recevoir des inputs de l'ensemble de la colonne corticale. L'arborisation et les projections des cellules de la couche II/III et V supposent que ces neurones sont d'excellents candidats pour intégrer l'information prenant place de la colonne corticale, alors que la couche IV jouerait un rôle de relais de l'information avant de la transmettre le long de la colonne. Si le lecteur souhaite plus d'information sur ce sujet, il peut se référer à la revue de Lübke & Feldmeyer (2007).

(ii) Connectivité horizontale

Longtemps inaperçues, des connexions horizontales entre les tonneaux de colonnes

adjacentes ont été mises en évidence. En effet, quelques axones des neurones de la couche IV se propagent latéralement vers les colonnes adjacentes (Staiger et al., 2004). De plus, les afférences thalamiques divergent vers plusieurs tonneaux (Arnold et al., 2001). Les neurones étoilés à épines de la couche IV qui projettent sur la couche V et VI présentent de longues collatérales horizontales qui permettent des projections sur les colonnes adjacentes (Lübke et al., 2000). Alors que les neurones étoilés pyramidaux envoient des collatérales horizontales vers les colonnes adjacentes au niveau de la couche II/III (Lübke et al., 2000). En contraste avec l'organisation colonnaire des axones de la couche IV, les cellules de la couche II/III ont deux domaines distincts : un vertical, confiné à la colonne ; et l'autre, horizontal avec des axones projetant vers les colonnes adjacentes. La couche II/III est anatomiquement diffuse (Brecht et al., 2003), les axones et les dendrites de ces neurones ne sont pas seulement restreints à la colonne mais s'étendent vers les colonnes voisines. Des connexions entre les cellules pyramidales des couches II/III et Vb ont été rapportées (Reyes & Sakmann, 1999 ; Atzori et al., 2001). Ces cellules pourraient servir de relais intégrateur des signaux intracorticaux (intra-colonnaire et trans-colonnaire) avant d'envoyer l'information aux structures efférentes au cortex à tonneaux.

Ces données anatomiques sont corrélées aux données fonctionnelles en « voltage sensitive dye » (VSD) chez l'animal anesthésié. En effet, l'excitation provoquée par la stimulation d'une vibrisse est transmise au-delà des frontières du tonneau. Les premières cellules activées sont localisées dans les colonnes voisines au niveau des couches II/III, IV et V. La latence de ces réponses est en moyenne de 4.5 à 5 ms après l'activation du tonneau correspondant à la vibrisse stimulée (Petersen et al., 2003). Ce délai suggère que les colonnes sont connectées à ce niveau par des projections monosynaptiques directes. Cependant, cette propagation du signal est asymétrique le long des arcs et des rangées du cortex à tonneaux. La connectivité corticale dans toutes les couches a tendance à être plus étendue le long des rangées que le long des arcs (Hoeflinger et al., 1995). Cette propagation du signal peut s'étendre à l'ensemble du cortex à tonneau lors d'enregistrement en VSD chez l'animal en comportement (Férezou et al., 2006 Figure II.7). Notons également que seules les vagues excitatrices se propagent aux colonnes voisines alors que l'inhibition semble restreinte uniquement à la colonne. Witth et Luscher (2004) ont étudié l'évolution spatio-temporelle de l'activité dans des tranches de cortex à tonneaux du rat en utilisant des matrices d'électrodes. Dans cette étude, la stimulation de la couche IV provoque tout d'abord une excitation dans le tonneau stimulé puis se propage au niveau de la couche II/III inférieure. Ces excitations sont

ensuite suivies d'une inhibition réduisant ainsi la fenêtre d'excitation à une durée d'environ 2 ms. Le blocage des récepteurs GABAergiques augmente de la durée de l'excitation dans la couche IV et la couche inférieure II/III mais abolit aussi l'excitation de la couche II/III supérieure. Ainsi, l'inhibition sculpte la propagation spatio-temporelle de l'excitation dans la couche IV et II/III inférieure et entraîne aussi indirectement une excitation dans les couches les plus superficielles. (Wirth & Luscher 2004).

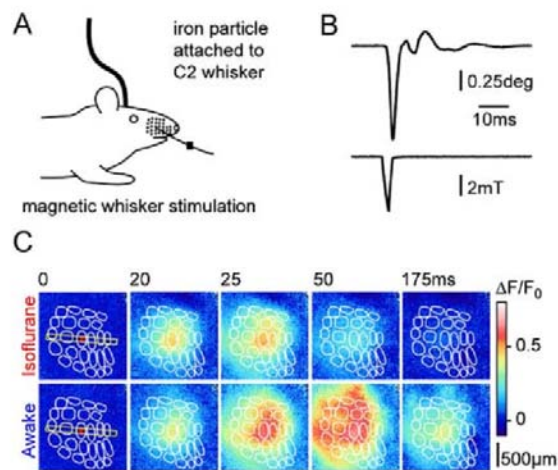
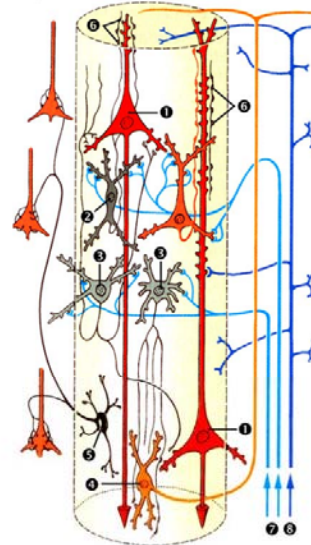
En résumé, la connectivité interne à la colonne et au cortex à tonneaux laisse supposer que le cortex à tonneaux contient le substrat potentiel pour le traitement d'informations sensorielles multi-vibrissales. En effet, même si chaque colonne semble intégrer l'information sensorielle de manière indépendante, il semble qu'elles l'extraitent aussi conjointement grâce à l'ensemble des connexions horizontales les reliant les unes aux autres. En conséquence, il y aurait deux processus d'intégration d'informations complémentaires, un se faisant au niveau d'une même colonne et traitant les données provenant d'une ou de quelques vibrisses adjacentes ; l'autre, se faisant au niveau de l'ensemble du cortex à tonneaux et analysant les propriétés de stimuli plus globaux impliquant l'ensemble des vibrisses de la face de l'animal (voir Troisième partie et Publication 2).

II.3.1.4 Efférences

Dans le cortex à tonneaux, seuls les neurones pyramidaux des couches III, V et VI projettent vers d'autres structures. Il s'agit majoritairement des neurones pyramidaux de la couche V (Wise & Jones, 1977). Il y a deux classes de projections efférentes : celles vers les structures corticales (cortex somato-sensoriel secondaire, cortex moteur, autre hémisphère) ayant pour origine des cellules de la couche II/III et de la couche V ; les autres concernent des structures sous-corticales comme le thalamus, le striatum, le tronc cérébral avec les noyaux trigéminaux. Cette dernière classe regroupe principalement des projections impliquées dans le retour cortical (« feedback ») comme les fibres cortico-thalamiques ou cortico-trigéminales, ayant pour origine les cellules pyramidales des couches Vb et VI. Le retour cortical sera traité dans la troisième partie de ce manuscrit portant sur l'impact des projections cortico-

Figure II.7: Connectivité intra-corticale et propagation de l'activité.

Modèle simplifié d'une colonne corticale. Premier modèle hypothétique des réseaux de neurones dans une colonne corticale fondées sur des données morphologiques qui comprend à la fois, les neurones excitateurs et les interneurons inhibiteurs GABAergiques. (1) Neurones pyramidaux dans les couches II/III et V; (2) Cellules en double bouquet et (3) neurones à épines étoilés en couche IV; (4) cellule de Martinotti dans la couche 6; (5) cellule en panier dans la couche 5 établissant des contacts axo-somatiques avec les neurones pyramidaux; (6) les axones des cellules en double bouquet font des contacts synaptiques sur les dendrites apicales des neurones pyramidaux. (7) afférences thalamiques; (8) fibres associatives. De Lübke et al., 2007.



(A) Afin d'évoquer une stimulation reproductible chez la souris libre de ses mouvements, une petite particule de métal a été attaché à la vibrisse C2 et des impulsions magnétiques brèves (1-5ms) ont été délivrées grâce à une bobine électromagnétique. (B) Le déplacement de la vibrisse induit par l'impulsion magnétique a été mesuré à l'aide d'un senseur optique (trace du haut). Le champ magnétique a aussi été mesuré (trace du bas) et il a été vérifié que chaque impulsion magnétique évoque une déflexion de la vibrisse. (C) Comparaison des réponses corticales à la stimulation de la vibrisse C2 par VSD chez la souris sous anesthésie à l'Isoflurane et chez l'animal éveillé.

thalamiques sur les propriétés fonctionnelles de neurones du VPM.

II.3.2 Organisation des champs récepteurs corticaux.

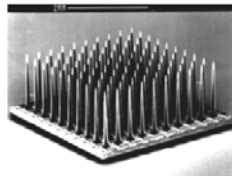
II.3.2.1 Les champs récepteurs corticaux

Les neurones des différentes couches corticales présentent des champs récepteurs de taille variable. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la taille du champ récepteur est corrélée à la capacité d'intégration de l'information sensorielle multi-vibrissale du neurone concerné (Simons, 1995 ; Armstrong-James, 1995). La principale entrée du système est la couche IV corticale. Lorsqu'une vibrisse est stimulée, l'information qui résulte de cette stimulation est transférée par le système jusqu'au cortex à tonneaux. Il s'en suit une activation de la colonne associée à cette vibrisse puis des colonnes voisines (Petersen et al., 2003a ; Ferezou et al., 2006 ; Figure II.8). La caractérisation des champs récepteurs par les premiers enregistrements extracellulaires a montré que les neurones de la couche IV sont majoritairement mono-vibrissaux (Simons, 1978). Au contraire, les neurones supra- et infra-granulaires répondent à plusieurs vibrisses (Armstrong-James & Fox, 1987 ; Ghazanfar & Nicolelis, 1999). De manière générale, la réponse à la vibrisse principale est plus forte et de latence plus courte que les réponses aux vibrisses adjacentes (Simons & Carvell, 1989). Les neurones répondent seulement à quelques vibrisses adjacentes. Cependant des études par enregistrement intracellulaire (Moore & Nelson, 1998 ; Zhu & Connors, 1999 ; Brecht & Sakmann, 2000 ; Figure II.9) ont montré que les champs récepteurs sous liminaires sont beaucoup plus étendus que les champs supra liminaires. Donc les domaines corticaux associées à la stimulation d'une vibrisse sont plus larges que la simple colonne anatomique et sont en recouvrement les uns par rapport aux autres. Ghazanfar & Nicolelis (1999) ont mis en évidence par des enregistrements extracellulaires que les champs récepteurs des neurones de la couche V sont très étendus allant jusqu'à 16 vibrisses. De plus, les neurones situés dans le septa, entre les tonneaux, ont des champs récepteurs beaucoup plus diffus et larges que ceux localisés dans les tonneaux (Armstrong-James, 1987).

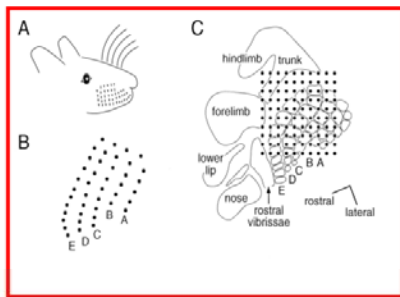
En résumé, les neurones de la couche IV présentent des champs récepteurs réduits ce qui les limite à analyser l'information provenant de la vibrisse associée. Au contraire, le

Figure II.8 : Représentation fonctionnelle des vibrisses dans le cortex à tonneaux.

Tiré de Petersen & Diamond, 2000.



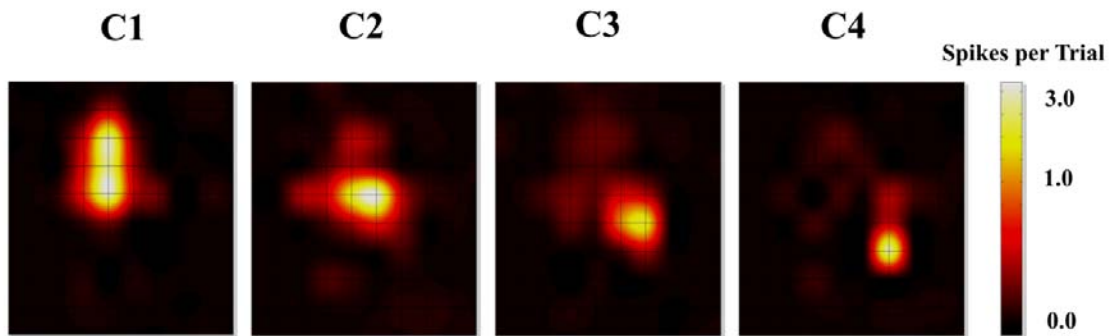
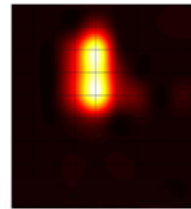
Electrode d 'Utah:
10x10 plaque de micro-électrodes
1.0 mm longueur de l'électrode
0.4 mm distance inter-électrode



PSTH multi-unitaire pour chaque électrode suite à la stimulation de C1.



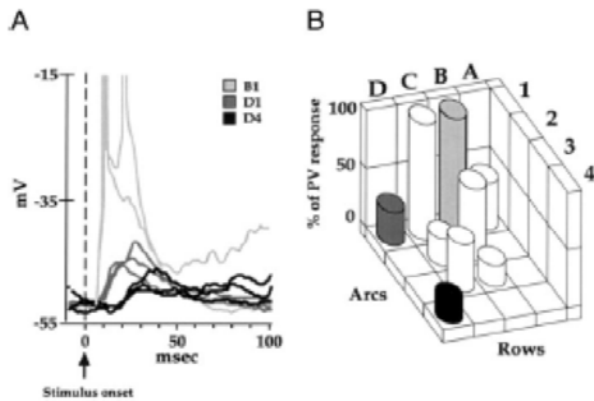
Interpolation du taux de décharge pour chaque canal



Représentation de la projection d 'une rangée de vibrisse sur le cortex à tonneaux.

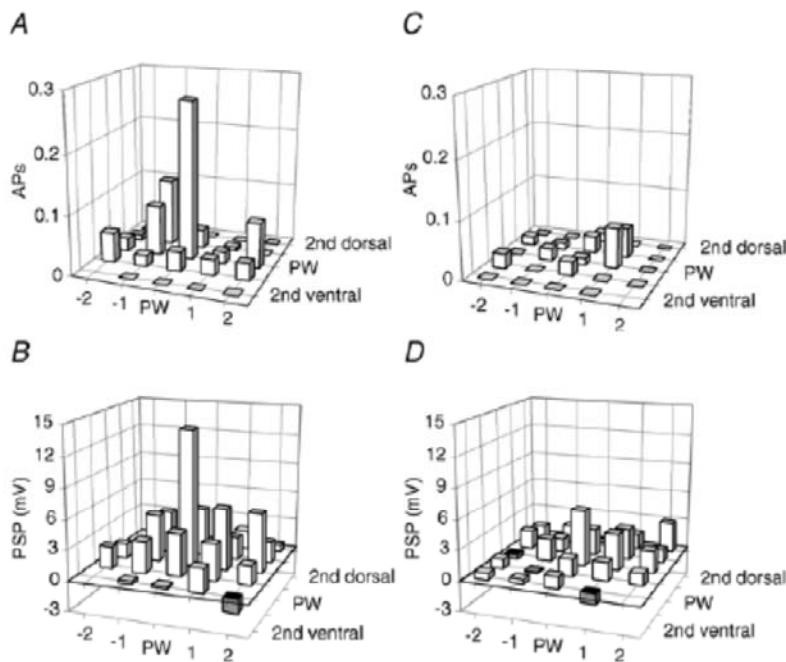
Chaque carte représente l 'activation corticale suite à la déflexion des vibrisses C1 à C4 (de gauche à droite)

Figure II.9: Les enregistrements intra-cellulaires mettent en évidence des champs récepteurs sous-liminaire multi-vibrissaux.



Champ récepteur sous-liminaire d'un neurone de la couche IV. A: réponse évoquée suite à la déflexion de trois vibrisses individuelle pour une neurone de la couche IV (648 mm). B: Champ récepteur de la même cellule. Chaque colonne verticale représente l'amplitude de dépolarisation initiale évoquée par la déflexion d'une vibrisse. Les réponses sont normalisées à l'amplitude de la réponse sous-liminaire évoquée par le stimulation de B1.

Tiré de Moore & Nelson, 1998.



Comparaison des champs récepteurs supra- et infra-limaires.

A, Moyenne des réponses (APs) des champs récepteurs supra-limaires de cellules (n=10) localisées dans un tonneau. L'ensemble des champs récepteurs sont alignés sur la réponse de la vibrisse principale (PW) déterminée par le champ récepteur sous-liminaire. B, moyenne des réponses des champs récepteurs sous-limaires des cellules localisées dans le tonneau.

C, Moyenne des réponses supra-limaires des champs récepteurs de cellules (n=5) localisées dans le septum. D, moyenne des réponses sous-limaires des champs récepteurs de cellules (n=5) localisées dans le septum. Même convention que A.

Tiré Brecht and Sakmann, 2002

couches supra-granulaires sont capables d'intégrer les interactions entre les colonnes (Petersen et al, 2003a ; Feldmeyer et al, 2006), ceci grâce à leur large champ récepteur. Finalement, les cellules pyramidales de la couche V présentent aussi de larges champs récepteurs ce qui démontre qu'elles seraient capables d'intégrer l'information provenant de vibrisses plus ou moins distantes de la vibrisse associée anatomiquement au barrel (Simons & Carvell, 1989 ; Moore & Nelson, 1998 ; Ghazanfar & Nicolelis, 1999).

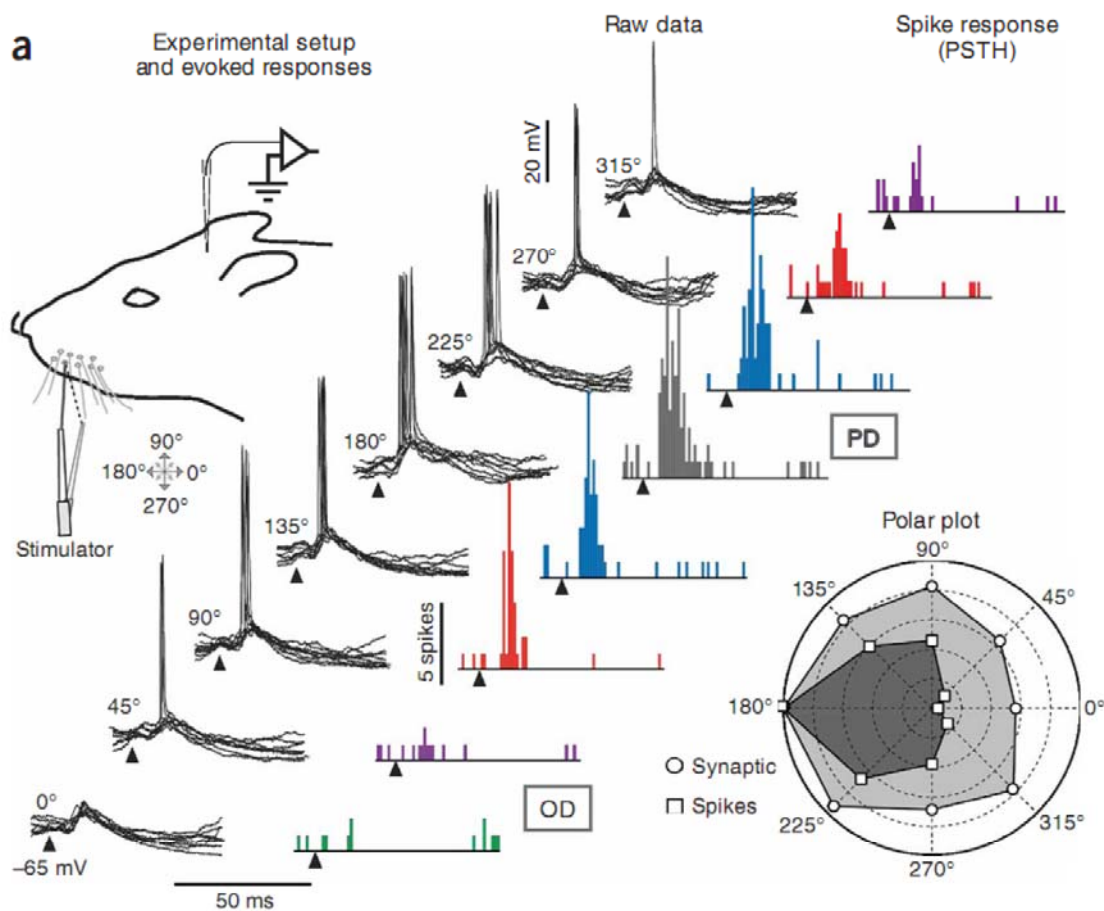
D'autres caractéristiques de la stimulation mécanique sont intégrées dans la notion de champ récepteur. Les cellules corticales sont sensibles à la fréquence de stimulation (Ahissar et al., 1997 ; Andermann et al., 2004 ; Moore, 2004) ou encore à la direction de stimulation de la vibrisse principale (Simons, 1978 ; Wilent & Contreras, 2005 ; Andermann & Moore, 2006 ; Puccini et al., 2006). Nous développerons cette dernière propriété dans le point suivant.

II.3.2.2 Sélectivité à la direction

Nous avons vu précédemment que les neurones trigéminaux et thalamiques sont sélectifs à la direction de stimulation ; les neurones corticaux le sont aussi (Simons, 1978 ; Wilent & Contreras, 2005 ; Andermann & Moore, 2006 ; Puccini et al., 2006 ; Jacob et al., 2008 ; Figure II.10). La sélectivité à la direction serait issue de l'organisation des afférences innervant le follicule. Le pourcentage de cellules fortement sélectives à la direction locale d'une vibrisse diminue du ganglion trigéminal (80%) au cortex (27% ; Bruno & Simons, 2002). Cette propriété fonctionnelle des neurones diminue donc entre la périphérie et le cortex. Nous pouvons alors supposer que la sélectivité à la direction de la vibrisse principale dans les neurones corticaux émerge en partie par la connectivité intrinsèque du réseau. En effet, des travaux ont montré que la sélectivité à la direction des neurones corticaux est dépendante en partie de l'inhibition sous-jacente. Un traitement des neurones corticaux à la bicuculline rend les cellules corticales sensibles à toute les directions de stimulation (Kyriazi et al., 1996b). Plus particulièrement, Wilent et Contreras ont montré que la sélectivité serait générée par un décalage temporel entre les entrées synaptiques excitatrices et inhibitrice dans la réponse pour la direction de déflexion préférée (Wilent & Contreras, 2005). Le groupe de Simons a mis en évidence au niveau des tonneaux, l'existence de mini-colonnes englobant des groupes de neurones sélectifs au même angle de déflexion. Néanmoins, ces micro-colonnes n'auraient pas d'organisation topographique particulière au sein d'un tonneau. Andermann et Moore (2006) suggèrent au contraire une organisation anatomique de la sélectivité à la

Figure II.10: Sélectivité à la direction de déflexion de la vibrisse principale.

Tiré de Wilent & Contreras, 2005



(A) La direction angulaire de déflexion de la vibrisse a été arbitrairement définie de telle sorte que la déflexion caudale correspond à 0° et la déflexion dorsale à 90° . La superposition des réponses (données brutes) sont indiqués pour chaque direction suite à la dépolarisation du Vm. Les pointes de flèches indiquent l'apparition du stimulus. Les réponses de décharge neuronale pour tous les essais et pour chaque direction ont été accumulés dans les PSTH. La réponse, exprimée en potentiel d'action par stimulus, et l'amplitude de la réponse synaptique (en mV, mesurée à partir de la ligne de base avant la stimulation) ont été normalisées à la réponse évoquée pour la direction préféré (PD) et sont présentés dans le graphe polaire.

direction liée à la somatotopie du cortex à tonneaux. Cette carte serait plus robuste dans les couches supra-granulaires que dans la couche IV. Ainsi Anderman & Moore suggèrent que l'ensemble des directions au sein d'une colonne corticale serait représenté autour d'un même point, le « pinwheel ». Ils ont proposé que cette carte de sélectivité soit localisée dans les couches II/III présentant principalement des neurones sensibles à la déflexion de la vibrisse principale. Ces cartes ont été mesurées par des enregistrements multi-électrodes chez des rats âgés de trois mois. Cependant, une étude de Kerr et al. (2007) n'a pas observé ces cartes de sélectivité chez les animaux jeunes âgés de moins d'un mois. Apparemment, cette controverse serait due à l'âge des animaux. En effet, un travail récent en imagerie deux photons a mesuré des cartes similaires chez des animaux de trois mois mais elles seraient absentes chez le rat jeune de trois semaines (Leger J-F., Kremer Y. & Bourdieu L., 2009, Society for Neuroscience abstract 174.13). Ces données suggèrent que les cartes de sélectivité à la direction émergeraient durant le développement post-natal.

En conclusion, les domaines corticaux associés à la stimulation d'une vibrisse sont plus larges que la simple colonne anatomique, et sont en recouvrement les uns par rapport aux autres. Contrairement à la carte anatomique qui est principalement décrite dans la couche IV, la carte fonctionnelle peut-être également définie dans les couches non-granulaires. La carte fonctionnelle n'est donc pas équivalente à la carte anatomique, et apparaît plus estompée que celle-ci. De plus, il a été émis l'hypothèse d'une carte fonctionnelle représentant la sélectivité à la direction dans les couches supra-granulaires du cortex à tonneaux. Il existerait donc dans le cortex à tonneaux un ensemble de cartes fonctionnelles chacune extrayant les propriétés de la stimulation (position, direction, fréquence, vitesse). Ces cartes fonctionnelles se superposent les unes sur les autres et sont étroitement interconnectées entre elles.

Lors du contact avec un objet, les vibrisses tendent à être défléchies dans des directions opposées notamment sur l'axe rostro-caudal correspondant à l'axe de mouvement des vibrisses lors du whisking. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ces différences de déflexions dans des directions opposées sont codées par le système vibrissal. La conservation de la topographie de la représentation des vibrisses de la périphérie au cortex et les propriétés fonctionnelles des neurones corticaux tend à montrer que ces différences sont intégrées au niveau cortical, où la connectivité intra-corticale et les champs récepteurs sont larges. Ainsi,

tout comme dans le système visuel, le cortex à tonneaux pourrait contenir des neurones ayant une fonction de détecteurs de contraste (Hubel & Wiesel, 1962). Cette fonction de détecteurs de contraste pourrait être implémentée pour une cellule donnée par une séparation de la structure spatio-temporelle des champs récepteurs obtenus pour deux directions opposées. Pour tester si les champs récepteurs montrent une séparation de leur structure spatiale, nous avons étudié, à l'aide de la matrice de stimulation, la modulation des champs récepteurs corticaux par la direction de stimulations et nous avons comparé la structure spatiale des champs récepteurs obtenus pour des stimulations rostro-caudales et caudo-rostrales. Les résultats de cette étude sont présentés à la fin de cette partie.

II.3.2.3 Résultat : modulation de la structure des champs récepteurs corticaux par la direction de déflexion.

Nous avons recueilli au laboratoire, au cours d'enregistrements extracellulaires avec la collaboration de Luc Estebanez et Vincent Jacob, les réponses de 163 cellules aux stimulations de 24 vibrisses, soit la quasi-totalité de l'espace sensoriel défini par les macro-vibrisses. Le lecteur peut se référer aux publications 2 et 3. Les stimulations ont été présentées alternativement dans un ordre aléatoire avec des intervalles de temps de 50 ms, selon un protocole de bruit blanc classiquement utilisé en vision (voir par exemple Bringuier et al., 1999). La réponse à chaque vibrisse pour des déflexions caudo-rostrales et rostro-caudales a pu être établie par corrélation directe. Ce protocole permet de reconstituer le champ récepteur linéaire des cellules enregistrées. Les champs récepteurs que nous avons obtenus sont pour la plupart conformes à la littérature : nous pouvions définir une vibrisse principale fonctionnelle et des vibrisses adjacentes disposées autour. Nous avons étudié la variation de la taille et le recouvrement des champs récepteurs rostro-caudal et caudo-rostral pour une même cellule. Nous avons observé que la majeure partie des neurones corticaux (67%) ont des champs récepteurs multi-vibrissaux non seulement dans les couches supra- et infra-granulaires mais aussi dans la couche IV. Nous avons mis en évidence que la structure spatiale des champs récepteurs est modulée par la direction de la déflexion des vibrisses. En effet, pour une cellule donnée, la taille en termes de nombre de vibrisses varie entre le champ récepteur rostro-caudal et caudo-rostral. Il apparaît que pour 21% des cas, ces champs récepteurs sont spatialement séparés. Il aurait donc une analogie avec les cellules simples dans le système visuel, pour lesquelles aussi des séparations des plages ON et OFF existent. Cependant, il est probable que

les schémas de connectivité de ces deux systèmes ne soient pas identiques et cette question mériterait une étude plus approfondie.

En conclusion, les différences fonctionnelles entre les champs récepteurs rostro-caudaux et caudo-rostraux illustrent que la structure spatiale des champs récepteurs dépend des propriétés de la stimulation, ce qui nous laisse supposer que les champs récepteurs corticaux sont dynamiques et puissent s'adapter aux statistiques des stimuli sur une échelle de temps extrêmement courte (Estebanez L., El Boustani S., Destexhe A. and Shulz D.E., 2010, Society for Neuroscience abstract). Si les vibrisses sont défléchies simultanément dans des directions opposées pour lesquelles la réponse évoquée individuelle de chaque vibrisse pour une cellule donnée, est optimale, il s'ensuivra une facilitation de la réponse neuronale. En conséquence, la dynamique et la séparation de la structure spatiale des champs récepteurs rostro-caudaux et caudo-rostraux sont particulièrement adaptées à la détection des contrastes, spécialisation qui est à rapprocher des cellules simples du cortex visuel.

II.3.3 Discussion complémentaire : l'origine des champs récepteurs corticaux

La définition du champ récepteur d'un neurone n'est pas triviale. En effet, différents facteurs peuvent influencer sur la taille des champs récepteurs. Tout d'abord l'état d'anesthésie et d'éveil de l'animal peut influencer leur structure. Ensuite, nous venons de mettre en évidence que la structure spatiale des champs récepteurs corticaux peut être modulée par les propriétés de la stimulation. Enfin, les méthodes d'analyse utilisées dans la caractérisation des champs récepteurs ont un impact sur la description de sa structure. Les méthodes quantitatives utilisées dans la littérature pour mesurer la réponse du neurone à une stimulation vibrissale sont basées principalement sur une analyse en « post-stimulus-histogram » (PSTH) permettant la détection de réponses faibles. L'application d'une telle analyse est importante dans le cortex à tonneaux à la vue du faible taux de décharge des cellules corticales (<1 p.a./stimulus, Armstrong-James et al., 1994). L'analyse des réponses significatives se base principalement sur le calcul de la moyenne et de la variance à partir de ces PSTHs. Cependant, la décharge d'un neurone est discrète et une analyse moyenne/variance ne s'adapte pas complètement à la détermination des réponses significatives (voir Publication 2 pour une analyse alternative).

D'après la littérature, l'origine de la structure des champs récepteurs serait expliqué par un rôle combiné des entrées thalamiques et de la connectivité intra-corticale (Brecht, 2007 ; Alloway, 2008 ; Wright & Fox, 2010). La structure du champ récepteur se compose de la vibrisse provoquant la réponse la plus forte définissant le centre du champ récepteur et des vibrisses adjacente constituant le pourtour du champ récepteur.

Les afférences thalamiques participent activement à l'élaboration des champs récepteurs corticaux. La structure des champs récepteurs notamment au niveau des couches IV et Va est fortement corrélée aux afférences thalamiques arrivant au niveau de ces couches. En effet, l'identité de la vibrisse principale définie fonctionnellement correspond au tonneau dans lequel la cellule est située dans plus de 80% des cas. Les champs récepteurs thalamiques sont eux-mêmes multi-vibrissaux (Armstrong-James, 1995), y compris lorsque le cortex est inactivé par application de muscimol, un agoniste GABAergique (Higley et Contreras, 2007a). Ils sont donc des candidats potentiels pour expliquer les champs récepteurs multi-vibrissaux du cortex. Les propositions d'afférences thalamo-corticales fortes (Gil et al., 1999) ou bien très synchronisées (Bruno et Sakmann, 2006) sont avancées afin de soutenir cette hypothèse. Classiquement, ces cellules en couche IV ont montré en majorité des champs mono-vibrissaux (Simons, 1978 ; Armstrong-James & Fox, 1987). De plus, le champ récepteur pour une cellule donnée semble moins affecté par la direction de stimulation dans la couche IV. L'ensemble de ces données indique que les afférences thalamiques sont responsables en grande partie de la structure des champs récepteurs en couche IV (Diamond et al., 1992). Au contraire les inputs thalamiques provenant du POm qui contient des champs récepteurs multi-vibrissaux contactent les neurones de la couche Va qui montrent eux aussi des champs récepteurs multi-vibrissaux. Nos données montrent que la latence de la vibrisse principale est significativement plus courte que celle des vibrisses adjacentes (Armstrong-James & Fox, 1987 ; Armstrong-James et al., 1992). Les valeurs de latence différant entre la vibrisse principale et les vibrisses adjacentes, le centre du champ récepteur serait déterminé par les inputs sous corticaux. Wright & Fox (2010) ont récemment mis en évidence que le centre du champ récepteur serait déterminé par les afférences thalamiques alors que le pourtour nécessite la connectivité intra-corticale. En effet, lors de l'inactivation corticale, les neurones de la couches V présentent des champs récepteurs mono-vibrissaux contrairement à la situation contrôle (cortex non inactivité) où les champs sont multi-vibrissaux. Ce résultat tend aussi à suggérer que l'intégration multi-vibrissale serait due à la connectivité intra-corticale. Nous traiterons cet aspect dans la troisième partie de ce manuscrit.

Plusieurs arguments sont en faveur du fait que le pourtour des champs récepteurs serait construit via la connectivité intra-corticale. Anatomiquement, il a été montré des connections horizontales entre les colonnes au niveau des couches supra- et infra- granulaires (Lübke et al., 2000 ; Feldmeyer et al., 2006 ; Brecht et al., 2003). Fonctionnellement, la latence de la vibrisse principale est plus courte que celle des vibrisses adjacentes. Ce résultat suggère que l'activation induite par la vibrisse principale est directe contrairement à celle des vibrisses adjacentes. Une lésion du tonneau voisin supprime la réponse pour des cellules de la couche IV à la vibrisse voisine correspondante (Fox et al., 2003). Des connections latérales entre tonneaux de la couche IV ont été décrites (Staiger et al., 2004) ainsi que des connections entre la couche II/III et Vb. En effet, les couches II/III et Vb montrent des champs récepteurs multi-vibrissaux très impactés par les paramètres de stimulation telle que la direction. Les champs récepteurs semblent, donc, moins centrés sur la vibrisse principale et ayant des formes diverses et variées.

En conclusion, la structure des champs récepteurs aurait pour origine une interaction complexe entre la connectivité thalamo-corticale et intra-corticale. De plus, les champs récepteurs multi-vibrissaux démontrent qu'une information sensorielle distribuée sur la majorité des macro-vibrisses converge vers chaque neurone cortical. Cette convergence est un substrat potentiel pour des interactions spatio-temporelles de l'information sensorielle. Un exemple est celui de la couche Va qui permet une intégration des informations provenant de la voie lemniscale et paralemniscale. Les propriétés spatio-temporelles complexes des neurones corticaux semblent refléter la nature dynamique du traitement sensoriel lié à la stratégie d'exploration utilisée par les rongeurs. Les propriétés fonctionnelles des neurones corticaux et la connectivité complexe du réseau cortical sont des substrats potentiels pour le codage des interactions spatio-temporelles complexes de l'information sensorielle.

PUBLICATION 2:

**THE STRUCTURE OF MULTI-WHISKER
RECEPTIVE FIELDS IN THE BARREL CORTEX
CHANGES IN A STIMULUS DEPENDANT
MANNER.**

The structure of multi-whisker receptive fields in the barrel cortex changes in a stimulus-dependent manner.

Julie Le Cam¹, Luc Estebanez¹, Vincent Jacob and Daniel E. Shulz*

Unité de Neurosciences, Information et Complexité, Centre National de la Recherche Scientifique, 91198 Gif sur Yvette, France.

¹ Contributed equally to this work.

Running Head: Stimulus-dependent sensory integration in the barrel cortex

Number of pages: 29

Number of Figures: 6 + 2 supplementary figures

*Correspondence should be addressed to DES (shulz@unic.cnrs-gif.fr)

ABSTRACT

The tactile sensations mediated by the whisker system allow rodents to efficiently detect and discriminate objects. These capabilities rely strongly on the temporal and spatial structure of whisker deflections. Subthreshold but also spiking receptive fields in the barrel cortex encompass a large number of vibrissae and it seems likely that the properties of the multiwhisker receptive fields reflect the multiple-whisker interactions encountered in the every day life of the animal. The aim of this study was to examine how the properties of whisker deflections affect the structure of cortical receptive fields. Using a newly developed 24-whisker stimulation matrix we applied randomized whisker deflections (sparse noise) and forward correlation analysis to characterize spatio-temporal receptive fields and to examine their dependence on stimulus direction. We observed that the functionally determined identity of the principal whisker differed according to the direction of the whisker deflection. Such direction-dependent receptive field organisation was observed in every cortical layer. Thus, for a given neuron, maximal responses to opposite directions of whisker deflections could be spatially separated. Consequently, the identity of the principal whisker as well as the spatial structure of the receptive field depended on the parameters of the sensory input.

INTRODUCTION

Layer IV of the primary somatosensory cortex (S1) contains discrete cyto-architectonic modules called "barrels" (Woolsey and van der Loos, 1970, Killackey, 1973) which have a one-to-one correspondence with mystacial vibrissae on the snout of the animal (Simons, 1985). Each cortical barrel represents a single whisker and neurons above and below the barrel respond preferentially to the corresponding principal whisker (PW), and less to adjacent whiskers (AW) (Simons 1978, Armstrong-James and Fox, 1987). However, S1 neurons integrate information arising from different vibrissae and cells in agranular layers respond to a few, and sometimes to many, surrounding whiskers (see e.g. Jacob et al., 2008). Whole-cell and intracellular recordings of synaptic responses to individual whisker deflections showed that the convergence of information onto single neurons of layers II to V of the barrel cortex was extensive, spanning several vibrissae from the center of the receptive field (Brecht and Sakmann, 2002; Brecht et al., 2003; Manns et al., 2004; Moore and Nelson, 1998; Zhu and Connors, 1999; V. Jacob, I. Erchova, and D.E. Shulz, 2004, Society for Neuroscience, abstract). Consequently, context-dependent modulations of responses might have profound effects on neuronal receptive fields (Jacob et al., 2008). Here we propose that several functional properties of the multiple-whisker receptive fields are stimulus-dependent, particularly for stimuli in the caudo-rostral axis.

The caudo-rostral axis is important for the whisker to barrel system, behaviorally, anatomically and functionally. Whiskers on the mystacial pad are arranged in a precise geometrical pattern of caudo-rostral rows and dorso-ventral arcs. During exploratory behaviors, rats move their vibrissae rostrally, creating a functional asymmetry between rows and arcs. Anatomically, studies have revealed a bias toward within-row connectivity in the intracortical circuitry (Bernardo et al. 1990a,b; Hoeflinger et al. 1995; Kim and Ebner 1999). Additionally, cortical activity patterns induced by single-whisker deflections are elongated

along rows (Armstrong- James and Fox 1987; Simons 1978, Kleinfeld and Delaney 1996) and suppressive two-whisker interactions are more prominent when the stimulated whiskers belong to the same row than to the same arc (Ego-Stengel et al., 2005). Consequently, we have tested here if properties of multi-whisker receptive fields change when activating the system with deflections in different directions of movement.

In the visual cortex, simple changes in the stimulus, like the contrast polarity (ON or OFF light transitions), allows defining contiguous but spatially segregated subfields in a subset of neurons called Simple cells (Hubel and Wiesel, 1962). In the same way, here we have tested in the barrel cortex if a simple change in the direction of whisker deflection (caudo-rostral vs rostro-caudal) can unmask changes in several receptive field parameters. Using a new stimulator composed of 24 independent piezoelectric actuators (Jacob et al., 2010) adapted to the five rows and five caudal arcs of the rat whisker pad, we have characterized cortical receptive fields using whisker deflections caudally and rostrally from resting position. In most cortical regular spiking neurons we have observed a reorganization of the spatial structure of the receptive field, a shift in the center of the receptive field, differences in the latency of responses to PW and AWs, and yet changes in receptive field size when moving from one direction of deflection to the other.

MATERIAL AND METHODS

Experiments were performed in conformity with French (JO 87-848) and European legislation (86/609/CEE) on animal experimentation.

Animal preparation. Male Wistar rats ($n = 29$, weight = 306 ± 23 g, mean \pm SD) were anesthetized with urethane (1.5 g/kg, i.p.). Atropine methyl nitrate (0.3 mg/kg, i.m.) was injected to reduce secretions in the respiratory path. Supplementary doses of urethane (0.15

g/kg, i.p.) were administrated when necessary throughout the experiment in order to maintain an adequate level of anesthesia, as indicated by the absence of eye blink reflex, the lack of response to hind paw pinch, and the absence of spontaneous vibrissae movements. ECG and EEG monitoring was performed throughout the experiment. Body temperature was maintained at 37°C by a regulated heating pad. The animal was placed in a stereotaxic frame and the skull was cemented to a metal bar fixed rigidly to the frame. The snout was held by a modified head holder (Haidarliu et al., 1996) allowing free access to the right vibrissae. The left postero-medial barrel subfield (P0-4, L4-8 from Bregma, Chapin and Lin, 1984) was exposed. Once the electrode had been inserted into the cortex, the craniotomy was covered with a silicon elastomer (Kwik-Cast, WPI).

Electrophysiological recordings. Neural activity was recorded using a custom developed program (Elphy, G. Sadoc, CNRS-UNIC, www.unic.cnrs-gif.fr/software.html) extracellularly with tungsten electrodes (FHC, 2-10 MOhm at 1 KHz) lowered perpendicularly into cortical columns. Signals were amplified (gain 5000) and filtered for spike activity (0.3 to 3 kHz). For each recording site, up to two single units were isolated using a template-matching spike sorter (MSD, Alpha-Omega, Israel) and a multiunit signal was recorded simultaneously. Consecutive recordings were performed at least 100 μm away from each other, to avoid recording the same unit twice.

Whiskers stimulation. A recently developed whisker stimulation matrix based on piezo-electric benders (Jacob et al., 2010) was used to deflect independently the 24 most caudal whiskers of the right whisker pad. Whiskers were trimmed to 10 mm length, and were inserted 3 mm into small plastic tubes of calibrated diameter glued on each bender. Benders were driven with RC-filtered ($\tau = 2$ ms) voltage pulses (10 ms forward, 10 ms plateau, 10 ms backward motion, 20 ms rest), producing resonance-free deflections of 114 μm at 7 mm from the follicle (93 deg/s initial velocity). One hundred and twenty random sequences of

rostro-caudal and caudo-rostral deflections of the 24 whiskers were applied. Each sequence included also a 50 ms blank with no whisker deflection. Simultaneous recording of the spiking activity allowed the reconstruction of the linear receptive field of the recorded neuron using forward correlation techniques. Briefly, a peri-stimulus time histogram (-50, 150ms around stimulation time) was reconstructed for both rostro-caudal and caudo-rostral deflections in each of the 24 stimulated whiskers.

Data analysis. All the off line data analyses were performed using the Python language (www.python.org) and its associated scipy and matplotlib scientific toolkits. 3D Weighted Linear regression and circular statistics were implemented using R and rpy, a Python/R interface (<http://www.rpy.sourceforge.net>).

RSU/FSU classification. Based on the bimodal distribution of spikes durations, neurons were classified as fast spiking units (FSU) or regular spiking units (RSU). In accordance with previous studies (Bruno and Simons, 2002), 75% of the cells (n = 173) were classified as RSU and 25% (n= 39) were classified as FSU. Because of the small number of FSUs, the analysis presented here was focused only on RSUs.

Determination of receptive field size. As often reported for the barrel cortex (Armstrong-James et al., 1994), we frequently observed in our recordings a low baseline firing rate. 43% of the cells fired less than 1 spike/s. Classical methods for the detection of significant responses in PSTHs rely on the assumption that PSTHs are continuous processes that can be modeled through their mean and variance. However, this hypothesis may lead to erroneous results when the firing rate of the cells is, as often in the barrel cortex, too low. This is why we used a more adapted response detection algorithm in order to correctly detect significant responses in low firing rate conditions. This method was built around the surprise analysis (Palm, 1981; Legendy and Salcman, 1985) that takes into account the discrete nature of the spiking activity by modeling it as a Poisson process. Detected significant responses were in

good agreement with visual inspection of the PSTH, both for cells with low or with high firing baseline levels. A baseline firing rate was calculated by measuring the average firing rate count in the 150 ms starting at the beginning of the "blank" interval. The surprise (S) - a measure of the unlikeliness of the occurrence of a given firing rate, given the baseline firing rate - was then measured on the peri-stimulus time histogram (PSTH) obtained for each whisker (Supplementary Figure 1, Palm, 1981; Legendy and Salcman, 1985). This measure takes into account firing rates both below and above the baseline firing rate by combining the Poisson cumulative density function (CDF) and the Poisson survival function (SF), two functions parameterized by the baseline firing rate:

$$S = -\log_{10}(\min(\text{CDF}_{\text{baseline}}(\text{current_rate}), \text{SF}_{\text{baseline}}(\text{current_rate})))$$

In order to take into account the response dynamics of different neurons, the surprise was estimated on integration windows spanning from 1 ms up to 20 ms, with 1 ms steps. We then determined for each of the 20 bins a surprise threshold above which the response to a given whisker stimulation was considered as significant (Supplementary Figure 1). This surprise threshold was chosen such that the count of false positives detections during the blank would be below 1% of the count during actual whisker deflections. This ratio was computed on the cumulated activity for all whiskers and for all cells by detecting threshold crossings on a 150 ms time window starting at stimulation time. For a given neuron, we defined a whisker as triggering a significant response when the activity in the corresponding PSTH crossed the S threshold on at least one of the twenty different binning levels.

Response latencies. In order to measure the latency of detected responses, we used a similar algorithm as for significant response detection. The main difference being that the significance threshold was set at 50%, corresponding to a slight departure from the base firing rate of the cell. The latency time for a given binning was defined as the end time of the first

50% significant bin. The shortest of all these latency measurements was regarded as the latency. Finally, to avoid counting false positive times as actual latencies, we made sure that every latency computed with the 50% threshold matched, with 5ms precision, the latency obtained with a 25% threshold. Otherwise, the 25% threshold latency was preferred.

Histology. At the end of the experiments, three small electrolytic lesions (30 to 50 pulses of 200 ms duration and 10 μ A amplitude delivered at 0.3 Hz) were made at known depths, 500 μ m apart. The animal was given a lethal dose of pentobarbital (Dolethal) and perfused transcardially with phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4) followed by a fixative solution (4% paraformaldehyde in 0.1M phosphate buffer, pH 7.4). Coronal sections (80 μ m width) were cut through the left PMBSF and stained with cresyl violet (n=10) or with cytochrome oxidase (n=19) to visualize cortical layers. The denser staining of L4 combined with the relatively chromogen-free appearance of layers II/III and Va provided a very clear demarcation of the borders between layers II/III and IV, and layers IV and Va. From histological examination these borders occurred at a mean depth of 480 μ m and 940 μ m, respectively. The border between layers Va and Vb was marked by a gradual increase in cytochrome *c* stain, cell density and the appearance of larger cell bodies. The transition from layers Va to Vb occurred on average at 1300 μ m.

Electrode tracking and lateral position of recorded cells. Coronal sections were done to unambiguously determine the recording layer. As a consequence, the barrel identity from which the neurons were recorded could not be directly visualized. To recover this missing information, a functional positioning method was devised. This method relies on the fact that multiunit receptive fields were obtained simultaneously with each cell recording along the electrode track. In a 3D space, each of these multiunit receptive fields was used to provide a weighted contribution for a 24 barrels 2D grid set at the corresponding vertical position as read on the motorized microelectrode driver (Luigs & Neumann). Rows and arcs in the 2D

grid were considered as lines and columns in a 5 X 5 check board. The weights used for this computation were obtained for a given whisker by taking the maximum of the corresponding surprise value over time (from 0 to 150 ms after stimulation onset) and binning range (2 - 20 ms) (summing rostro-caudal and caudo-rostral responses). The weights were then normalized between recordings. To estimate the path of the electrode a Weighted Least Square Regression was computed on the 3D distribution of weights. The position of each cell recording within the 24 barrels 2D space was finally inferred from the estimated "multiunit" electrode position.

This method was validated by a specific histological control performed on four animals. We recorded multi-unit activity at 10 different depths every 100 μm along the electrode track. Animals were then perfused and the somatosensory cortex was flattened between two microslides. Tangential sections (100 μm) were stained with cytochrome oxidase to visualize the layer IV barrels and septa ([Land and Simons (1985)]). Barrel cortices were reconstructed using NeuroLucida (MBF Bioscience, Vermont) and the functional electrode track defined by the method described above was matched with the histologically reconstructed track (Supplementary Figure 2). On all four animals and on all recordings, the computed and the histologically defined barrel columns were the same.

To avoid any misclassification of layer IV cells between barrel and septum, we considered only those recordings for which the electrolytic lesion was fully within the limits of the cytochrome rich barrels. All cases where the electrolytic lesion was in the border between barrel and septa were discarded from further analysis.

The whisker corresponding to the barrel where the recording was performed was called principal whisker (PW).

Receptive Field properties.

Center of Mass: The maximum-surprise map was computed. This grid of values obtained for a given direction of stimulation was used as the set of weights for the computation of the weighted center of the receptive field. This measurement was performed in the rows/arcs coordinates, with the distance between two adjacent barrels/whiskers in a same row or arc defined as the distance unit.

Eccentricity: An eccentricity vector was obtained by linking the center of mass of the receptive field to the PW defined by the functionally reconstructed position of the recording electrode.

RESULTS

Using a 24 whisker stimulator, we applied deflections in rostro-caudal and caudo-rostral directions during extracellular recordings of well-isolated regular spiking units (RSU, $n = 163$) from the different layers of C2 and Straddler barrel columns. To characterize the receptive fields of these RSU cells, we used forward correlation techniques and delineated the receptive field corresponding to both directions of stimulation (see Material and Methods and Figure 1A). Among the 163 single units recorded, 16 % did not respond at all to the sparse noise whisker stimulation (Layer II/III: 32%, Layer IV: 3% layer Va: 5% and layer Vb: 15%). Of the remaining 137 single units that showed significant responses to whisker deflections, 67% responded significantly to the deflection of 2 to 16 adjacent whiskers (see an example in Figure 1B). The distribution of the number of whiskers for which a significant response was elicited per neuron was not different for rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields (Fig. 1C, t-test, $p > 0.09$). A quantitative examination of the receptive fields obtained with rostro-caudal and caudo-rostral whisker deflections showed that several functional properties of the receptive fields were clearly affected by the direction of whisker deflection. The receptive field size, that is the number of whiskers eliciting a significant response, the latencies of

responses to both directions, and finally the spatial structure itself were all modulated by the direction of whisker deflection in the horizontal axis. Moreover, the well established link between functional representation of the center of the receptive fields and the anatomical identity of the barrel cortex column from which the recordings were made is also influenced by the direction of whisker deflection.

The receptive field size is modulated by the direction of whisker deflection.

Receptive field size was measured by counting the number of whiskers eliciting a statistically significant response. Receptive fields were quantified for 163 RSU cells across all cortical layers. As reported previously (Simons 1978, Armstrong-James and Fox, 1987, Ghazanfar and Nicolelis, 1999) many S1 cortical neurons had multiwhisker receptive fields under our recording conditions. Here we quantified if the receptive field size is affected by the direction of whisker deflection on the horizontal plane by determining and statistically comparing receptive fields established with rostral-caudal and caudo-rostral deflections. Other directions of whisker movement could not be examined because of the limitations imposed by the stimulation device (see Jacob et al., 2010 for more details on the stimulation matrix). Figure 2A shows three typical examples of layer IV and layer Va cells where the number of whiskers eliciting significant responses varied as a function of the direction of whisker movement. For example, cell one exhibited a rostral-caudal receptive field of four whiskers whereas the caudo-rostral receptive field of the same neuron showed only two whiskers eliciting significant responses. In some instances, the receptive fields were only partially in correspondence (see cell 3 in Fig. 2A) and the functional PW was not necessarily the same for the two receptive fields of the same neuron. Cell 2 in Fig. 3A is an example of such a case (see also Fig. 1B).

To study this difference at the population level, we plotted the distributions of the number of whiskers eliciting a significant response for rostro-caudal and caudo-rostral deflections for every cortical layer. We used 2D matrices to compare them (Fig. 3B). Deviations from the diagonal indicate differences in the number of whiskers constituting the rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields. A majority of responsive neurons (93 out of 137) displayed a difference in size between rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields. This was the case for 63% (n = 24/38) of layer II/III cells, 63% (n = 22/35) of layer IV, 61% (n = 23/36) of layer Va and 85% (n = 24/28) of layer Vb. The distribution of the size of rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields were not significantly different (see Fig. 1C; paired t-test, $p > 0.09$).

Receptive field displacement as a function of the direction of whisker deflection

Neurons encountered in a given electrode penetration are maximally activated by the same vibrissa, the PW of the penetration. Other AWs could also activate neurons but the strength of the response is usually less than that of the PW (Simons 1985). This is indeed what we have observed here using one direction of whisker deflection. However, we have observed striking differences between receptive fields of a given neuron determined with rostro-caudal and caudo-rostral deflections. These differences included, as we have already seen, the number and identity of the whiskers eliciting a significant response, but also the displacement of the receptive field center of mass. We determined the position of the centers of mass of rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields and calculated the distance between them (see Fig. 3A and Methods). A value equal to one meant that the centers of mass in the two receptive fields were separated by one whisker. The displacement was calculated only for cells showing at least one whisker eliciting significant responses in each receptive field (n=106). Figure 3A shows an example with a displacement of the center of mass of 1.13 whiskers. This is because the rostro-caudal receptive field includes only whisker C1, whereas the caudo-rostral

receptive field includes whiskers C2 and C3 introducing an elongation of the receptive field away from C1. Several more examples of rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields for neurons recorded in the different cortical layers are presented in Figure 3B. This figure illustrates on one hand the diversity of multiwhisker cortical receptive fields and on the other hand several examples of shifts of the PW between rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields (see cells 1, 2, 5, 9, 10, 11, 13 and 14 in Fig. 3B). For the other examples presented in Fig. 3B the functional PW is conserved for both directions of deflection although neurons exhibit significant changes in the receptive field structure and span (see for ex. cells 5, 8 and 13). We never observed though, discontinuous receptive fields with ectopic whiskers.

The distribution of the displacements of the centre of mass across the population of recorded neurons is shown in Figure 4 for the different cortical layers. We observed that 26% (n=27) of layer II/III cells, 7% (n=27) of layer IV, 32% (n=27) of layer Va cells and 18% (n=25) of layer Vb cells exhibited a displacement of the centre of mass of more than one whisker. The mean displacement was 0.61 ± 0.74 in layer II/III; 0.37 ± 0.39 in layer IV; 0.68 ± 0.63 in layer Va and 0.61 ± 0.49 in layer Vb. As expected, the displacement was significantly smaller in layer IV compared to layer V (Va and Vb merged versus IV, Mann Whitney test, $p < 0.05$). These results showed that the structure of rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields could be spatially separated. The spatial separation between responses to opposite directions of whisker deflections is reminiscent of the structure of Simple cell receptive fields in the primary visual cortex (DeAngelis, 1995; see Discussion). These results indicate that the receptive field can shift as a function of the direction of whisker deflection. In addition, the displacement occurring in layer V was significantly (Rayleigh Test $p < 0.03$) biased towards the horizontal direction, with a circular mean displacement angle of 3.8° . This bias was not present in the other layers.

The direction dependent changes in the receptive field structure observed here could be explained by an "iceberg" effect where a given direction could activate a global inhibitory input that would reduce responses globally to a point where no significant response will be detected. If this were the case, the caudo-rostral and rostral-caudal receptive fields should always be sub-ensembles of each other. However, we have observed many instances where the receptive fields of a given neuron were very dissimilar, like the cases 13 and 14 in Fig. 3B, ruling out this possibility.

The latency of responses to the PW and AWs changes in rostral-caudal and caudo-rostral receptive fields.

Cortical neurons show selective responses to the angular direction in which whiskers are deflected (Simons and Carvell, 1989, Wilent and Contreras, 2005). That is, the number of spikes elicited differs for each angle of deflection. The angle of whisker movement might be represented also in the cortex by the temporal properties of responses, such as the minimal response latency. Here we have determined and compared the response latency for two directions of whisker deflection for the PW and AWs. In this analysis, for cells with multiple AWs, only the AW eliciting the strongest response was considered. Latencies were calculated in a time window corresponding to the response of the cells to the first ramp of the stimulus (from 0 to 35 ms). Two examples of responses to opposite directions of deflections of the PW are presented in Fig. 5A. In both cases the shortest response latencies were clearly different with a gap of several milliseconds. For both PW and AW, large latency differences, up to 12 milliseconds were often observed (Fig. 5B, C). However, differences in latency were highly variable both for PW and AW, and no systematic bias towards one direction was observed.

The relationship between response latencies for PW and AWs pairs for caudal and rostral directions of deflection is depicted in Fig. 5D. PW latencies were significantly shorter than

AWs latencies in layer IV (Mann-Whitney $p < 0.001$) and layer Va (Mann-Whitney $p < 0.002$). In contrast, the difference in latency of response between principal and adjacent whiskers was neither significant in layer II/III nor in layer Vb. The noticeable difference in latency values for the PW against the AW in both directions correlates more consistently with the identity of the whisker than with the directions of deflections, even if there is a significant temporal shift in responses for rostro-caudal and caudo-rostral angles that might be used by the system to represent the direction of whisker movement (but see Kida et al., 2005).

The link between the receptive field center and the anatomically identity of the barrel from which activity is recorded is influenced by the direction of whisker deflection.

S1 cortex is organized with such a strict anatomical topography (Woolsey and van der Loos, 1970, Simons, 1978, McCasland and Woolsey, 1988) that the center of a receptive field provides a reasonably precise estimate of the location of an electrode within S1 cortex. This observation is often considered as sufficient to conclude that a given cell is located within the barrel column that matches the functionally defined central or principal whisker. By comparing the responses to the PW deflection in one direction and the other we have observed that the center of the receptive field defined functionally is not such a good estimate of the anatomical location of the recording site since it changes with the direction of whisker deflection. To study the link between the center of the receptive field and the anatomical identity of the recording site according to the direction of deflection of the whiskers, we localized the barrel column in which the cells had been recorded in each experiment (see Material and methods). This gave us an anatomical definition of the principal whisker. Cells did not systematically show a significant response to the stimulation of the anatomically defined PW. Two examples are presented in Fig. 6A. In the example presented in Fig. 6A1, a neuron recorded in layer IV of barrel C2 showed the strongest response for whisker C3 in the

caudo-rostral direction and for whisker C2 in the opposite direction. Similarly, in the example shown in Fig. 6A2 of a neuron recorded in layer Va of the Alpha cortical column, the whisker eliciting the strongest response was indeed Alpha in the rostro-caudal receptive field, but A1 in the caudo-rostral receptive field. These examples illustrate that the PW defined functionally was shifted according to the angle of whisker deflection. We quantified this shift across the population of cells ($n = 132$) in the different cortical layers by calculating the proportion of cells for which a deflection of the anatomical PW elicited a significant response in one of the directions of whisker deflection but not in the other. We observed that 23% of layer II/III ($n = 8/35$), 20% of layer IV ($n = 7/35$), 26% of layer Va ($n = 9/34$) and 18% of layer Vb ($n = 7/28$) neurons did not respond to deflections of the PW in one of the two directions (Fig. 6B). Since we only explored the rostro-caudal axis of deflection and no other angles to which the neuron might respond best, the number of instances in which the PW did not elicit a significant response might be overestimated. However, our results show that in certain subset of cortical neurons the functional definition of the PW is stimulus-dependent.

DISCUSSION

Receptive fields of barrel cortex neurons were spatially characterized for two opposite directions of whisker deflection in the horizontal axis (rostro-caudal and caudo-rostral) using white noise and forward correlation analysis. In agreement with previous studies (Simons, 1978; Armstrong-James & Fox, 1987; de Kock et al., 2007; Ghazanfar & Nicolelis, 1999; Jacob et al., 2008), the majority of cortical neurons (67%) across the different cortical layers, including layer IV, exhibited multi-whisker suprathreshold receptive fields. The size and position of the group of whiskers on the snout eliciting significant spiking responses were strongly modulated by the direction of whisker movement. In many instances (23%), this modulation resulted in a clear spatial separation of rostro-caudal and caudo-rostral receptive

fields. In those cases, we observed a mismatch between the anatomically and the functionally defined PW for one of the directions of movement. The spatial separation of rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields could be, like for Simple cells in the visual cortex, the basis for the detection of spatial contrasts and oriented edges.

White noise analysis and receptive field mapping

In the visual system, a variety of methods have been used to map visual receptive fields quantitatively, from the plot of receptive fields by hand used by Hubel and Wiesel as early as in 1962, to line-weighting functions (Field and Tolhurst, 1986) and response plane techniques (Palmer and Davis 1981). More recently, sophisticated RF mapping approaches have been developed based on the use of white noise analysis (i.e. randomized spatio-temporal stimuli). In this approach, a rapid succession of impulse stimuli (spots of light for the visual system or short whisker deflections here) are presented randomly and the spiking activity that results from the stimulation is correlated to the stimulus sequence. This analysis leads to the definition of the transfer function of the recorded neuron and has the advantage of being very efficient in terms of the experimental time needed to construct the receptive field, since the stimuli are presented discontinuously at frequencies usually higher than 20 Hz (see review in DeAngelis et al., 1995 of an application of this analysis to the visual system). In principle, this analysis can provide a full characterization of input-output functions of linear and non-linear systems (Marmarelis and Marmarelis, 1978).

We applied this approach to the whisker/barrel system by using sparse noise stimulation (i.e. consecutive deflection of every whisker in a random order) in two opposite directions of whisker movements using a 24 whisker stimulator (Jacob et al., 2010) centered on whisker C2. We established spatio-temporal receptive fields of well-isolated single neurons at different depths of C2 and Straddler barrels and their corresponding cortical columns. Since

we integrated the spiking activity over a time window of several tens of milliseconds after the stimulation, we only considered here the 2D-spatial projection of the spatio-temporal receptive field. In agreement with previous studies (Simons, 1978; Armstrong-Jame and Fox, 1987; Ghazanfar and Nicolelis, 1999; de Kock et al., 2007), we found that most receptive fields were composed of multiple whiskers (up to 16). The main finding however resulting from this analysis is that several properties of the receptive field, like the size, the response latency and the center of mass, are stimulus-dependent, that is they varied as a function of the direction of whisker deflection.

The receptive field center is modulated by the direction of whisker deflection.

The classical anatomical description of the barrel cortex corresponds to a one to one mapping of facial whiskers into layer IV barrels (Woosley and van der Loos, 1970). This anatomical observation is reinforced by functional studies showing that the majority of cortical neurons in layer IV exhibit mono-whisker receptive fields (Simons, 1978; Armstrong-James & Fox, 1987). Thus, the canonical view of the system proposes that layer IV form with the other supra- and infra-granular layers of the cortical column an independent functional unit devoted to the integration of local information arising from the principal whisker. Indeed, receptive fields in any particular barrel are dominated by responses to a single whisker and a barrel receives the fastest input from one whisker (Simons, 1985; Armstrong-James & Fox, 1987).

The inverse relationship that is the fact that neurons in a barrel column are more sensitive to the corresponding principal whisker has been often used as an indication of the anatomical identity of the recording site (see e. g. Kida et al., 2004). At odd with this assertion, we have found that the principal whisker, corresponding to the anatomical barrel column where the cell was recorded from, did not necessarily elicit a significant response. Ours results are in agreement with Wright & Fox (2009), who showed that the whisker eliciting the strongest

response may often differ from the anatomically defined principal whisker, mainly in layer V. Similar observations were made by Armstrong-James and Fox (1987) showing by histological analysis that the principal vibrissa was not synonymous with the appropriate vibrissae in 14% of occasions. It has to be taken into account that all of the recordings included in our study correspond to barrel column locations and not to septa where strong influences of several surrounding whiskers are expected.

Modulation of the spatial structure of cortical receptive fields.

Hubel and Wiesel in a pioneering series of experiments in area 17 of the cat visual cortex classified receptive fields into two major categories, namely Simple and Complex. One of the four criteria used to define the receptive field type was the topographic organization of responses to the presentation (ON) and extinction (OFF) of an optimally oriented slit of light (Hubel and Wiesel, 1962). In the barrel cortex, we observed receptive fields with a spatial structure resembling that of V1 Simple cells. When comparing the rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields, we observed a change in the position of the center of mass (see cells 1 and 2 in Fig. 4) such that contiguous parts of the receptive field (i.e. adjacent whiskers) responded best to opposite directions of deflection.

Quantitative assessment of the degree of spatial overlap of the ON- and OFF-fields in area 17 showed a bimodal distribution (Heggelund, 1986). Less than 50% overlap is found in Simple receptive fields, whereas a very high degree of overlap (70%) is observed for Complex receptive fields. This classification led to the functional identification of two populations of visual cortical receptive fields differing not only in the spatial segregation of ON- and OFF-responses, but also in their excitability, the selectivity of their visual properties (e.g. orientation and velocity tuning), and their location in the cortical layers. We did not observe a bimodal distribution when calculating the distance between the center of mass of rostro-

caudal and caudo-rostral receptive fields (data not shown) and we often observed a spatial separation of receptive fields in supra- and infra-granular layers, whereas layer IV receptive fields appeared more resistant to changes in the direction of whisker deflection. This observation is however at odd with the fact that layer IV of the visual cortex contains a majority of Simple cells and points to the limits of the comparison between V1 and S1 and to the need of further investigations to substantiate the analogy between V1 Simple and S1 segregated receptive fields. Nonetheless, these spatial properties of receptive fields in the barrel cortex could serve, like in the visual cortex, to detect spatial contrasts between stimulations arising in different whiskers and consequently, the detection of object edges.

Difference in direction selectivity for PW and AWs.

Barrel cortex cells exhibit direction selectivity in response to PW stimulation (Simons, 1978; Simons and Carvell, 1989; Bruno and Simons, 2002; Wilent & Contreras, 2005; Pucini et al., 2006). The direction preference of response to AWs and simultaneous multiple AWs stimulations was shown to be consistent with that to the PW stimulation (Kida et al., 2005). We observed however that the direction selectivity to stimulation of AWs was often different from the direction selectivity of the PW. Since the cortical direction selectivity in response to PW stimulation most probably derives from converging thalamic inputs (Minnery and Simons, 2003) and that of AWs from intracortical connections (Armstrong-James and Callahan, 1991; Goldreich et al., 1999; Fox et al., 2003), the processing of information by the two sources do not seem to operate in a direction-selective manner.

In conclusion, our results showed that although the whisker-barrel system is somatotopically arranged in functional vertical modules (Woolsey and van der Loos, 1970) receiving inputs from the somatotopically corresponding whisker (Welker, 1976), the functionally defined

receptive field is stimulus-dependent. Thus, properties and structure of S1 receptive fields are not intrinsic properties of cortical neurons but can differ in a significant way with different patterns of stimulation.

Acknowledgements

We thank G. Hucher for helping with the histology and V. Ego-Stengel for helpful advice.

Funding

Supported by CNRS, Agence National de la Recherche (NATACS and TRANSTACT) and EC contract FP6-015879 (FACETS).

References

- Armstrong-James, M., & Callahan, C. A. (1991). Thalamo-cortical processing of vibrissal information in the rat. II. spatiotemporal convergence in the thalamic ventroposterior medial nucleus (VPM) and its relevance to generation of receptive fields of S1 cortical "barrel" neurones. *J Comp Neurol*, 303(2), 211-24.
- Armstrong-James, M., & Fox, K. (1987). Spatiotemporal convergence and divergence in the rat S1 "barrel" cortex. *J Comp Neurol*, 263(2), 265-81.
- Armstrong-James, M., Diamond, M. E., & Ebner, F. F. (1994). An innocuous bias in whisker use in adult rats modifies receptive fields of barrel cortex neurons. *J Neurosci*, 14(11 Pt 2), 6978-91.
- Bernardo, K. L., McCasland, J. S., & Woolsey, T. A. (1990). Local axonal trajectories in mouse barrel cortex. *Exp Brain Res*, 82(2), 247-253.
- Bernardo, K. L., McCasland, J. S., Woolsey, T. A., & Strominger, R. N. (1990). Local intra- and interlaminar connections in mouse barrel cortex. *J Comp Neurol*, 291(2), 231-255.

- Brecht, M., & Sakmann, B. (2002). Dynamic representation of whisker deflection by synaptic potentials in spiny stellate and pyramidal cells in the barrels and septa of layer 4 rat somatosensory cortex. *J Physiol*, 543(Pt 1), 49-70.
- Brecht, M., Roth, A., & Sakmann, B. (2003). Dynamic receptive fields of reconstructed pyramidal cells in layers 3 and 2 of rat somatosensory barrel cortex. *J Physiol*, 553(Pt 1), 243-265.
- Chapin, J. K., & Lin, C. S. (1984). Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. *J Comp Neurol*, 229(2), 199-213.
- DeAngelis, G. C., Ohzawa, I., & Freeman, R. D. (1995). Receptive-field dynamics in the central visual pathways. *Trends Neurosci*, 18(10), 451-458.
- Ego-Stengel, V., e, T. M., Jacob, V., & Shulz, D. E. (2005). Spatiotemporal characteristics of neuronal sensory integration in the barrel cortex of the rat. *J Neurophysiol*, 93(3), 1450-67.
- Field, D. J., & Tolhurst, D. J. (1986). The structure and symmetry of simple-cell receptive-field profiles in the cat's visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 228(1253), 379-400.
- Ghazanfar, A. A., & Nicolelis, M. A. (1999). Spatiotemporal properties of layer V neurons of the rat primary somatosensory cortex. *Cereb Cortex*, 9(4), 348-61.
- Goldreich, D., Kyriazi, H. T., & Simons, D. J. (1999). Functional independence of layer IV barrels in rodent somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 82(3), 1311-6.
- Haidarliu, S. (1996). An anatomically adapted, injury-free headholder for guinea pigs. *Physiol Behav*, 60(1), 111-4.
- Heggelund, P. (1986). Quantitative studies of the discharge fields of single cells in cat striate cortex. *J Physiol*, 373, 277-92.

- Hoeflinger, B. F., Bennett-Clarke, C. A., Chiaia, N. L., Killackey, H. P., & Rhoades, R. W. (1995). Patterning of local intracortical projections within the vibrissae representation of rat primary somatosensory cortex. *J Comp Neurol*, *354*(4), 551-563.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol*, *160*, 106-154.
- Jacob, V., Cam, J. L., Ego-Stengel, V., & Shulz, D. E. (2008). Emergent properties of tactile scenes selectively activate barrel cortex neurons. *Neuron*, *60*(6), 1112-25.
- Jacob, V., Estebanez, L., Cam, J. L., Tiercelin, J.-Y., Parra, P., Parésys, G., et al. (2010). The Matrix: a new tool for probing the whisker-to-barrel system with natural stimuli. *J Neurosci Methods*, *189*(1), 65-74.
- Kida, H., Shimegi, S., & Sato, H. (2005). Similarity of direction tuning among responses to stimulation of different whiskers in neurons of rat barrel cortex. *J Neurophysiol*, *94*(3), 2004-2018.
- Killackey, H. P. (1973). Anatomical evidence for cortical subdivisions based on vertically discrete thalamic projections from the ventral posterior nucleus to cortical barrels in the rat. *Brain Res*, *51*, 326-31.
- Kim, U., & Ebner, F. F. (1999). Barrels and septa: separate circuits in rat barrels field cortex. *J Comp Neurol*, *408*(4), 489-505.
- Kleinfeld, D., & Delaney, K. R. (1996). Distributed representation of vibrissa movement in the upper layers of somatosensory cortex revealed with voltage-sensitive dyes. *J Comp Neurol*, *375*(1), 89-108.
- de Kock, C. P. J., Bruno, R. M., Spors, H., & Sakmann, B. (2007). Layer- and cell-type-specific suprathreshold stimulus representation in rat primary somatosensory cortex. *J Physiol*, *581*(Pt 1), 139-154.

- Legendy, C. R., & Salzman, M. (1985). Bursts and recurrences of bursts in the spike trains of spontaneously active striate cortex neurons. *J Neurophysiol*, 53(4), 926-939.
- Manns, I. D., Sakmann, B., & Brecht, M. (2004). Sub- and suprathreshold receptive field properties of pyramidal neurones in layers 5A and 5B of rat somatosensory barrel cortex. *J Physiol*, 556(Pt 2), 601-622.
- Marmarelis, P. N., & Marmarelis, V. Z. (1978). Analysis of Physiological Systems: The White Noise Approach. New York: Plenum Press.
- Minnery, B. S., & Simons, D. J. (2003). Response properties of whisker-associated trigeminothalamic neurons in rat nucleus principalis. *J Neurophysiol*, 89(1), 40-56.
- Moore, C. I., & Nelson, S. B. (1998). Spatio-temporal subthreshold receptive fields in the vibrissa representation of rat primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 80(6), 2882-92.
- Palmer, L. A., & Davis, T. L. (1981). Receptive-field structure in cat striate cortex. *J Neurophysiol*, 46(2), 260-76.
- Puccini, G. D., Compte, A., & Maravall, M. (2006). Stimulus dependence of barrel cortex directional selectivity. *PLoS One*, 1, e137.
- Simons, D. J. (1978). Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex. *J Neurophysiol*, 41(3), 798-820.
- Simons, D. J. (1985). Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *J Neurophysiol*, 54(3), 615-35.
- Simons, D. J., & Carvell, G. E. (1989). Thalamocortical response transformation in the rat vibrissa/barrel system. *J Neurophysiol*, 61(2), 311-30.
- Welker, C. (1976). Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat. *J Comp Neurol*, 166(2), 173-89.

- Wilent, W. B., & Contreras, D. (2005). Dynamics of excitation and inhibition underlying stimulus selectivity in rat somatosensory cortex. *Nat Neurosci*, 8(10), 1364-70.
- Woolsey, T. A., & Derdikman, H. V. (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 Res*, 17(2), 205-42.
- Wright, N., & Fox, K. (2009). Origins of Cortical Layer V Surround Receptive fields in the Rat Barrel Cortex. *J Neurophysiol*.

Figure Legends

Figure 1. White noise analysis of cortical receptive fields. (A) Schematic representation of the sparse noise stimulation and forward correlation analysis. Impulse stimulations (10 ms forward, 10 ms plateau, 10 ms backward followed by 20 ms pause) are repeatedly presented in random sequences onto each whisker and for rostro-caudal and caudo-rostral directions. (B) Example of a neuron cell recorded in layer IV of the C2 barrel. Left panel. PSTHs for 24 whiskers deflected in the rostro-caudal and caudo-rostral directions (St: Straddler). Activity during the blank period with no stimulation is presented in grey. Maximum surprise maps were built by computing for each PSTH the maximum surprise over time and over integration windows (from 1 to 20ms, right). Surprise values are indicated by the color scale. The anatomically defined principal whisker (PW) is symbolized by a black cross (C) Histogram of the number of whiskers eliciting a significant response for cells in layers II/III (n = 56), IV (n = 36), Va (n = 38) and Vb (n = 33) for rostro-caudal (black bars) and caudo-rostral (white bars) direction of whisker deflection.

Figure 2. The size of the receptive field varied with the directions of whiskers deflection.

(A) Examples of layer IV (left) and layer Va (middle and right) receptive fields obtained with rostro-caudal (RC) and caudo-rostral (CR) directions of whisker deflection. Same conventions as Figure 1B. (B) Cross-distribution of the number of whiskers eliciting a significant response in rostro-caudal (RC) versus caudo-rostral (CR) receptive fields for neurons in each layer. The proportion of cells is indicated by the color scale.

Figure 3. Quantitative differences between rostro-caudal and caudo-rostral receptive

fields. (A, Left) Distance vector (black arrow) computed by linking the center of mass of the rostro-caudal (RC) and the caudo-rostral (CR) receptive fields. (Right) Example of a layer IV

neuron showing a displacement of the center of mass of 1.13 whiskers. Same convention as Figure 1B. PSTHs of the significant responses are shown on the right. The principal whisker C2 is indicated by a cross and the center of mass by a white dot. (B) Rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields of sixteen cells recorded in different layers. Same convention as Figure 1B.

Figure 4. Rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields are spatially segregated.

Distribution of the distance vector between the center of mass of rostro-caudal and caudo-rostral receptive fields (layer II/III: $n = 27$, layer IV $n = 27$, layer Va: $n = 27$ and layer Vb: $n = 22$). The dashed line indicates a distance value equal to 1 corresponding to a displacement of one whisker. The displacement vector was smaller in layer IV compared to layer V (Va and Vb merged versus IV, Mann Whitney Test, $p < 0.05$).

Figure 5. The latency of responses is affected by the direction of whisker movement.

(A1) Example of a layer II/III cell showing a difference between rostro-caudal (RC, 10 ms) and caudo-rostral (CR, 14 ms) latencies for the deflection of the PW. The dashed line indicates the onset of the stimulation. The arrowhead indicates the minimal response latency. (A2) Example of a layer Vb neuron showing a difference between rostro-caudal (RC, 21 ms) and caudo-rostral (CR, 14ms) latencies for the PW. (B) Scatter plot of the PW response latency as a function of the AW response latency for the rostro-caudal (black dots) and the caudo-rostral (white dots) movement. (C-D) Scatter plots of the caudo-rostral response latency as a function of the rostro-caudal response latency for the PW (C) and for the AW (D).

Figure 6. The functional principal whisker of cortical receptive fields differed according to the direction of deflection.

(A1) Rostro-caudal (RC) and caudo-rostral (CR) receptive fields of a layer IV cell. The cross indicates the PW. PSTHs of responses to whiskers C2 and C3 are shown on the right. (A2) Same as in A1 for a layer Vb cell. PSTHs of response to whiskers alpha and beta are shown on the right. (B) Percentage of neurons recorded in different layers showing significant responses to the principal whisker only in one of the two receptive fields (rostro-caudal or caudo-rostral).

Supplementary Figure 1. Surprise method for the detection of a significant response. (A)

Determination of the surprise threshold corresponding to a 5 ms integration window. Normalized cumulative histogram of surprises (gray). The response surprise histogram is fitted with a $\log(\arctan)$ function (gray dashed line, $r=0.99986$). Normalized cumulative histogram (hatched) of false-positive surprise (surprise without stimulation). The false-positive histogram is fitted with a $\log(\text{error function})$ function (dashed line, $r=0.99986$). Dark continuous line indicates the false-positive ratio = (false-positive fit)/(response fit). The thick grey line corresponds to a false-positive level of 1%. Inset: close up on the determination of the surprise threshold by intersection of the false-positive ratio curve. (B) Example of significant responses detection (RSU cell, stimulation of C1 whisker). (B1) PSTH of response (1 ms bin). The dark line indicates the significant surprise detected with a 13 ms integration window. (B2) Surprise values over time for a 13 ms integration window. The dashed line corresponds to a 1% of false-positives threshold.

Supplementary Figure 2. Functional reconstruction of an electrode track. (A) Weighted least square fit of a line (purple) with weights provided by the normalized multiunit surprise

receptive field at each recording depth (dark red to yellow colored spheres) The histological reconstruction of the electrode path using electrolytic lesions is indicated by green lines. (B) Drawings of the barrel field of successive tangential histological slices of the barrel field. The colored barrels correspond to the row of barrels schematized in A. (C) Photomicrograph of a tangential section at layer IV level with cytochrome oxydase staining and corresponding to the drawings in B. Arrow: electrolytic lesion.

Figure 1

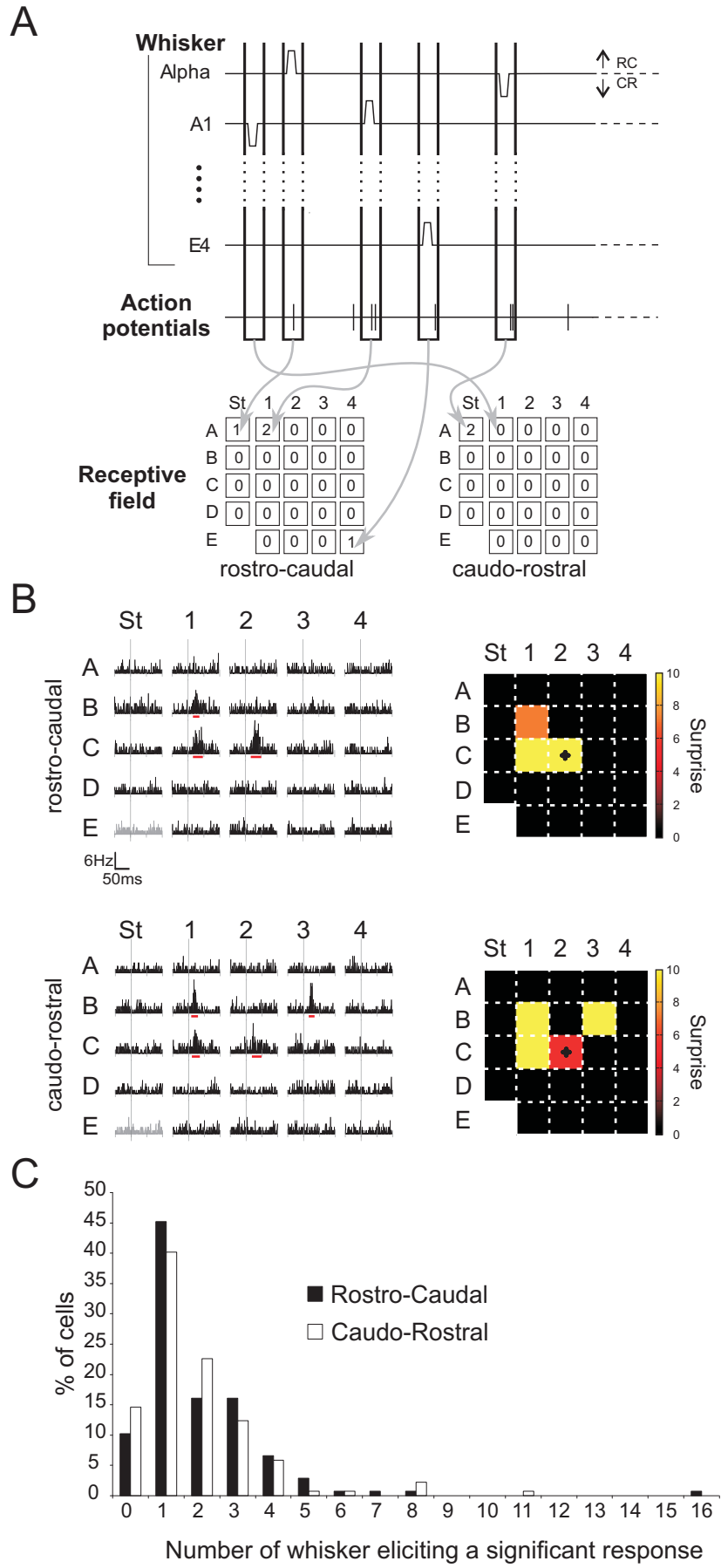


Figure 2

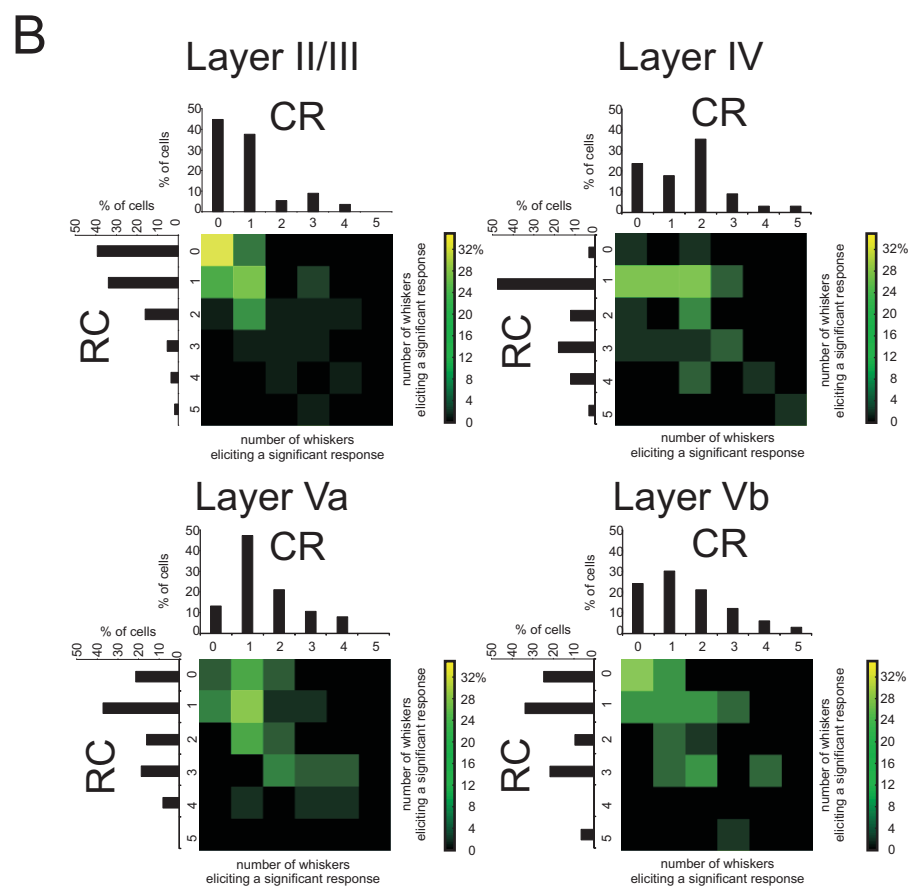
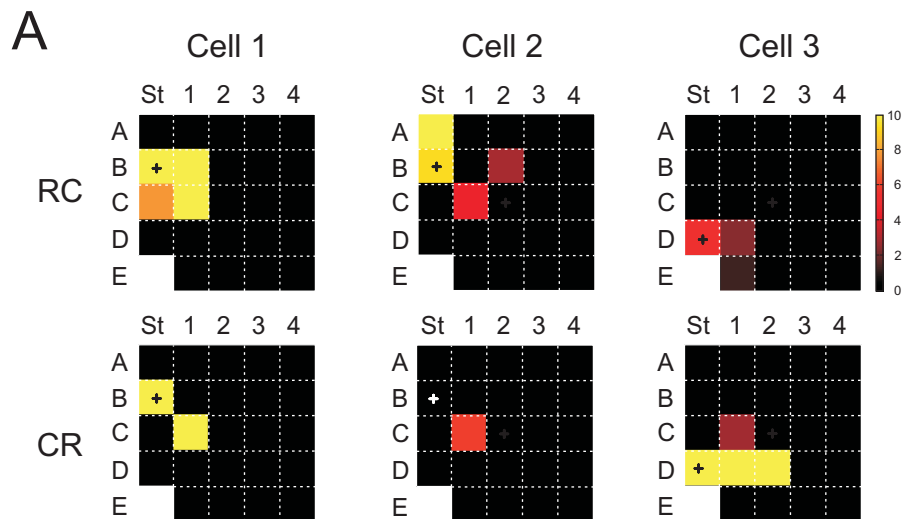


Figure 4

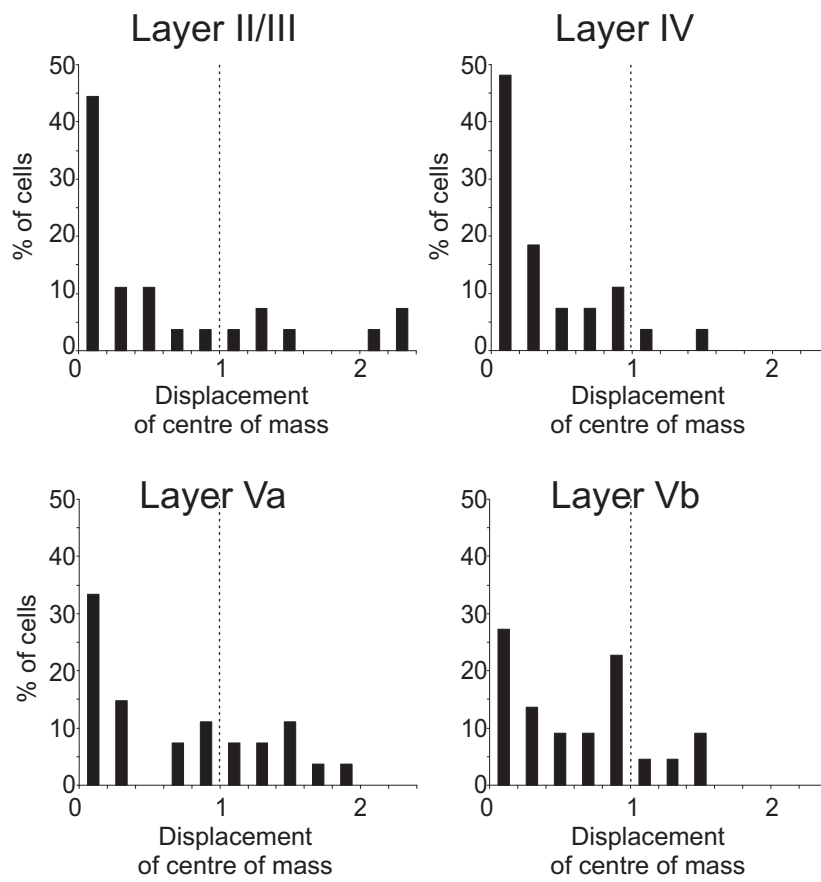


Figure 5

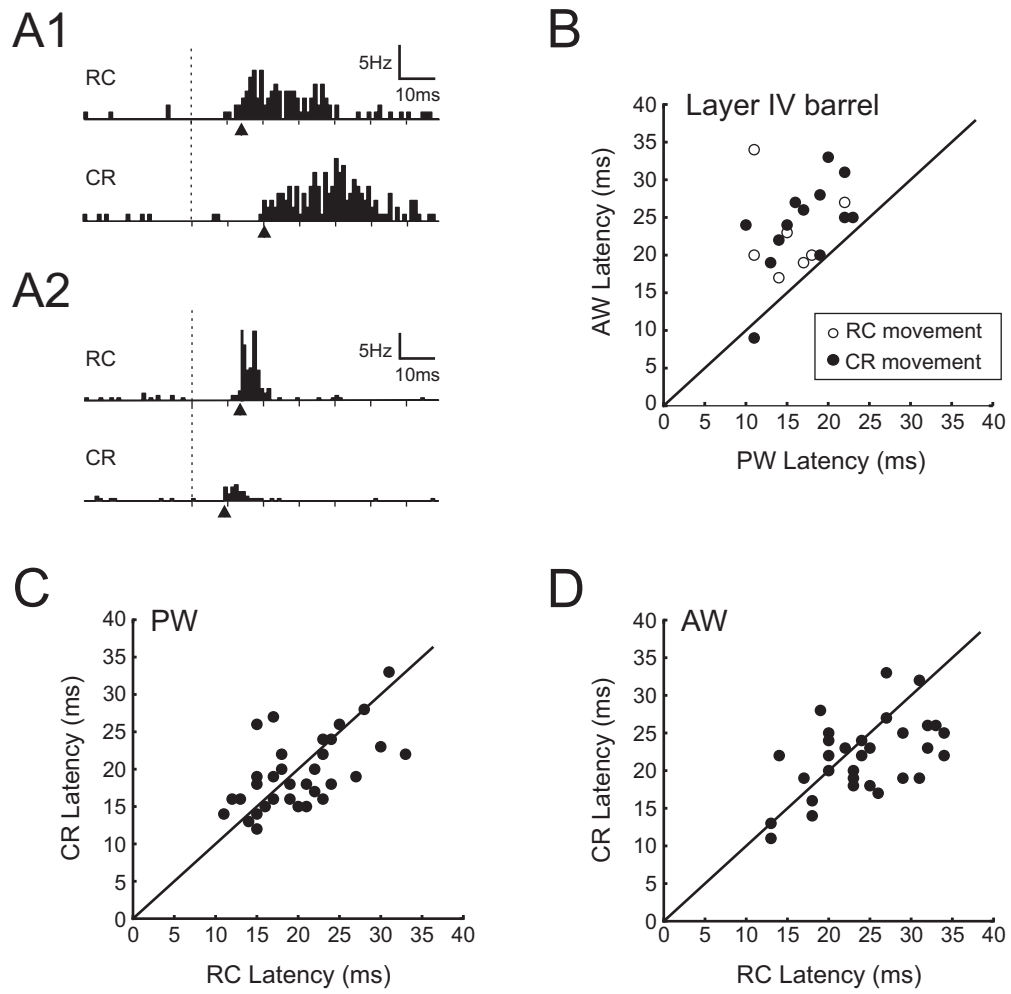
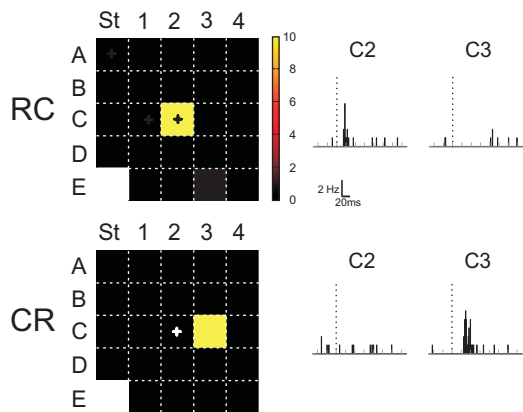
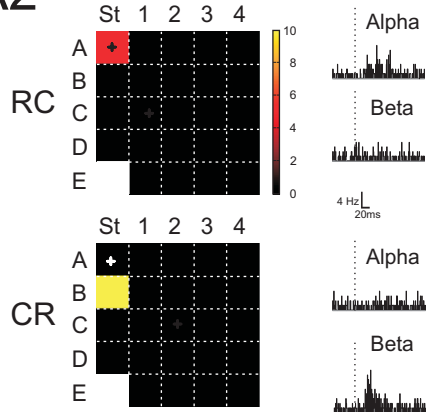


Figure 6

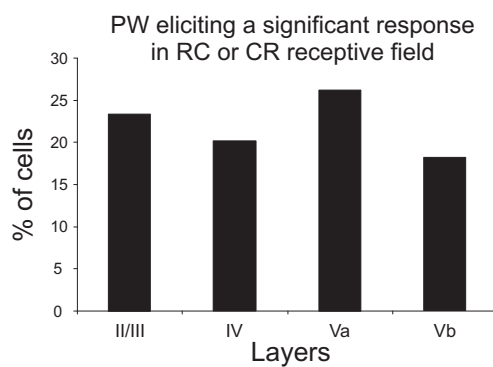
A1



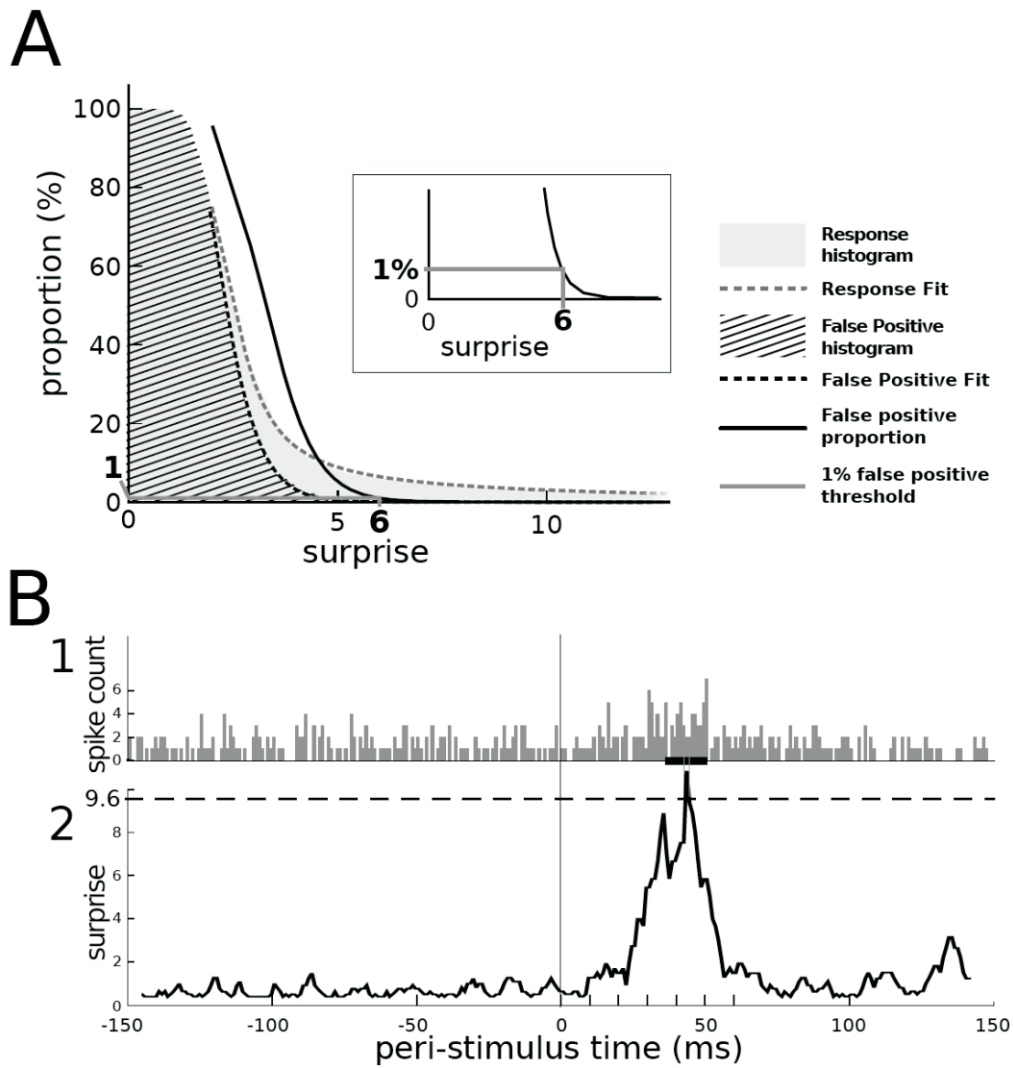
A2



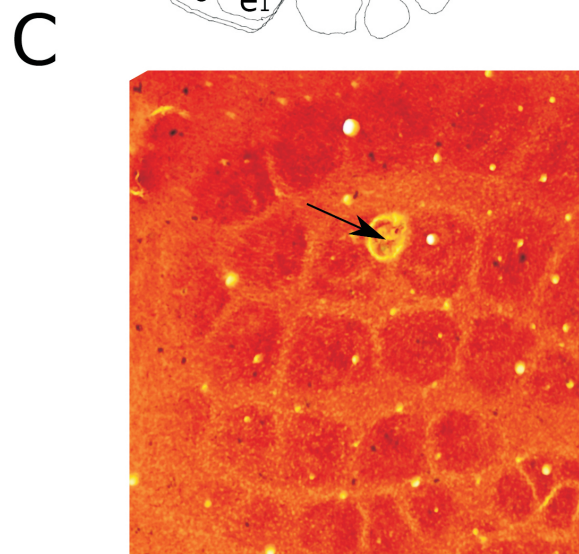
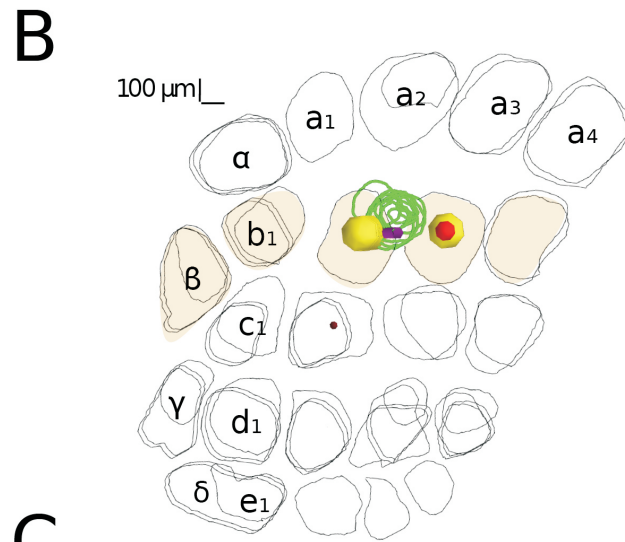
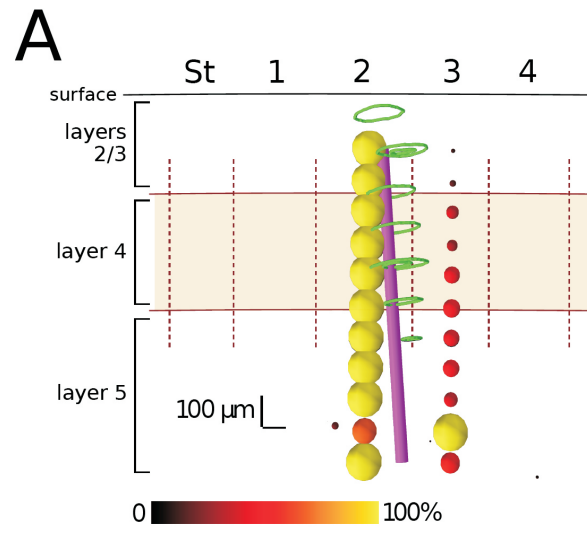
B



Supplementary Figure 1



Supplementary Figure 2



Troisième partie :

Traitement sensoriel de
scènes tactiles par la boucle
thalamo-corticale.

III.1 INTRODUCTION

La plupart des connaissances sur les propriétés fonctionnelles des neurones sensoriels se sont construites grâce à des expériences dans lesquelles des stimuli simples (impliquant par exemple une seule vibrisse) étaient utilisés chez des animaux anesthésiés. À l'évidence l'avantage majeur de l'utilisation de stimuli simples repose sur la facilité de leur paramétrisation, ce qui en fait un outil idéal pour déterminer la dépendance d'une réponse neuronale à un paramètre spécifique du stimulus. Cependant, l'impact fonctionnel des propriétés neuronales mises en évidence avec des stimuli simples nécessite d'être validé sous des conditions plus « complexes » (avec des stimuli impliquant par exemple un grand ensemble de vibrisses). En effet, si ces propriétés n'expliquent pas les réponses à des stimuli plus complexes, leur importance fonctionnelle s'en trouve limitée. Cette remarque est liée à la notion de linéarité du système. En effet, si nous supposons que les neurones se comportent comme des filtres linéaires, il n'y a aucune raison pour que leur comportement diffère entre des stimuli simples et complexes. Au contraire, si les réponses neuronales ne peuvent être prédites par les caractéristiques de réponses à des stimulations simples, cela suggère l'existence de non-linéarités dont la nature peut être difficile à mettre en évidence.

Les enregistrements électrophysiologiques permettent d'étudier les propriétés internes de linéarité et/ou de non linéarité du système. Pour ce faire, il est nécessaire de conserver l'ensemble du système intact, de la périphérie jusqu'au cortex. Ainsi nous utilisons dans l'ensemble de nos études une préparation *in vivo* chez l'animal anesthésié. Ces expériences visent à fixer des entrées sensorielles contrôlées et à mesurer l'activité neuronale dans la structure nerveuse étudiée.

Les systèmes sensoriels ont un principe d'organisation commun montrant une augmentation massive du nombre de neurones de la périphérie au cortex cérébral. Dans le système des vibrisses chez le rat, environ 150 mécanorécepteurs innervent un follicule (Lee and Woolsey, 1975), chaque barréloïde thalamique contient 250 neurones (Land et al., 1995). Cependant, chaque tonneau au niveau du cortex compte environ 10 000 à 20 000 neurones (Welker & Van der Loos, 1986 ; Meyer et al., 2010), nous pouvons donc supposer que le traitement neuronal de l'information sensorielle est contraint pour chaque relais du système à l'anatomie de sa structure mais que probablement un multiplexage important intervient au travers de ces voies très divergentes. En effet, l'arrangement et l'organisation neuronale de chaque stade peuvent être associés avec une transformation du code neuronal (Kara et al.,

2000 ; Perez-Orive et al., 2002 ; Bale & Petersen, 2009). De ce fait, nous pouvons supposer que les contraintes induites par la complexité de la connectivité anatomique d'une structure impliqueraient des comportements de plus en plus non-linéaires dans la traitement de l'information.

Le premier chapitre de cette troisième partie portera sur la modulation de l'activité neuronale par le contexte sensoriel. Nous décrirons alors notre étude sur la représentation corticale de stimuli complexes. Enfin, nous présenterons nos données récentes sur l'implication de la boucle thalamo-cortico-thalamique dans le codage des stimulations multi-vibrissales.

III.2 Modulation de la réponse sensorielle dans le cortex à tonneaux.

De nombreux travaux ont étudié la modulation des réponses neuronales due à des modifications contrôlées du contexte dans lequel les stimulations sont présentées à l'animal. En effet, l'état général du réseau dans lequel un neurone est enregistré peut influencer la réponse de ce neurone recevant une même information sensorielle locale. Par conséquent tout ce qui est susceptible de modifier l'état du système est susceptible aussi de moduler la réponse neuronale. Dans la suite de ce chapitre, nous détaillerons ces influences multiples. Les réponses d'un neurone peuvent être significativement affectées d'une part par le contexte expérimental lié à l'état comportemental de l'animal (exploration active ou passive) et l'état d'éveil/anesthésie et d'autre part, par le contexte de stimulation correspondant aux propriétés spatio-temporelles du stimulus. Dans la suite de ce chapitre, nous présenterons tout d'abord les influences du contexte expérimental sur la réponse neuronale. Ensuite, nous montrerons que les neurones corticaux sont sensibles aux caractéristiques spatio-temporelles du stimulus, se traduisant par l'émergence d'interactions non-linéaires suppressives ou bien facilitatrices.

III.2.1 Influence du contexte expérimental.

III.2.1.1 Modulation par le contexte comportemental

Comme nous l'avons vu dans la première partie du manuscrit, les rongeurs emploient différentes stratégies d'exploration impliquant soit des mouvements actifs de vibrisses (« whisking ») soit des contacts passifs des vibrisses (animal éveillé au repos) sur des objets.

Pour savoir quel est l'impact de l'utilisation de telles stratégies sur la réponse des neurones corticaux, Fanselow & Nicolelis (1999) ont combiné des enregistrements extracellulaires chroniques avec un système logiciel permettant de suivre le déplacement des vibrisses. Ils ont mis en évidence des modulations de la réponse selon que l'animal était en situation de repos, d'activité, ou d'exploration active de type whisking. Les réponses lors de l'exploration active diffèrent des réponses lors de contacts passifs, en particulier le comportement actif de l'animal impliquerait une réduction significative de la réponse évoquée par rapport à la situation passive (Fanselow & Nicolelis, 1999). Les résultats de cette étude démontrent que les caractéristiques des réponses tactiles dans le cortex somato-sensoriel du rat peuvent être modulées par le contexte comportemental dans le but de maximiser la détection de différents types d'informations sensorielles, qu'elles soient mono- ou multi-vibrissales dans chaque condition de comportement (exploration active ou passive). D'autres études ont mis en évidence cette modulation des réponses corticales (Krupa et al., 2004 ; revue dans Castro-Alamancos, 2004a ;). Krupa et collaborateurs, lors d'enregistrements multi-électrodes, ont comparé l'activité multi-unitaire évoquée par le contact des vibrisses sur un objet et par une stimulation passive de type rampe-plateau. Les stimulations passives regroupaient à la fois des stimulations réalisées chez l'animal légèrement anesthésié (Kétamine/Xylazine) et chez l'animal éveillé et au repos. Il a été observé que la durée des réponses était significativement plus importante chez les animaux en exploration active, principalement dû à un changement de nature des décharges neuronales, les réponses étant toniques, entraînant une augmentation du taux de décharge pour les discriminations actives et phasiques lors de la stimulation passive (Krupa et al., 2004). De plus, une variation de la balance d'excitation/ inhibition est aussi apparue révélant une augmentation des réponses purement inhibitrices, passant de 7% lors de stimulations passive à 26% chez l'animal en exploration active (Krupa et al., 2004).

Hentschke et al., (2006) avec des enregistrements multi électrodes dans le cortex à tonneaux chez l'animal tête fixée ont aussi mis en évidence cette modulation de réponses entre un contact passif et un contact actif. Lorsque le contact est passif, la réponse est large et distribuée dans le cortex à tonneaux alors que, lors de contacts actifs, la réponse résultante est petite et peu distribuée et le bruit de fond de l'activité corticale est plus important que chez l'animal au repos. Allant dans ce sens, lors des enregistrements de l'activité synaptique par VSD (Férezou et al., 2006) et des enregistrement intracellulaires in vivo (Crochet & Petersen, 2006), les réponses à des stimulations passives chez l'animal en état de repos sont d'amplitude plus importantes que les réponses chez l'animal en exploration active. La

modulation de la réponse semble impliquer le système moteur et ne dépend pas des afférences périphériques. En effet, la modulation de la réponse persiste lorsque l'information sur la cinématique de la vibrisse est interrompue par lésion du nerf infra-orbitaire et que le contact est mimé par une stimulation électrique (Hentschke et al., 2006).

III.2.1.2 *Influence de l'anesthésie*

Les niveaux d'activité et de réponse des neurones du cortex à tonneaux dépendent des méthodes d'enregistrement utilisées ainsi que des conditions dans lesquelles les enregistrements sont obtenus, notamment en ce qui concerne l'état d'anesthésie de l'animal. La question de la modulation de la réponse neuronale sensorielle par l'anesthésie a toujours été une question importante pour décider de la pertinence d'une extrapolation des données acquises sous anesthésie à la compréhension des processus de perception haptique chez l'animal en comportement. Les mécanismes d'action des anesthésiques sont complexes, et peuvent, outre une action locale directe sur les composants neuronaux des cortex sensoriels, agir via une modification de l'état global de l'animal. Les expériences *in vivo* réalisées chez l'animal anesthésié suggèrent que l'activité dans le cortex à tonneaux est éparse (Brecht & Sakmann, 2002 ; Petersen et al., 2003 ; de Kock et al., 2007). Par exemple Brecht & Sakmann ont trouvé que les neurones de la couche IV corticale chez l'animal anesthésié avaient une activité spontanée inférieure à 1 Hz et que la déflexion de la vibrisse principale évoquait en moyenne 0.14 potentiel d'action. Des valeurs similaires sont visibles dans les études en microscopie à deux photons (Kerr et al., 2005, 2007 ; Sato et al., 2007). D'après ces résultats, nous pensons que le niveau d'activité et de réponse évoquée du système n'est pas en adéquation avec l'activité neuronale présente chez l'animal en comportement. Cependant, Crochet & Petersen ont examiné l'activité des neurones corticaux chez le rat tête-fixée pendant des périodes de repos. Ils ont observé des taux de décharges spontanées (0.87 Hz) et évoquées (en moyenne 0.12 p.a.) équivalents à ceux trouvés chez l'animal anesthésié.

La réponse corticale dépend-elle du type d'anesthésique utilisé? Il existe une controverse sur ce sujet. Une étude de Simons (1992) a mis en évidence que l'Uréthane induirait des champs récepteurs plus larges avec des latences plus longues que chez l'animal éveillé. Cependant, dans cette étude aucune méthode pour acquérir les mouvements de vibrisses n'a pu être utilisée, l'état comportemental de l'animal n'est pas connu avec exactitude. Il est important de connaître cet état, vu que la réponse corticale évoquée suite à

une stimulation passive est d'amplitude plus importante que dans les conditions actives. Dans l'ensemble de nos expériences, nous utilisons l'Uréthane comme anesthésique générale. L'Uréthane a un double mode d'action, il est à la fois un agoniste partiel des récepteurs GABA_A et un antagoniste partiel des récepteurs NMDA. Pour des concentrations proches de l'état anesthésié, l'Urethane a une action plus réduite sur ces récepteurs que d'autres anesthésiques comme la kétamine ou les barbituriques, mais efficace grâce à l'action conjointe sur des réseaux excitateurs et inhibiteurs.

Un paramètre important à prendre en compte est le niveau d'anesthésie atteint au cours d'enregistrements. Il a été établi que la taille des champs récepteurs augmente avec un niveau d'anesthésie réduit. Simons et collaborateur ont d'ailleurs mis en évidence des champs récepteurs larges chez l'animal paralysé et non anesthésié (Simons, 1985). De plus, l'étude de Freidberg et collaborateurs (1999) montre que le niveau d'anesthésie influence la réponse et les champs récepteurs des neurones de manière plus drastique que le type d'anesthésique utilisé. Lors de cette études, les réponses multi-unitaires dans le VPM ont été comparées chez l'animal anesthésié à l'Uréthane ou à l'Halothane (anesthésique volatil) Cette étude a établi que la taille des champs récepteurs diminue plus le niveau d'anesthésie augmente, par exemple à un stade d'anesthésie III-4 la majorité des champs récepteurs des cellules sont mono-vibrissaux. Donc, le type d'anesthésique influence les réponses corticales, mais il apparait particulièrement important de contrôler le niveau d'anesthésie pour qu'il reste constant et situé à des niveaux superficiels.

Dans nos expériences que nous effectuons chez l'animal anesthésié à l'Uréthane afin de contrôler avec exactitude les stimulations appliquées à l'animal, nous observons une large majorité de cellules multi-vibrissales et nous prenons soin que le niveau d'anesthésie reste constant à un stade III-3 grâce à un monitoring de l'électro-encéphalogramme. De plus, la réponse corticale étant semblable chez l'animal au repos et chez l'animal anesthésié, nos résultats paraissent pertinents dans l'étude du système vibrissal. Cependant, l'ensemble de ces données nous rappelle qu'il est important de prendre en compte le contexte expérimental dans lequel les expériences sont effectuées dans l'interprétation des résultats obtenus.

III.2.2 Modulation de la réponse corticale par les propriétés temporelles du stimulus

Lors de l'exploration, les déflexions des vibrisses sont organisées selon des séquences spatio-temporelles complexes. Le cortex à tonneau étant considéré comme un système discret composé d'une juxtaposition de colonnes anatomo-fonctionnelles indépendantes. Une vision simplifiée du système tend à supposer que l'information multi-vibrissale devrait y être traitée de manière linéaire, tout du moins au niveau de l'entrée des inputs thalamiques dans la couche IV.

Bien que les différentes utilisations des vibrisses par l'animal peuvent entraîner des déflexions dans différentes directions, des déflexions impulsionnelles dans les axes dorso-ventral et rostro-caudal ont été utilisées dans la plupart des études d'intégration multi-vibrissales. Les déflexions concernent soit une vibrisse isolée, soit une combinaison spatio-temporelle de deux ou quelques vibrisses. Les réponses individuelles évoquées par une stimulation optimale des vibrisses de type impulsionnelle permettent de construire une prédiction linéaire de la réponse à une combinaison de déflexions. Cependant, de nombreux travaux ont montré que les réponses neuronales issues de stimulations multi-vibrissales de deux ou plusieurs vibrisses diffèrent de la réponse obtenue par la prédiction linéaire, préalablement réalisées, révélant ainsi des non-linéarités dans le système. La différence entre cette prédiction et la réponse réelle du neurone représente la réponse spécifique aux interactions entre stimuli.

Dans ce chapitre, nous exposerons d'abord les interactions temporelles mettant en évidence l'adaptation des réponses corticales lors de la stimulation d'une seule vibrisse et dépendante de la fréquence de stimulation. Ensuite, nous étudierons les interactions spatio-temporelles résultant de la stimulation des deux ou plusieurs vibrisses mettant en évidence que des non-linéarités suppressives et facilitatrices existent dans le cortex à tonneaux.

III.2.2.1 Adaptation à la présentation de stimuli répétés.

Simons (1985) a observé que lorsque l'on stimule une vibrisse périodiquement à fréquence constante, la réponse corticale évoquée à partir de la seconde stimulation est inférieure à la réponse corticale évoquée par la première stimulation. Ce phénomène est communément appelé adaptation de la réponse, il correspond à une non-linéarité de l'intégration temporelle de stimuli appliqués consécutivement.

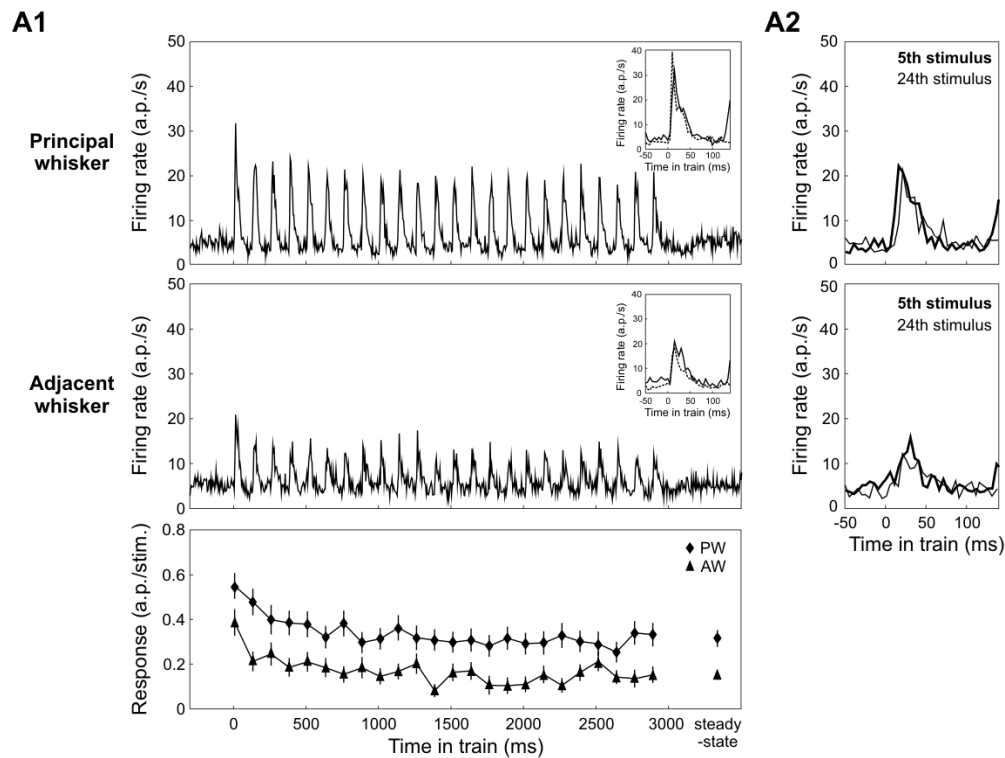
L'adaptation a été étudiée en détail dans le cortex à tonneaux (Ahissar et al., 1997 ; Ahissar et al., 2001 ; Castro-Alamanco, 2002a,c ; Garabedian et al., 2003 ; Webber & Stanley, 2004 ; Higley & Contreras, 2006) et le thalamus (Sosnik et al, 2001 ; Chung et al., 2002).

Lorsque des stimuli sont présentés avec une fréquence temporelle basse (<1 Hz), il n'y a pas d'adaptation de la réponse. Cependant, lors de l'augmentation de la fréquence du train de stimulus, l'adaptation se met en place et l'on observe une diminution de la réponse et une augmentation de la latence de la réponse corticale. L'adaptation se met en place à partir de 2 Hz et est considérée comme maximale aux alentours de 10 - 15Hz (Figure III.1). Cette gamme de fréquence (2 - 10Hz) chevauche la gamme de fréquence du whisking, prédisant que lorsqu'un objet est contacté de manière répétée lors du whisking de l'animal, la réponse à chaque cycle du whisking diminuera. Ce phénomène est cependant moins marqué si la gamme de fréquence du whisking est dans ses valeurs minimum (autour de 5Hz, Garabedian et al., 2003). L'adaptation à des stimuli répétés a un certain nombre de propriétés intéressantes : (i) elle est inductible indépendamment pour les différentes vibrisses qui compose le champ récepteur de la cellule (Ego-Stengel et al., 2005 ; Katz et al., 2006), (ii) son étendue et évolution temporelle sont différentes pour les différents relais du système vibrissal (Diamond et al., 1992b ; Sosnik et al., 2001 ; Castro-Alamancos, 2002 a, c ; Chung et al., 2002 ; Khatri et al., 2004). L'adaptation dans le cortex semble plus importante et est sensible à des fréquences plus basses (iii) Elle diffère entre les voies lemniscale et paralemniscale et implique donc, du fait de la ségrégation des deux voies, une différenciation des réponses adaptées au niveau des couches corticales. Dans la voie lemniscale, l'amplitude des réponses diminue lors de l'adaptation mais il n'y a aucun changement de latence visible ou de perte de précision temporelle dans les structures sous-corticales. Inversement, dans la voie paralemniscale, il est possible d'observer une augmentation des latences des réponses lors de l'adaptation et la précision temporelle de décharge des cellules est dégradée (Ahissar et al., 2000, 2001 ; Sosnik, 2001). Cette différence dans les processus d'adaptation entre les voies lemniscale et paralemniscale pourrait avoir un corrélat fonctionnel pour les différents modes d'encodage de l'information sensorielle (Alloway, 2008). L'adaptation est (iv) spécifique de la vibrisse stimulée (Katz et al., 2006), ce qui suggère une indépendance des voies afférentes, et elle est, aussi, indépendante de la direction de stimulation (Khatri & Simons, 2007).

Le principal mécanisme impliqué dans l'adaptation de la réponse des neurones corticaux est une dépression synaptique à court-terme au niveau des synapses thalamo-corticales (Chung et al., 2002 ; Castro-Alamancos, 2004 ; Katz et al., 2006). De plus, lors

Figure III.1: Cinétique de l'adaptation des réponses neuronales dans le cortex à tonneaux.

Tiré de Ego-Stengel et al., 2005.



Cinétique de l'adaptation des réponses à 8Hz. (A1) Moyenne des réponses corticales (bin de 5ms) à des trains de stimulation de la vibrisse principale et adjacentes d'une durée de 3s pour l'ensemble des unités testées à 8 Hz. Encadré: moyenne des réponses au premier stimulus à 8Hz (ligne) et à 0.5Hz (pointillés). Aucune différence n'a été trouvée entre les réponses de la vibrisse principale et adjacente (t-test non apparié, $P > 0.3$). La moyenne de la réponse en nombre de potentiel d'action par stimulus est donnée par le graphique du bas pour la vibrisse principale et adjacente. (A2) Moyenne des réponses pour le 5ième (ligne épaisse) et le 24ième (ligne fine) stimulus de la vibrisse principale et adjacente.

d'une étude de patch clamp, *in vivo*, chez l'animal anesthésié, il a été mis en évidence que l'inhibition adapte plus fortement que l'excitation et que l'adaptation de l'inhibition résulterait d'une dépression des synapses inhibitrices au niveau de la couche IV impliquant ainsi les connexions intra-corticales internes à la couche IV (Heiss et al., 2008). Ces changements de la transmission synaptique sont rapides dans le cortex à tonneaux. Webber & Stanley (2004, 2006) ont montré que la suppression post-synaptique résultante de la déflexion isolée d'une vibrisse prédit la manière dont la réponse s'adaptera à des trains de stimulus plus longs.

III.2.2.2 Interaction spatio-temporelle par la stimulation de 2 vibrisses ou plus.

L'étude de Krupa et al. (2001) a mis en évidence la nécessité pour l'animal d'utiliser plusieurs, voire l'ensemble de ses vibrisses pour optimiser la réalisation d'une tâche comportementale. De plus, nous savons que la connectivité thalamo-corticale et intra-corticale contient les éléments essentiels pour le traitement de l'information multi-vibrissale. Cette information multi-vibrissale est extraite à partir des différents positionnements des vibrisses lors du contact d'un objet. En effet, l'exploration de l'environnement implique de nombreux contacts séquentiels ou bien simultanés des vibrisses faciales. En conséquence, la compréhension des bases de fonctionnement du système somato-sensoriel primaire requière un examen fin de l'intégration de l'information provenant des séquences spatio-temporelles complexes des vibrisses. Nous avons tout d'abord vu que les interactions temporelles émanant de la stimulation consécutive d'une seule vibrisse, à certaines fréquences, induisait de l'adaptation. En parallèle, de nombreuses études se sont posé la question de l'interaction temporelle et spatiale entre la stimulation de deux vibrisses. Lors de ces études, deux types d'interactions dans le cortex à tonneaux ont été mises en évidence : des interactions suppressives et des interactions facilitatrices. L'intégration spatiale des stimuli multi-vibrissaux est contrainte par la séquence temporelle des stimulations. Ainsi, des interactions suppressives et facilitatrice sont observées pour des intervalles inter-stimulus de l'ordre de 5 à 30 ms. Elles n'ont plus lieu au-delà de 50ms. Ces constantes de temps sont similaires à celles observées lorsque les différentes vibrisses contactent un objet lors d'une phase d'exploration active impliquant le whisking (Sachdev et al., 2001).

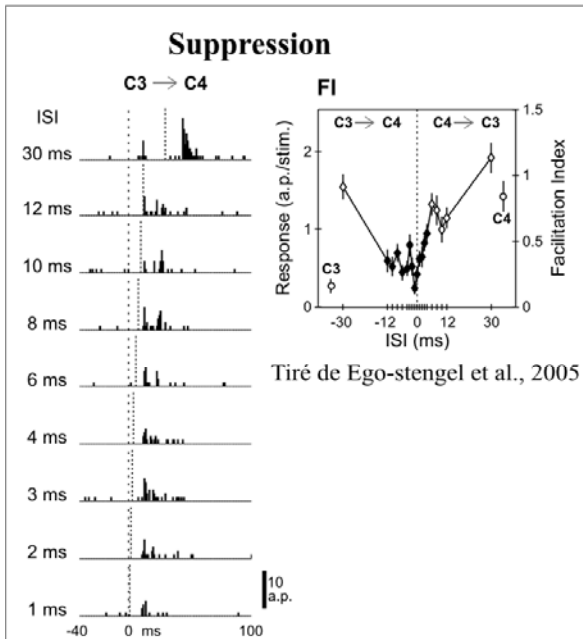
Les interactions suppressives, lorsque la stimulation combinée de deux vibrisses évoque une réponse inférieure à la somme des réponses aux stimulations individuelles, sont observées dans la majorité des cas, aussi bien lors des enregistrements électrophysiologiques

extra- et intra-cellulaires (Simons, 1985 ; Simons & Carvell, 1989 ; Brumberg et al., 1996 ; Shimegi et al., 1999 , 2000 ; Mirabella et al., 2001 ; Higley & Contreras, 2003 ; Ego-Stengel et al., 2005), que lors des techniques d'imagerie optiques (Kleinfeld & Delaney, 1996 ; Goldreich et al., 1998) et méthodes d'enregistrements multiples (Higley & Contreras, 2007a). Les interactions suppressives sont aussi observées lors de déflexions simultanées de plusieurs vibrisses (Higley & Contreras, 2003 ; Figure III.2). Aucune suppression n'a été observée au niveau du ganglion trigéminal (Simons, 1985). Elles sont rares et peu prononcées au niveau thalamique. Dans le cortex, elles existent dans toutes les couches corticales. Cependant, elles sont réduites dans les couches supra-granulaires (Shimegi et al., 1999, 2000).

L'autre catégorie d'interaction, concerne les interactions facilitatrices, supra-linéaires, pour lesquelles la réponse de stimulations combinées est supérieure à la somme des réponses pour les stimulations individuelles. Elles sont moins présentes que les interactions suppressives mais plusieurs études ont pu les mettre en évidence dans le cortex à tonneaux (Figure III.2 ; Simons, 1985 ; Shimegi et al., 1999, 2000 ; Ghazanfar & Nicolelis, 1997 ; Ego-Stengel et al., 2005). Leur observation semble dépendante du protocole utilisé comme l'identité des vibrisses utilisées, les intervalles inter-stimulus, la couche corticale et le type de neurone enregistré. En effet, les interactions facilitatrices décrites par Shimegi et al., sont trouvées principalement en couche II/III, mais elles sont aussi présentes en couche IV (Ego-Stengel et al., 2005) et en couche V (Ghazanfar & Nicolelis, 1997), pour des stimulations sur un arc plutôt qu'une rangée et pour des intervalles de temps courts de moins de 5 ms.

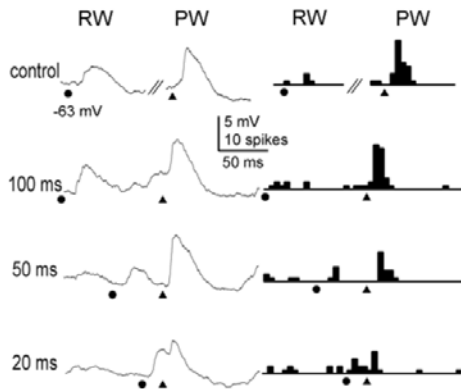
Les vibrisses au niveau de la face du rat sont disposées selon une géométrie particulière, incluant des rangées dans l'axe caudo-rostral et des arcs dans l'axe dorso-ventral. Il existe une asymétrie fonctionnelle entre les vibrisses des rangées et des arcs lors de l'exploration de l'environnement. En effet, durant l'exploration active, le rongeur bouge ses vibrisses selon un axe caudo-rostral ; de ce fait les vibrisses d'une même rangées sont défléchies successivement alors que celles d'un même arc sont défléchies simultanément. L'étude d'Ego-Stengel et al. (2005) faite au laboratoire, a examiné la dépendance de la modulation des réponses par les patterns spatio-temporels des stimulations en variant l'arrangement spatial des vibrisses stimulées, mais aussi les intervalles inter-stimulations et les fréquences de stimulation. Ils ont ainsi observé que la majeure partie des interactions dans le cortex à tonneau sont suppressives. Cependant, la proportion de suppression et de facilitation est dépendante des conditions dans lesquels les stimulations sont délivrées. Ainsi la facilitation peut être révélée lorsqu'un stimulus est appliqué à des fréquences physiologiques du système et interviendrait de ce fait

Figure III.2: Intégration non-linéaire des réponses sensorielles dans le cortex à tonneaux.



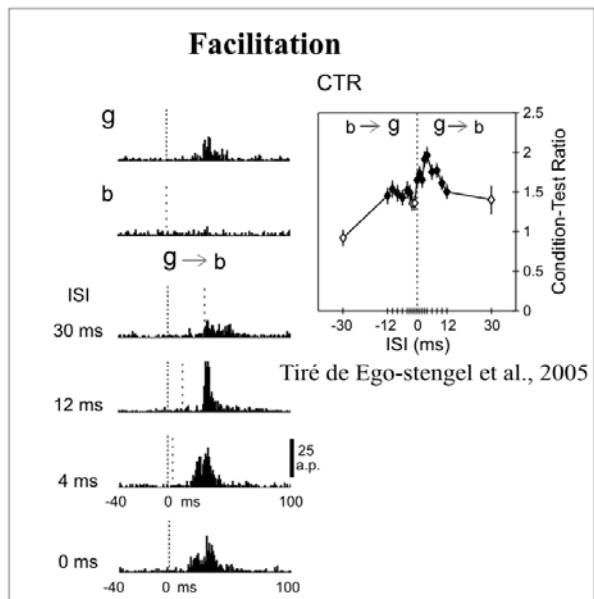
Tiré de Ego-stengel et al., 2005

(A gauche) PSTHs des réponses évoquée lors de la stimulation successive de la vibrisse adjacente (AW) et de la vibrisse principale (PW). (A droite) Indice de facilitation (FI) en fonction de l'intervalles inter-stimulus. Les réponses en potentiel d'action sont indiqués sur l'ordonnée de gauche. Les losanges noirs montrent les cas de suppression significatifs, les cercles blancs illustrent les réponses évoquées par la stimulation individuelle de la PW et AW



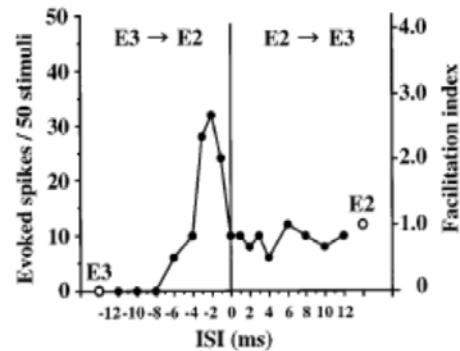
Tiré de Higley and Contreras, 2003.

Interaction entre la vibrisse principale (PW) et la vibrisse adjacente (AW) à différents intervalles. Les traces de gauche sont une moyenne des Vm (n = 20) au repos (-63 mV), et des traces de droite sont les PSTHs de réponse. Le contrôle montre les réponses individuelles à la déflexion de la PW et de la AW. Le temps à gauche indique l'intervalles inter-stimulus entre la déflexion de la AW (cercle) précédant la déflexion de la PW (triangle). L'amplitude de l'EPSP et l'activité en potentiel d'action résultantes de la stimulation seule de la PW (7mV, 1,4 p.a./stim) ont été supprimées pour des intervalles de 20 ms (4,6 mV, 0,5 p.a./stim). Aucun changement n'a été observé pour des intervalles de 100 ms.



Tiré de Ego-stengel et al., 2005

(A gauche) En haut, PSTH de la réponse évoquée lors de la stimulation individuelle de la vibrisse adjacente beta (b) et de la vibrisse principale gamma (g). En bas, PSTHs des réponses évoquée lors de la stimulation successive de la vibrisse principal et de la vibrisse adjacente. (A droite) Ratio de condition-test (CTR) en fonction de l'intervalles inter-stimulus. Les losanges noirs montrent les cas de facilitation significatifs.



Tiré de Shimegi et al., 1999

Un exemple de facilitation de réponse des neurones de la couche II / III. Relations entre l'amplitude de la réponse exprimée en nombre potentiel d'action par 50 stimuli (ordonnée de gauche) ou d'un indice de facilitation (ordonnée de droite) et l'intervalles inter-stimulus (ISI, en abscisse). Les deux cercles blancs indiquent les réponses à la stimulation individuelle de E2 ou E3 moustaches. Les cercles noirs indiquent les réponses à la stimulation combinée. Notez que le mode et l'amplitude de l'interaction de la réponse est fortement dépendante de l'ISI, et la facilitation de la réponse est plus important pour une gamme d'intervalles courts.

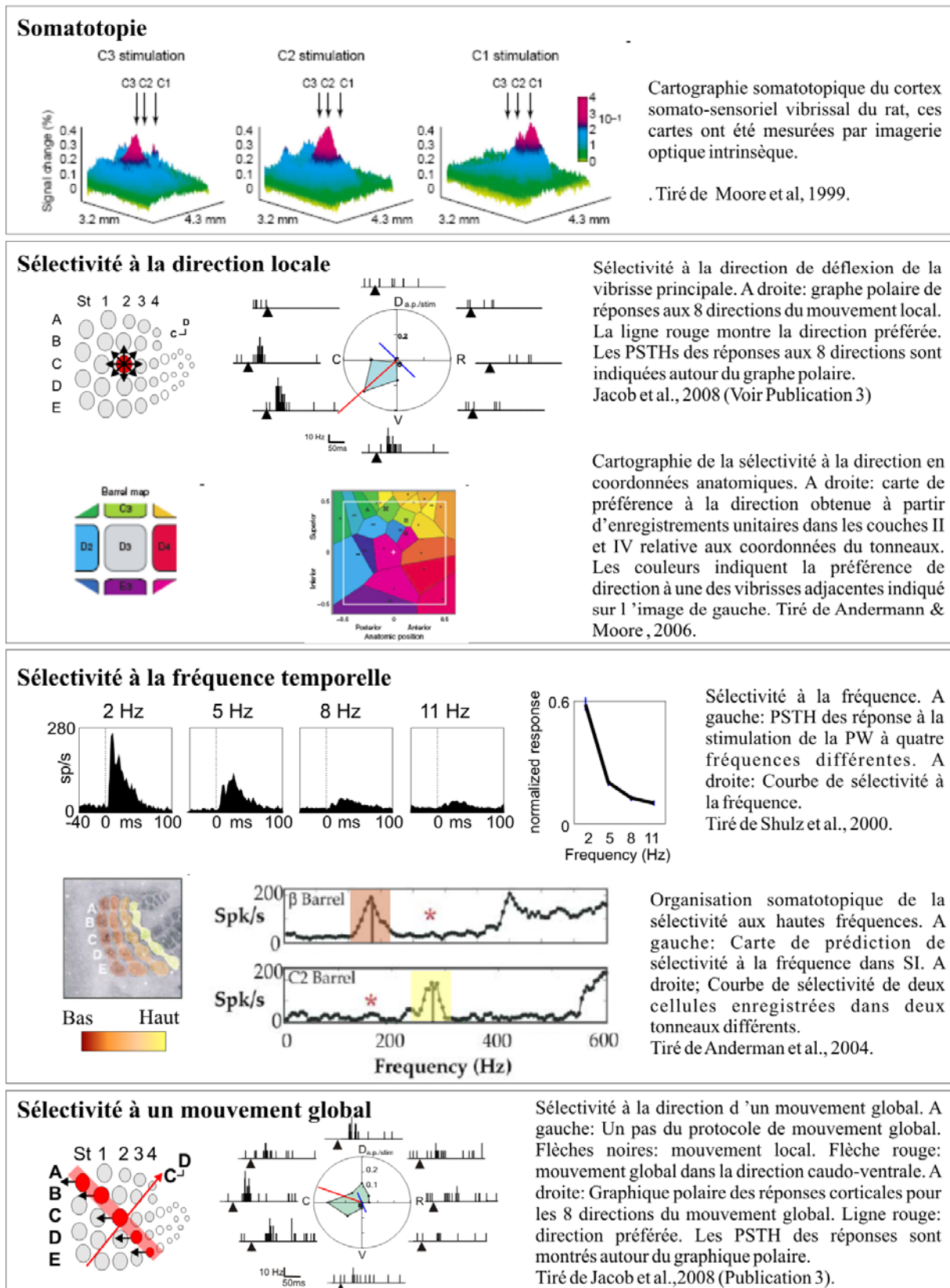
dans la représentation interne de ce stimulus. De plus, les interactions facilitatrices sont en proportion plus importantes le long des arcs que le long des rangées, ce qui démontre que la représentation interne des arcs et des rangées n'est pas équivalente dans le cortex à tonneaux.

En conclusion, l'ensemble des réponses non-linéaires des neurones corticaux qu'elles soient adaptatives, suppressives ou facilitatrices démontre qu'il existe dans le cortex à tonneaux une sélectivité neuronale pour la structure spatio-temporelle d'un stimulus sensoriel. Bien sûr, cette sélectivité peut être modulée par des facteurs externes propres au contexte expérimental. Cependant, la réponse sensorielle est sensible quelque soient les conditions expérimentales, aux facteurs intrinsèques des stimulations, telle que la fréquence temporelle, la séquence de stimulation vibrissale ou encore comme dans le cas de la publication 2 la direction de stimulation (Figure III.3). De ce fait, il est raisonnable de penser que les caractéristiques tridimensionnelles de l'environnement sont représentées par les interactions facilitatrices et suppressives des réponses aux stimulations multi-vibrissales et pourraient servir à augmenter les capacités de discrimination et la sensibilité du système à des stimuli naturels.

III.3 Représentation corticale des stimulations multivibrissales

Comme nous venons de le démontrer dans le chapitre précédent, le cortex à tonneaux réalise une analyse non-linéaire de l'information multi-vibrissale. Il est donc impossible de déterminer la réponse neuronale à des stimulations complexes à partir des réponses issues de la stimulation individuelle des vibrisses. Plusieurs tentatives ont été menées pour prédire la réponse à des stimuli complexes en modélisant les interactions de premier et de second ordre (Stanley & Webber, 2003 ; Webber & Stanley, 2006 ; Drew & Feldman, 2007). Cependant, cette approche semble insuffisante pour caractériser l'activité corticale engendrée par des stimulations spatio-temporelles complexes. Etant dans l'incapacité d'étudier l'ensemble des interactions possibles à cause d'un espace paramétrique trop grand, les études d'électrophysiologie sensorielle se sont concentrées ces dernières années sur l'étude des réponses neuronales à des stimulations se rapprochant des stimulations naturellement rencontrées par l'animal (revue dans Felsen & Dan, 2005 pour le système visuel). La matrice

Figure III.3: Propriétés fonctionnelles topographiques et non-topographiques dans le cortex à tonneaux.



de stimulation que nous avons développée au laboratoire (Première partie) permet d'appliquer des protocoles de stimulations sur l'ensemble des vibrisses, et de reproduire ainsi des scènes tactiles complexes. Cet outil nous permet d'étudier la modulation de la réponse corticale par un ensemble de stimulations plus proches des conditions naturelles. Nous avons choisi d'explorer la réponse corticale à la direction d'un mouvement apparent traversant la matrice mystaciale. Une telle stimulation est produite par une cohérence globale entre stimulations locales des vibrisses, et les interactions multi-vibrissales qui en résultent définissent une propriété de base qui est encodée dans le cortex. Cette étude a fait l'objet d'une publication parue en 2008 dans une revue internationale à comité de lecture.

III.3.1 Etude des réponses corticales à la stimulation multi-vibrissale directionnelle.

Nous nous sommes intéressés, avec Vincent Jacob, à étudier l'intégration de l'information multi-vibrissale par le cortex à tonneaux. Le lecteur trouvera la publication correspondante à la suite de ce chapitre.

Nous avons exploré la réponse dans le cortex somato-sensoriel primaire à une des propriétés des scènes tactiles : la direction globale d'un mouvement apparent qui émerge de la stimulation séquentielle de l'ensemble des vibrisses. Pour ce faire, nous avons utilisé la matrice de stimulation précédemment décrite pour appliquer des stimulations à l'ensemble des vibrisses selon un schéma particulier combiné à des enregistrements unitaires extracellulaires chez l'animal anesthésié.

Huit séquences de stimulations, appelées ici mouvement global, ont été présentées dans un ordre pseudo-aléatoire, étant chacune caractérisée par une direction particulière. Dans chaque séquence, la direction de déflexion locale de chaque vibrisse est invariante et correspond à une stimulation dans la direction rostro-caudale, appelée ici mouvement local. L'intervalle temporel des stimulations de chaque vibrisse, dans une séquence donnée, est de 10 ms pour les directions verticales et horizontales du mouvement global et de 7.1 ms pour les mouvements globaux diagonaux. Ainsi la stimulation peut être apparentée à un objet de type barre traversant à vitesse constante le champ vibrissal.

Puisque pour chaque séquence, les vibrisses ne sont défléchies qu'une fois et toutes avec la même direction locale, la prédiction linéaire définit que les réponses corticales seront identiques pour chaque direction du mouvement global. Nous avons quantifié la sélectivité au mouvement global en calculant pour chaque cellule enregistrée un indice directionnel global.

Le même type d'analyse a été réalisé pour déterminer la sélectivité à la direction locale de la vibrisse principale afin de déterminer si celle-ci est corrélée à la sélectivité et à l'angle de direction préférée du mouvement global. Ensuite, nous avons étudié si la sélectivité globale peut être prédite par la structure spatiale du champ récepteur. Enfin, nous avons réalisé un modèle pouvant expliquer les mécanismes intervenant dans l'émergence de cette sélectivité globale.

III.3.2 Résultats : Sélectivité aux propriétés émergentes de scènes tactiles complexes.

III.3.2.1 Résumé des résultats

Le principal résultat de notre étude est que les neurones corticaux sont sélectifs à la direction du mouvement global généré par l'ensemble des vibrisses (70%). Cette sélectivité constitue une propriété fonctionnelle des neurones corticaux au même titre que les propriétés locales telles que la direction, la vitesse ou la fréquence de déflexion d'une vibrisse. De plus, nous avons constaté que la direction préférée du mouvement global est corrélée avec le paramètre d'asymétrie des champs récepteurs et est dépendante de la dynamique temporelle de la stimulation. Cependant, elle est totalement indépendante de la sélectivité locale du centre du champ récepteur. Nous avons essayé d'expliquer cette sélectivité par des modèles de linéarité ou bien d'interactions deux à deux. Il est apparu que la sommation linéaire des réponses à la stimulation individuelle des vibrisses ne peut expliquer la sélectivité au mouvement global que nous avons observée. L'écart entre les données expérimentales et le modèle linéaire indique la présence de mécanismes non-linéaires, notamment suppressifs, dans l'élaboration de la réponse corticale spatio-temporelle distribuée.

Nous avons testé trois sources possibles de non-linéarités en les intégrant dans un modèle linéaire simple. Tout d'abord, l'application d'un opérateur de type seuil à la prédiction linéaire ne génère pas une sélectivité globale, ce qui suggère que le filtrage de l'intégration spatio-temporelle des entrées sous-jacentes, par un seuil d'activité, n'est pas suffisante pour différencier les réponses aux stimuli sensoriels complexes. Deuxièmement, nous avons introduit la suppression issue de l'interaction 2 à 2 entre vibrisses (Simons et Carvell, 1989; Higley et Contreras, 2003; Ego-Stengel et coll., 2005). Ce modèle simple de suppression a abouti à l'émergence d'une sélectivité très faible, ce qui suggère que la combinaison des réponses élémentaires afin de prédire l'activité générée par des stimuli sensoriels complexes

ne peut pas être généralisée à des schémas impliquant une grande partie des vibrisses. Dans un troisième temps, nous avons modifié ces interactions suppressives entre vibrisses en tenant compte de l'asymétrie des interactions suppressives existantes en fonction de la localisation spatiale des vibrisses adjacentes stimulées (McCasland et al., 1991; Brumberg et al., 1996; Ego-Stengel et al. 2005). Encore une fois, les réponses simulées étaient très semblables pour toutes les directions du mouvement global. Néanmoins, ce dernier modèle a réussi à prédire l'angle moyen préféré pour la sélectivité globale. Ainsi, nos résultats sont compatibles avec la participation d'interactions suppressives dans l'apparition de la sélectivité de mouvement global, mais d'autres non-linéarités (détaillées ci-dessous) doivent être prises en compte pour expliquer l'ampleur du phénomène.

Dans la catégorie des modèles que nous avons explorés, les interactions non linéaires ont eu lieu au niveau cortical entre les entrées en provenance des différentes vibrisses. Cependant, une étude récente a souligné de fortes interactions entre vibrisses dans le thalamus (Higley & Contreras, 2007), suggérant la contribution des mécanismes sous-corticaux à l'intégration sensorielle multi-vibrissale. Cette possibilité est en partie en contradiction avec la construction progressive de la sélectivité du mouvement global que nous avons observé, dans laquelle la différence entre les réponses optimales et non-optimales était significative pour de délais dépassant ceux des entrées des afférences thalamiques. En accord avec cette observation, Mirabella et al. (2001) ont montré que la première partie de la réponse corticale évoquée par une stimulation multi-vibrissale est linéaire tandis que la réponse tardive est fortement non linéaire, ce qui suggère une origine corticale dans la suppression des interactions multi-vibrissales. Afin de se conforter à une origine corticale de la sélectivité de mouvement global, la propagation de l'activité dans le cortex devrait se produire à une vitesse compatible avec l'intervalle inter-stimulus que nous avons utilisé entre la stimulation des vibrisses adjacentes. L'activation d'un tonneau génère une onde de propagation de l'excitation à travers les couches II/III et V qui atteint le tonneau voisin à un délai de 5 à 10 ms (Wirth et Luscher, 2004). Toutes ces données seraient compatibles avec la contribution de mécanismes corticaux dans l'émergence de la sélectivité au mouvement global. Cependant, nos modèles ont été limités aux interactions entre les vibrisses évoquant des réponses supraliminaires, alors qu'il est bien connu que des réponses sous-liminaires sont induites par la stimulation des autres vibrisses. La sommation non linéaire des potentiels excitateurs et inhibiteurs post-synaptiques pourrait avoir une influence dans l'élaboration de la sélectivité globale. Enfin, il est concevable que la sélectivité au mouvement global ne puisse pas être réduite à des non-

linéarités simples de seuil ou des interactions de second ordre. Des non-linéarités d'ordre supérieur, allant des interactions complexes entre les réponses sous-limaires au sein de l'arbre dendritique à la contribution des boucles d'inhibition intra-corticale, pourraient participer à l'encodage des informations sur les propriétés collectives des stimuli. Il est donc fortement possible que la sélectivité au mouvement global soit construite par le réseau intra-cortical, cependant, l'origine sous-corticale thalamique de cette sélectivité n'a pas été écartée dans cette étude. Il est donc nécessaire, à la vue des propriétés d'intégration de l'information multi-vibrissale dans le VPM, d'explorer si cette sélectivité y est déjà présente. Nous avons décidé de réaliser cette étude dans le VPM, les résultats sont décrits à la fin de cette troisième partie.

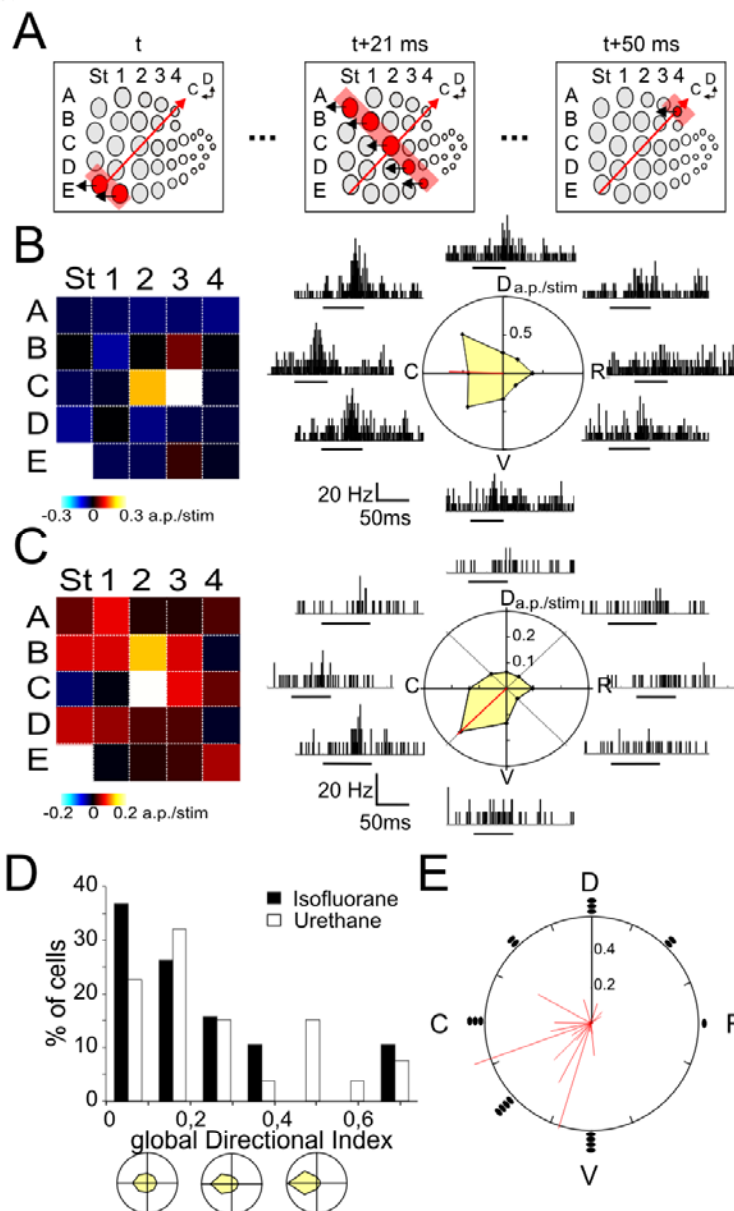
III.3.2.2 Résultats complémentaires : Influence de l'anesthésie

Nous avons vu précédemment que les réponses neuronales sont modulées par le contexte expérimental dans lequel les données sont obtenues. En particulier, l'anesthésique et le niveau d'anesthésie ont des impacts plus ou moins importants sur la réponse corticale. Afin de vérifier que nos résultats sur la sélectivité au mouvement global ne soient pas liés au changement de la balance excitation/inhibition induit par l'Urethane, nous avons étudié si la sélectivité au mouvement global est aussi présente avec l'utilisation d'un autre anesthésique. Avec Juliette Ben Arous, nous avons réalisé ces mêmes expériences mais chez des animaux anesthésiés sous Isoflurane. La même méthodologie a été réalisée que celle de l'étude sur les animaux anesthésiés à l'Urethane (voir Publication 3).

Les réponses neuronales de dix-neuf unités ont été enregistrées dans la couche IV et V du cortex à tonneaux de quatre rats adultes suite à l'application du protocole de mouvement global. Trente-deux pourcent des cellules ($n = 6/19$) sont significativement sélectives au mouvement global. Deux exemples de cellules sélectives sont illustrés dans la Figure III.4 avec des indices de direction de 0.21 et 0.29 respectivement. Les distributions des indices de direction des cellules corticales chez l'animal anesthésié à l'Urethane et à l'Isoflurane sont similaires (KS Test, $p = 0.56$, Figure III.4D). Trente-sept pourcent des cellules montre un indice de sélectivité supérieur à 0.2. De plus, 57% ($n = 11/19$) des neurones ont comme valeur d'angle préféré comprise entre 180° et 270° . La distribution des angles pour l'anesthésie à l'Isoflurane semble donc aussi montrer un biais pour la direction caudo-ventrale comme dans nos données initiales obtenues sous Urethane.

Le type d'anesthésie semble impacter le pourcentage de cellules sélectives au mouvement global, cependant la distribution des indices de direction n'est pas influencée par le type d'anesthésique utilisé et les neurones corticaux sont toujours capables d'extraire les propriétés de la stimulation sous Isoflurane. De plus, la même asymétrie d'angle préféré est visible chez les animaux anesthésiés à l'Isoflurane et à l'Urethane, ce qui confirme que le phénomène observé n'est pas un artéfact dû à la modification de la balance inhibition/excitation induit par l'anesthésique utilisé.

Figure III.4: Sélectivité au mouvement global chez l'animal anesthésié à l'Isoflurane.



(A) Trois étapes du protocole de mouvement global pour une des huit directions présentées (mouvement caudoventral global), illustré sur un schéma de la matrice mystaciale (St, straddlers; C, caudale; D, dorsale). Les flèches noires montrent le mouvement locale des vibrisses (rostrocaudal, 180°). Les vibrisses en rouge ont été stimulées simultanément aux temps indiqués, direction du mouvement global (flèche rouge). (B) (à gauche) Champs récepteur d'un neurone cortical. (Panneau de droite) Graphique polaire des réponses aux huit directions du mouvement global (C, caudal; R, rostral; D, dorsal; V, ventral). La ligne rouge correspond à la somme vectorielle des huit réponses, et pointe vers la direction préférée. Les PSTHs de réponse à chacune des huit directions sont indiqués autour du graphe polaire. Les barres sous les histogrammes indiquent la durée de la stimulation. L'indice de la direction globale de cette cellule était de 0,21. (C) Deuxième exemple pour une autre cellule corticale. Mêmes conventions que dans (B). L'indice de direction globale était de 0,29. (D) Distribution des indices de direction pour des animaux anesthésiés à l'Isoflurane (noir, n = 19) et à l'Uréthane (blanc, n = 53). Schémas des courbes de sélectivité à la direction avec un indice de direction de 0,1, 0,3 et 0,5 sont représentés sous l'histogramme. (E) Distribution des vecteurs de direction. Chaque vecteur représente la direction préférée globale pour une unité et sa longueur représente l'indice de direction. L'histogramme polaire autour du graphe montre la distribution des angles préférés pour des sections de 45°.

PUBLICATION 3 :

**EMERGENT PROPERTIES OF TACTILE SCENE
SELECTIVELY ACTIVATE BARREL CORTEX
NEURONS.**

Vincent Jacob, Julie Le Cam, Valérie Ego-Stengel and Daniel E. Shulz

Neuron 60(6) : 1112 – 25, 2008

Emergent Properties of Tactile Scenes Selectively Activate Barrel Cortex Neurons

Vincent Jacob,¹ Julie Le Cam,¹ Valérie Ego-Stengel,¹ and Daniel E. Shulz^{1,*}

¹Unité de Neurosciences Intégratives et Computationnelles, Centre National de la Recherche Scientifique, 91198 Gif sur Yvette, France

*Correspondence: shulz@unic.cnrs-gif.fr

DOI 10.1016/j.neuron.2008.10.017

SUMMARY

Rats discriminate objects by scanning their surface with the facial vibrissae, producing spatiotemporally complex sequences of tactile contacts. The way in which the somatosensory cortex responds to these complex multivibrissal stimuli has not been explored. It is unclear yet whether contextual information from across the entire whisker pad influences cortical responses. Here, we delivered tactile stimuli to the rat vibrissae using a new 24 whisker stimulator. We tested sequences of rostrocaudal whisker deflections that generate multivibrissal motion patterns in different directions across the mystacial pad, allowing to disambiguate local from global sensory integration. Unitary electrophysiological recordings from different layers of the barrel cortex showed that a majority of neurons has direction selectivity for the multivibrissal stimulus. The selectivity resulted from nonlinear integration of responses across the mystacial pad. Our results indicate that the system extracts collective properties of a tactile scene.

INTRODUCTION

During exploration of the environment, rats contact objects with multiple whiskers, generating complex spatiotemporal patterns of deflections. Whiskers in the mystacial pad of the rat are mapped onto layer 4 of the primary somatosensory cortex as distinct units named “barrels.” The description of the barrel cortex into discrete architectonic modules (Woolsey and van der Loos, 1970) has triggered numerous anatomical and functional studies that demonstrated a one-to-one correspondence between a mystacial vibrissa and its matching cortical barrel (Simons, 1985). Recent observations using whole-cell and intracellular recordings of synaptic responses to individual whisker deflections have challenged the original notion of a uniquely segregated cortex. These recordings showed that the convergence of information onto single neurons of layers 2 to 5 of the barrel cortex was, like in the visual cortex (Bringuier et al., 1999), extensive, spanning several vibrissae from the center of the receptive field (RF) (Brecht and Sakmann, 2002; Brecht et al., 2003; Manns et al., 2004; Moore and Nelson, 1998; Zhu and Connors, 1999; V.J., I. Erchova, and D.E.S., 2004, Society for Neuroscience, abstract). The spread of subthreshold RFs suggests that the barrel cortex has a wide

array of corticocortical horizontal connections that provide, together with the multiwhisker thalamic input, a potential substrate for complex nonlinear temporal and spatial interactions. Consequently, context-dependent modulations of responses through the corticocortical network might have profound effects on the neuronal RFs, though they have not been investigated extensively. There is therefore a need to reevaluate the RF structure in the somatosensory system and the dynamics of spatiotemporal integration by using carefully designed sequences of multiwhisker stimulation. We have developed a stimulation device that allows the controlled delivery of large-scale spatiotemporal patterns of stimulation (see Krupa et al., 2001, 2004, for a previous attempt using an array of 16 miniature-solenoid-driven actuators). A matrix of stimulation composed of 24 independent piezoelectric actuators has been built and adapted to the five rows and five caudal arcs of the rat whisker pad. Specifically, we probed the system with multiwhisker stimuli that are locally invariant (same direction of movement for all whiskers and all deflections), globally coherent (the stimulation of several whiskers collectively generates an apparent motion in a given direction), but differed in the global “apparent” direction. Barrel cortex neurons showed selectivity to the global direction of the tactile stimulus, suggesting that individual neurons combine and extract information from the entire whisker pad. These results support the idea that tactile perception relies on neuronal representations of collective features of the stimulus rather than of local independent variables.

RESULTS

Using a 24 whisker stimulator centered on whisker C2 (Figure 1A), we applied sparse noise stimulation (consecutive deflection of every whisker in a random order, see Experimental Procedures) to establish spatiotemporal receptive fields (STRFs) of single neurons ($n = 70$, see Figure 1B) at different depths of barrel C2 and its corresponding cortical column, especially across infragranular layers. We delineated the magnitude of the STRFs, i.e., its projection on the two-dimension spatial plane, by integrating the response to each whisker 10–60 ms after the stimulus onset (Figure 1B). Among the single units, five cells did not respond enough to sparse noise stimulation. Of the remaining 65 single units, 25% responded to deflections of a single vibrissa only, the remaining 75% to 2–15 adjacent vibrissae (Figure 1C). These results are in agreement with other studies (Armstrong-James and Fox, 1987; Ghazanfar and Nicolelis, 1999; de Kock et al., 2007; Simons, 1978) that determined the extent of the RF by manually displacing a stimulator from one whisker to the next. The distribution of the number of responsive whiskers was similar

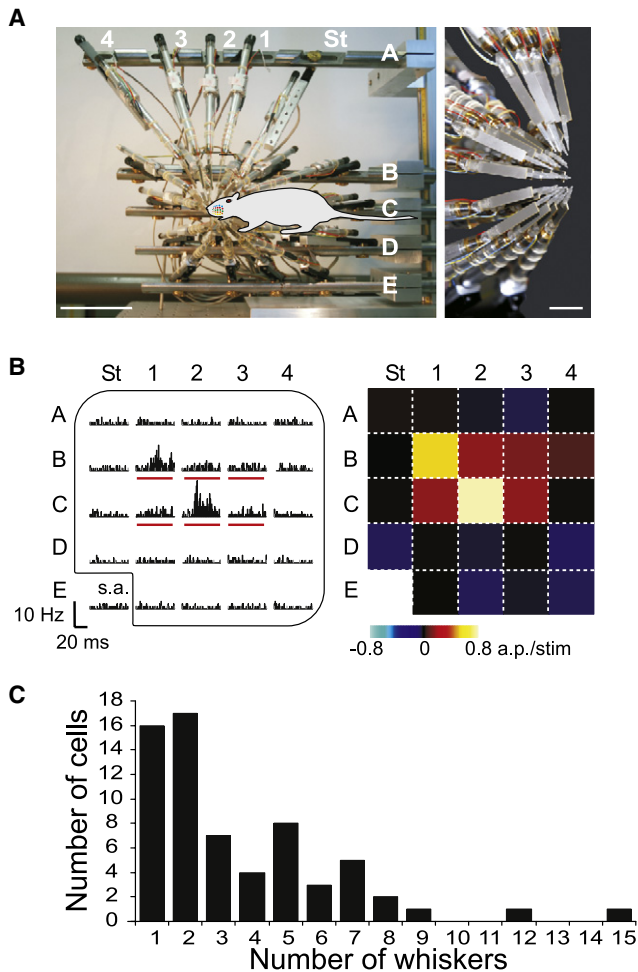


Figure 1. Characterization of Receptive Field Maps

(A) Photograph of the 24 whisker stimulator. A cartoon rat is drawn to scale (left photograph; scale bar, 10 cm). Rows and arcs are indicated with letters and numbers, respectively (St, straddlers). The piezoelectric actuators converge on the whisker pad and have the correct angle for each whisker (right enlarged photograph; scale bar, 2 cm).

(B) Multiwhisker RF of a layer 4 RSU cell. (Left) PSTHs of response to a sparse noise stimulation of 24 whiskers. Red lines under the histograms indicate the whiskers for which the evoked activity is significantly higher than the spontaneous activity (s.a.). (Right) A map of activity was obtained by integrating the spike counts 10–60 ms from stimulus onset. Response amplitude is color coded.

(C) Distribution of the number of whiskers whose stimulation evokes a statistically significant response ($n = 65$ single units).

for regular-spiking units (RSU) and fast-spiking units (FSU) (Wilcoxon rank sum test, $p > 0.8$).

Barrel Cortex Neurons Extract the Global Direction of a Multivibrissal Stimulus

We tested whether barrel cortex neurons could extract information about a global feature that is only expressed as an emergent property of a multiwhisker stimulus and that cannot be established through a local analysis of each whisker deflection independently. This protocol allowed us to study specifically

multiwhisker interactions and to disambiguate local from global sensory integration.

We applied sequences of whisker deflections (same direction of movement for every whisker), which collectively generated an apparent motion in eight different global directions (henceforth “global motion protocol,” see Figure 2A). During these stimuli, whiskers with a perpendicular alignment to global motion were deflected synchronously, and those aligned in parallel to the global motion were deflected consecutively with a delay of 10 ms for horizontal or vertical motion and 7.1 ms for oblique motion. If the units perform a linear integration of responses to the local whisker deflections, the integrated response for each of the eight global directions should be equal, rendering an isotropic global direction tuning curve. If, on the other hand, units extract directional information from the global motion, the global direction tuning curve should be anisotropic. 69.8% (37 out of 53) of the single units showed a statistically significant directional selectivity for global motion. The selectivity was present in all cortical layers (granular, 75%; infragranular, 63%) and for different cell types (RSUs, 65%; FSUs, 81%). Two representative examples with anisotropic tuning curves are presented in Figures 2B and 2C. More than 45% of the cells, especially RSUs (Figure 2D), showed a global direction selectivity index (gDI) higher than 0.2, which corresponds, for example, to a response three times larger for one direction of movement than for all others. The distribution of preferred global directions differed between RSUs and FSUs, i.e., was uniform for FSUs (Rayleigh test, $p > 0.3$) and anisotropic for RSUs (Rayleigh test, $p < 0.005$; Figure 2E). The anisotropy of the preferred direction to global motion for RSUs favored caudoventral directions (circular mean: $228^\circ \pm 78^\circ$, where 180° is caudal and 270° is ventral, Figure 2E). Thus, neurons in the C2 barrel are highly sensitive to global motion surrounding whisker C2.

The multiwhisker deflections could result in such a low level of activity that its functional significance would be negligible. To address this point, we chose the response elicited by the rostro-caudal deflection of the principal whisker (PW) alone as a reference level of activity and compared it to the activity elicited by the preferred direction of the global motion. The mean responses evoked by the PW deflection and the preferred global motion did not differ either for RSUs (PW deflection: 0.27 ± 0.24 a.p./stim., preferred global motion: 0.29 ± 0.32 a.p./stim., $p > 0.6$, $n = 47$) and for FSUs (PW deflection: 0.65 ± 0.44 a.p./stim., preferred global motion: 0.67 ± 0.48 a.p./stim., $p > 0.6$, $n = 16$). We conclude that the preferred direction for global motion induces similar levels of response as the local deflection of the PW.

The Whole Whisker Pad Is Implicated in Generating Selectivity to Global Motion

Selectivity to global motion could in principle be explained by local interactions between the PW and immediate neighbor whiskers (Drew and Feldman, 2007; Ego-Stengel et al., 2005). We tested this hypothesis by applying the same protocol to the PW and only the eight neighbor whiskers surrounding it (henceforth “proximal protocol”). A pairwise comparison of the direction selectivity for the proximal and the global motion protocols is shown in Figure 3, including two representative examples (Figures 3A and 3C). RSUs’ preferred angles for the global and

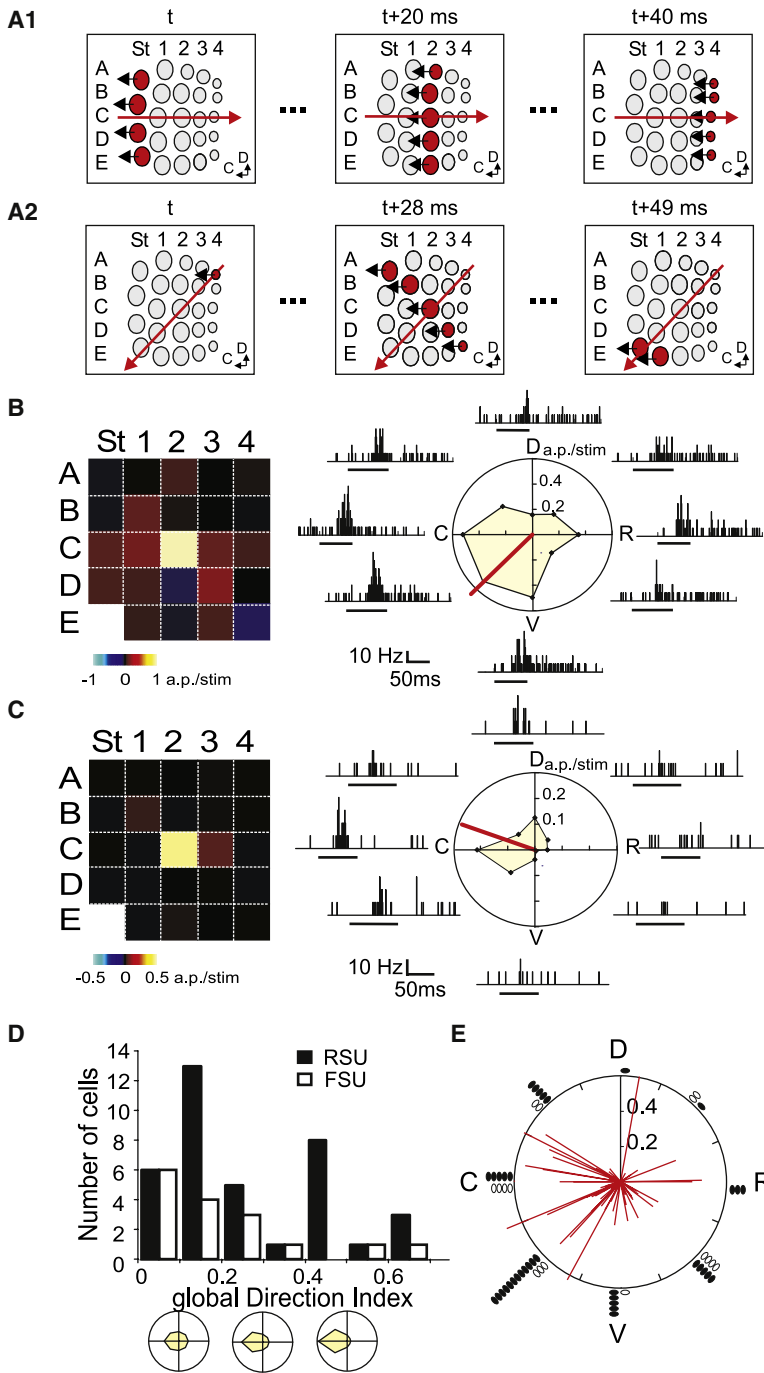


Figure 2. Responses Selective to the Direction of Global Motion

(A) Three steps of the global motion protocol for two directions out of the eight presented ([A1], 0° rostral global motion; [A2], 225° caudoventral global motion), illustrated on a scheme of the whisker pad (St, straddlers; C, caudal; D, dorsal). Black arrows show the local whisker movement (rostrocaudal, 180°). Whiskers in red were stimulated simultaneously at the times indicated, as part of the global motion (red arrow).

(B) (Left) Multiwhisker RF of a layer 5 RSU cell (conventions as in Figure 1B). (Right panel) Polar plot of responses to the eight directions of global motion (spike counts were integrated between 25 and 105 ms from stimulus onset; C, caudal; R, rostral; D, dorsal; V, ventral). The red line is the vector sum of the eight responses in the polar plot, and it points toward the preferred direction. PSTHs of response to each of the eight directions are shown around the polar plot. Bars under the histograms indicate the duration of the stimulation. The global direction index for this cell was 0.24.

(C) Response of a layer 5 FSU cell. Same conventions as in (B). The global direction index for this cell was 0.41.

(D) RSU (black bars, n = 37) and FSU (white bars, n = 16) population distribution of global direction index. Schematic global direction tuning curves with a direction index of 0.1, 0.3, and 0.5 are depicted below the histogram.

(E) Distribution of direction vectors. Each vector represents the preferred global direction for a single unit, and its length represents the direction index. The histogram around the polar plot shows the distribution of preferred directions in 45° segments for FSUs (white dots, n = 16) and RSUs (black dots, n = 37).

profile of the neurons. FSUs show a different behavior, since the preferred angles for proximal and global motion were significantly correlated (angular-angular correlation: $\rho = 0.57$; $p < 0.0005$, Figure 3D1), although, as for RSUs, the directionality index was systematically larger for the global motion ($gDI = 0.20 \pm 0.18$ and $pDI = 0.10 \pm 0.08$, respectively, $p < 0.02$, Figure 3D2).

Global and Local Direction Selectivities Are Independent Properties of Barrel Cortex Neurons

Barrel neurons show significant selectivity to the local direction of PW deflection (Andermann and Moore, 2006; Bruno and Simons, 2002; Lee and Simons, 2004). It is possible then that the preferred angle in our global motion protocol was related to the local direction selectivity of the neuron, suggesting a common cellular and synaptic mechanism for local and global direction selectivity. Conversely, no correlation in the preferred angle for local and global motion would suggest independently generated functional selectivities. To test these hypotheses, we studied the local selectivity by stimulating the PW (C2 in all cases) in eight different local directions (see Figure 4A) and looked at the correlation between global and local direction preferences and selectivities.

Figure 4B shows a typical example of a cell tuned for the direction of deflection of whisker C2. In agreement with findings in the

proximal motion were uncorrelated (angular-angular correlation: $\rho = -0.04$, $p > 0.8$; Figure 3B1). Moreover, the directionality index was in a majority of cases (65%, n = 34) larger for the global than for the proximal motion ($gDI = 0.26 \pm 0.18$ and $pDI = 0.18 \pm 0.10$, respectively, paired t test, $p < 0.005$, Figure 3B2). This increased selectivity occurred without affecting the level of response to the preferred direction (0.31 ± 0.31 a.p./stim. for the “global motion protocol,” 0.35 ± 0.31 a.p./stim. for the “proximal protocol,” paired t test; $p > 0.2$), suggesting that the stimulation of whiskers far from the center of the RF also sharpens the response tuning

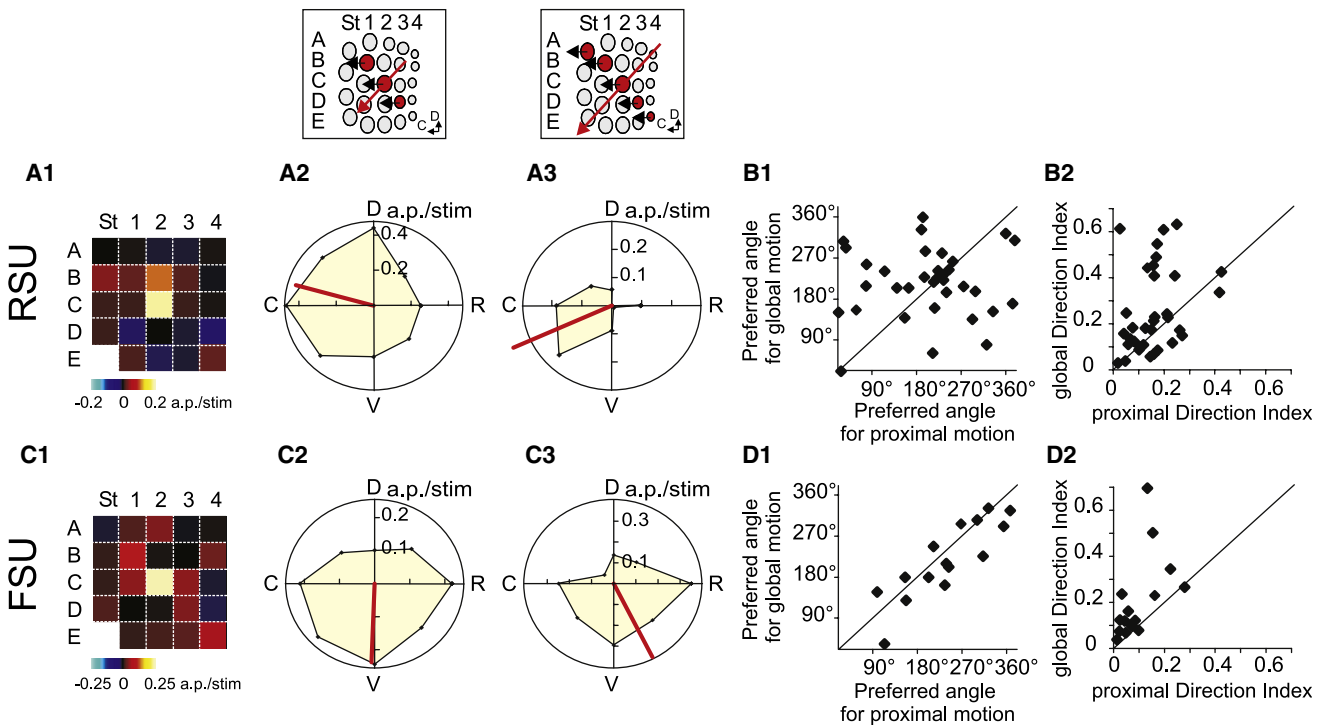


Figure 3. Comparison of Direction Selectivity between Global and Proximal Motion Protocols

(Insets) One of the eight directions of the proximal (left) and the global (right) motion protocols.

(A) Multiwhisker RF (A1) of a granular RSU centered on whisker C2. The polar plots of response to the eight directions of proximal (A2) and global (A3) motion show different preferred directions (red line) and degrees of selectivity ([A2], proximal DI = 0.16; [A3], global DI = 0.45).

(B) Comparison between selectivity to global and proximal motions for the population of RSUs ($n = 34$). (B1) Scatter plot of the preferred direction for the global motion as a function of the preferred direction for the proximal motion. No significant correlation was found. (B2) Scatter plot of the global versus proximal direction indices. The diagonal in both plots shows the unity line.

(C) Analysis of a layer 3 FSU. Same conventions as in (A). Different preferred angles and degrees of selectivity were uncovered ([C2], proximal DI = 0.16; [C3], global DI = 0.61).

(D) Comparison between the selectivity to global and proximal motions for the population of FSUs ($n = 15$). Same conventions as in (B). The preferred directions for global and proximal motions are significantly correlated ($p < 0.0005$). For both FSUs (B2) and RSUs (D2) the direction index is significantly larger for global than for proximal motion.

literature, most RSUs (79%) showed significant selectivity (Rayleigh test, $p < 0.05$) for one of the eight local directions (IDI = 0.32 ± 0.19 ; Figure 4C). Although cells exhibit a wide range of local direction tunings (Figure 4D), the preferred local direction was not equally represented across the C2 barrel neurons (Rayleigh test, $p < 0.05$). The responses of 32 out of 48 RSUs (67%) were tuned to a caudal local direction (90° – 270°), and the circular mean was $228^\circ \pm 92^\circ$. This bias was not found for FSUs (Rayleigh test, $p > 0.4$) that, in accordance with previous studies (Kida et al., 2005; Simons, 1978; Swadlow and Gusev, 2002), showed relatively weak local direction selectivity of responses to PW stimulation (mean IDI: 0.15 ± 0.10 , Figure 4C). The distributions of local direction indices for RSUs and FSUs were significantly different (Wilcoxon test: $p < 0.002$, $n = 64$, Figure 4C).

Despite the fact that the distributions of the preferred direction to PW deflection and to global motions exhibited a similar bias toward caudoventral direction, an angular-angular correlation revealed that the global and local preferred angles (Figure 4E) were not significantly correlated ($\rho = 0.004$; $p > 0.4$, $n = 50$). No correlation was found either between the global and the local direction selectivity indexes (Figure 4F). These two results suggest that the

mechanisms responsible for the selectivity to the direction of PW deflection and to the direction of global motion are not the same. Nonetheless, both mechanisms generate similar levels of selectivity (mean IDI, 0.28 ± 0.18 ; mean gDI, 0.24 ± 0.18 ; paired t test, $p > 0.7$).

Since we studied the selectivity to the global motion with local whisker deflections in the rostrocaudal direction, it remains possible that neurons with local selectivity toward the rostrocaudal axis (i.e., 180°) show the highest global direction index and a preference for caudal (colinear) direction of the global motion. Inspection of the neurons with local preferences around 180° (gray area in Figure 4E) showed no clear bias toward the colinear global motion and quantification of the global direction index of those cells showed no difference with respect to the entire population of cells (unpaired t test, $p > 0.5$).

The Preferred Direction to Global Motion Depends on the Asymmetry of the Receptive Field

The selectivity to global motion direction could be linked to the spatial structure of the RFs. To test this hypothesis, we calculated the asymmetry of the RF (Figures 5A and 5B). We defined

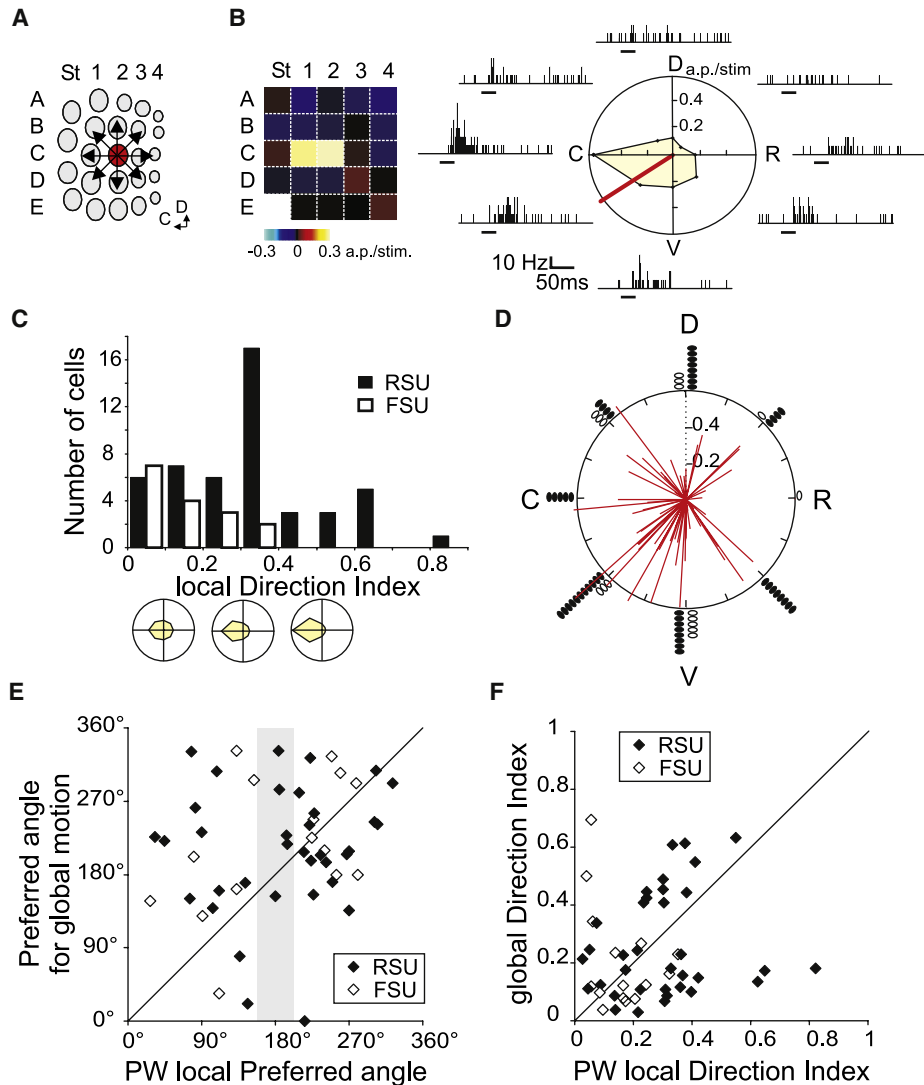


Figure 4. Comparison between Local Deflection of the PW and Global Motion

(A) The PW (red) was deflected in eight directions (arrows).
 (B) (Left panel) Multiwhisker RF of an infragranular RSU. (Right panel) Polar plot of responses to local motion in eight directions obtained by integrating the spike counts between 25 and 105 ms from stimulus onset. The red line is the vector sum of the eight responses in the polar plot, and it points toward the preferred direction. PSTHs of responses to the eight directions are shown around the polar plot. Bars under the histograms indicate the stimulation. The local direction index for this cell was 0.33.
 (C) Distribution of the local direction index for RSUs ($n = 48$) and FSUs ($n = 16$). Schematic direction tuning curves with a direction index of 0.1, 0.3, and 0.5 are depicted below the histogram.
 (D) Distribution of local direction preferences. The vectors represent the selectivity (length) and the preferred direction (angle) of whisker deflection in polar coordinates for each single unit. The histogram around the polar plot shows the distribution of preferred directions in 45° segments for FSUs (white dots, $n = 16$) and RSUs (black dots, $n = 48$).
 (E) Scatter plot of the preferred direction of global motion as a function of the preferred direction of PW deflection (FSUs: white dots, $n = 15$; RSUs: black dots, $n = 35$). The diagonal shows the unity line. The gray area corresponds to the cases with collinear local and global motions ($180^\circ \pm 22.5^\circ$).
 (F) Scatter plot of the global direction index as a function of the direction index of the PW (same conventions as in [E]).

the asymmetry as the vectorial distance from the vibrissa C2 (PW) to the center of gravity of the RF (Andermann and Moore, 2006). In 90% of the RFs, asymmetry values were significantly different from 0 ($p < 0.05$). The mean vector module for the population of single units was 0.47 ± 0.30 ($n = 49$). A polar plot of the asymmetry vectors for the population of single units

(Figure 5B) showed an isotropic distribution (Rayleigh test, $p > 0.4$).

The relation between the selectivity to global motion direction and the asymmetry of the RF depended on cortical depth. The preferred direction to global motion was positively correlated to the angle of asymmetry of the RF for infragranular (angular-angular

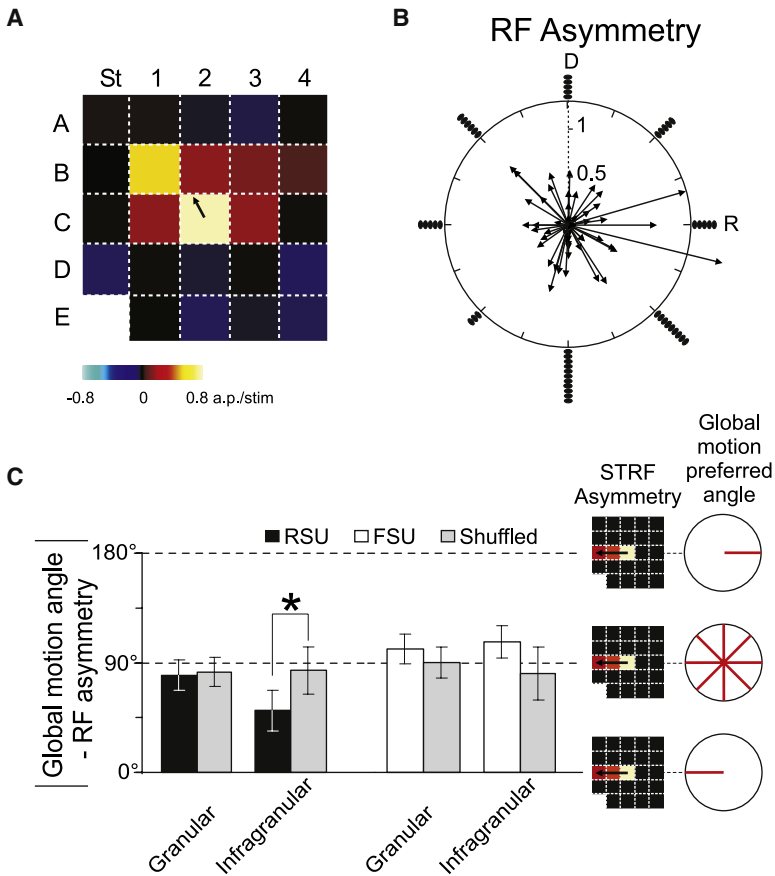


Figure 5. Comparison between Preferred Direction to Global Motion and the RF Asymmetry

(A) RF of a layer 4 RSU cell. Asymmetry (black arrow) is drawn on the RF map.

(B) Population distribution of RF asymmetry. Each vector links the PW (C2) with the center of gravity of the RF. The histogram around the polar plot shows the distribution of single-unit asymmetry vectors in 45° segments ($n = 49$).

(C) Absolute value of the difference between preferred global motion direction and RF asymmetry angle for RSUs (black bars, granular: $n = 19$; infragranular: $n = 10$) and FSUs (white bars, granular: $n = 5$; infragranular: $n = 4$). The gray bars show the average difference for 5000 shuffled data. Error bars are SEM. Cartoons on the right schematize three possible hypotheses relating asymmetry and preferred direction: identical angle (i.e., difference between angles equals 0°, bottom), opposite angle (180°), and independent angle (90°). The absolute value of the difference is significantly smaller for the infragranular RSUs compared to shuffled data (asterisk, unilateral randomization test, $p < 0.05$).

correlation; $\rho = 0.15$, $p < 0.05$, $n = 10$) but not granular ($\rho = -0.08$, $p > 0.9$, $n = 19$) RSUs. We observed no significant correlation for the FSUs. This angular-angular correlation tested positive associations between two measured angles without taking into account their phase difference. For assessing the similarity between angles we calculated the absolute value of their difference. The angular differences can take values from 0° (identical angles) to 180° (opposite angles). If the two angles are randomly distributed the angular differences are uniformly distributed and their mean value is 90°. Figure 5C shows the mean angular difference between preferred direction to global motion and RF asymmetry, as well as the mean angular difference for 5000 shuffled samples of the data (see Experimental Procedures). The distribution of the angular differences for the infragranular RSUs was significantly different from a uniform distribution (Kolmogorov-Smirnov test, $p < 0.05$), and the mean of the distribution was significantly smaller than the mean angular difference of the shuffled data (unilateral randomization test, $p < 0.05$). The distributions of angular differences of granular RSUs and of FSUs were not significantly different from a uniform distribution (Kolmogorov-Smirnov test $p > 0.9$ and $p > 0.15$, respectively).

Selectivity to Global Motion for Different Directions of Local Deflections

We tested whether the selectivity to global motion is specific to the local direction of individual whiskers deflection along the rostrocaudal axis (180°), a parameter held constant in the original

protocol. We thus repeated the same protocol but with the actuators turned by 45° clockwise with respect to the original protocol, so that the local motion was now from the rest position of the whisker to a caudodorsal position (135°, Figures 6A and 6B). Fifty-seven percent of the cells ($n = 8$ out of 14) showed a statistically significant directional selectivity for global motion, indicating that this selectivity can be generated when the local stimuli are in another direction than the rostrocaudal local axis. The distribution of global direction indexes for the 135° local motion was similar to the original distribution (Figure 6A), although there was a shift toward smaller values that was marginally significant (Kolmogorov-Smirnov test, $p < 0.02$). The distribution of preferred directions (Figure 6B) showed no particular bias (Rayleigh test for nonuniformity, $p > 0.6$), either for the caudoventral quadrant where the distribution for 180° was centered (Figure 2E) or at 45° from it in the caudal direction. We conclude from here that selectivity to global motion is not specific to local motion in a particular direction.

The Selectivity to Global Motion Depends on the Apparent Speed of the Stimulus

From the previous observations, we conclude that responses to contacts with an object and the resulting motion of the vibrissae depend less on the direction of motion of the individual vibrissae than on the gross motion defined by the relative timings across the group of vibrissae. Here, we asked whether the selectivity to global motion depends on the relative timings of whisker deflections by changing the interstimulus interval. We applied the original protocol but with all delays multiplied by a fixed factor: first, a factor of 0.2 (delays of 2 and 1.4 ms, fast protocol), and second, by a factor of 4 (delays of 40 and 28 ms, slow protocol). In response to the fast-motion protocol, the distribution of global direction indexes was significantly shifted toward 0 (Kolmogorov-Smirnov test, $p < 0.01$, $n = 10$, Figure 6C). Nonetheless, 40% of the cells exhibited significant global direction

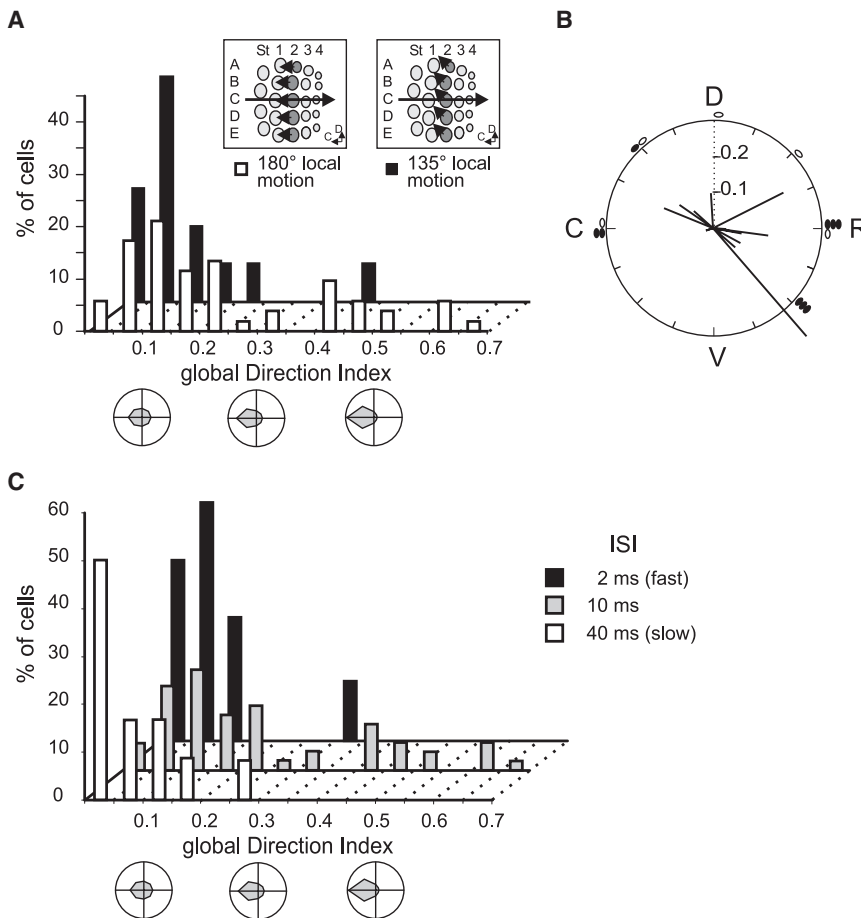


Figure 6. Dependence of Direction Selectivity on Local Motion Direction Plane and on Apparent Speed of Global Motion

(A) Distributions of the global direction selectivity index tested with a local 180° caudal motion (white bars, $n = 53$) and with a local 135° caudodorsal motion (black bars, $n = 14$). Schematic direction tuning curves with a direction index of 0.1, 0.3, and 0.5 are depicted below the histogram. The insets show one step of the caudodorsal global motion obtained with different local motions.

(B) Distribution of global direction vectors for units tested with a local caudodorsal motion. For each single unit, the vector angle represents the preferred global direction, and the vector length represents the direction index. The histogram around the polar plot shows the distribution of preferred directions in 45° segments for FSUs (white dots, $n = 5$) and RSUs (black dots, $n = 9$).

(C) Distributions of the index of global direction selectivity for cells tested with interstimulus intervals (ISI) for horizontal and vertical stimuli of 10 ms (gray bars, $n = 53$), 2 ms (black bars, $n = 10$), and 40 ms (white bars, $n = 12$). The ISIs for the oblique directions were 7.1, 1.4, and 28 ms, respectively.

Nonlinearities Shape the Cortical Response to Global Motion

The first-order (linear) prediction of the responses integrated over the whole poststimulus time histogram (PSTH) for each direction of the global stimulus is isotropic in our protocol since local

selectivity. This percentage was reduced to 25% in the case of the slow-motion protocol (Kolmogorov-Smirnov test, $p < 0.01$, $n = 12$). Thus, global direction selectivity can be revealed for a range of interstimulus intervals; however, there is a dependence on the apparent speed of the stimulus such that the delays that we initially chose, compatible with behaviorally induced contact times, generate more selectivity than shorter or longer intervals.

Selectivity to Global Direction Builds Up from Short-Latency Cortical Responses

If the selectivity to global direction emerges in the cortex, one can expect that it builds up after a certain delay corresponding to the sequential activation of the different cortical layers. We studied the temporal evolution of response for the global directions eliciting maximal and minimal responses. The response was integrated within windows of 10 ms duration, with a delay from the PW stimulus onset varying from 0 to 60 ms (Figure 7A). Maximal and minimal responses did not differ significantly until 20 ms of response from PW stimulation (Figures 7B and 7C). Significant differences were observed from 20 ms on after PW stimulation (paired Student t test, $p < 0.0001$). The selectivity to the global direction builds up progressively during the first 40 ms after the stimulation of the PW (two-way ANOVA, $p < 0.05$ for interaction between time window and global direction).

deflections are invariant. A linear prediction model consisting in the sum of appropriately time-shifted single-vibrissa responses (Figure 8A) was compared to the actual responses across time (from 0 to 60 ms). We observed that the selectivity to global direction is due to a suppression of response to nonoptimal global directions and not to a facilitation of response to the preferred global direction (Figure 8B). The suppression builds up progressively during the stimulation for the preferred (two-way ANOVA testing the interaction between time and type of response, observed or predicted, $p = 0.05$) and the nonpreferred directions (two-way ANOVA, $p < 0.002$).

Using a model-based approach, we tested the outcome of several nonlinearities to explore the mechanisms underlying the global motion selectivity. We computed three predictions resulting (1) from a threshold-like filter applied to the linear prediction, (2) from a model including suppressive interactions between neighboring whiskers, and (3) from the same model including in addition a spatial asymmetry between the suppressive interactions.

Thresholding is a classical nonlinear operator reflecting the intrinsic properties of the neurons (Priebe and Ferster, 2008). We have applied a threshold-like filter to the linear prediction, the half-squared operator (Heeger, 1993). The half-squared nonlinearity induces only a slight asymmetry in response to the global motion stimulation (direction index = 0.03 ± 0.01) and does not

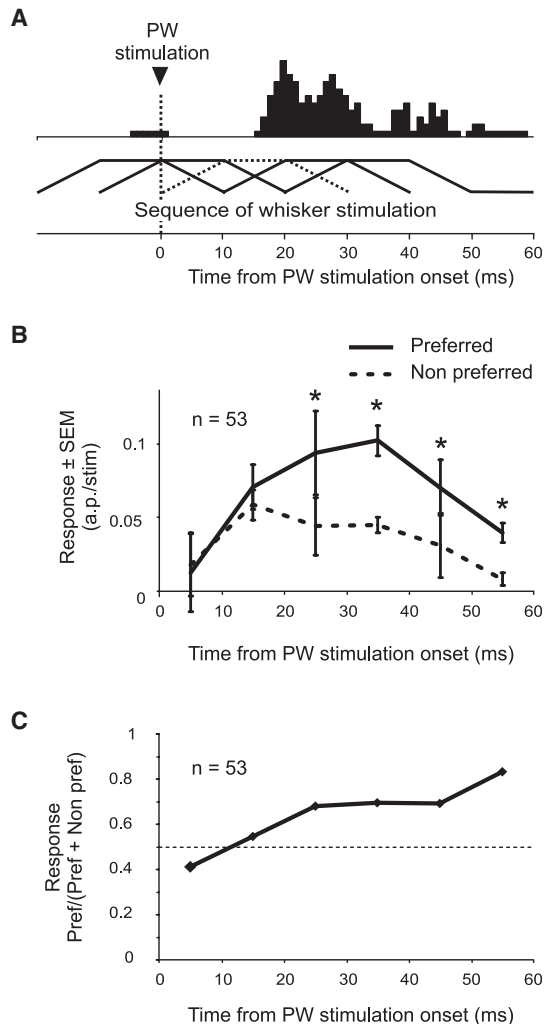


Figure 7. The Selectivity to Global Direction Builds Up Progressively

(A) PSTH in response to a sequence of whisker stimulation in a given direction. A sequence of whisker stimulation including the PW (dashed) is depicted under the PSTH. The onset of PW stimulation (vertical dotted line) is used as a trigger for integrating the response across different time windows of 10 ms duration. (B) Average population responses to the direction of global motion eliciting the maximal (solid line) and minimal (dashed line) responses were computed for different time windows from the PW stimulation. Significant differences (paired t test, $p < 0.01$) are indicated with asterisks. (C) Mean population ratio of direction selectivity (maximal response over the sum of maximal and minimal responses) for the same time windows from the PW stimulation used in (B).

induce a bias in the population toward a particular direction (Rayleigh test, $p > 0.1$, see Table S1). These results rule out the possibility that the selectivity could simply be obtained by thresholding the linear prediction.

We then took into account suppressive interactions between immediate neighbor whiskers (Simons, 1985; Simons and Carvell, 1989; Ego-Stengel et al., 2005). The statistical analysis of the direction vectors predicted by the suppressive model is presented in Table S1. A slight asymmetry in response to global motion direction is predicted (direction index = 0.04 ± 0.03), but it

is lower than the experimentally observed selectivity (paired t test, $p < 10^{-7}$). In addition, the distribution of the preferred angles predicted by the suppressive model is not biased toward a particular direction (Rayleigh test, $p > 0.3$) as the experimental data.

Finally, we added to the suppressive model the spatial asymmetry observed for two-whisker interactions (McCasland et al., 1991). Although the predicted responses were still less suppressed than the observed ones (Figure 8B), the time dependence of the predicted suppressive buildup was consistent with that observed for the preferred direction (ANOVA, $p > 0.1$ for interaction between time and the type of response, predicted or observed) but not for the nonpreferred direction (ANOVA, $p < 0.05$). We did not find any significant difference between the predictions of the suppressive model for the preferred and the nonpreferred directions (see Figure 8B, left and right dashed lines) and consequently, the level of selectivity obtained was still low (direction index = 0.04 ± 0.04). Nonetheless, we observed a strong population bias (Rayleigh test, $p < 0.0001$, see Table S1) toward a caudoventral direction ($247^\circ \pm 68^\circ$) close to that observed in the data. This suggests that the mechanism involved in generating the spatial asymmetry of two-whisker interactions also takes part in generating the selectivity to global motion direction.

We also tested the relation between the preferred directions to global and proximal motions. As expected from the predictions based on the suprathreshold RF, all the nonlinear models predicted a strong correlation between them (angular-angular correlation $p < 10^{-17}$, see Table S1), a correlation observed only for FSUs in the experimental data.

DISCUSSION

Our results show that barrel cortex neurons integrate contextual information from the entire whisker pad and extract the direction of global motion independently of the local direction of whisker deflection. Thus, individual neurons not only code for local aspects of tactile stimuli like temporal frequency or velocity but also for large-scale properties of complex tactile scenes. The directional selectivity to global patterns of stimulation shown here could not be derived from the study of local selectivities of individual whiskers and could only be unmasked through the use of a multiwhisker stimulator. Global direction selectivity is in our view comparable to the contextual effects of the association fields outside the classical RF in the visual cortex (Field et al., 1993), and may be paralleled with a recent study performed on monkey digit RFs (Thakur et al., 2006).

Methodological Considerations

Global selectivity could have been produced if there were an anisotropic physical coupling of whiskers, via movement of the pad skin and muscles, particularly when multiple whiskers are moved in a correlated way. Two arguments point against this possibility.

First, we have measured with a laser device (resolution $0.1 \mu\text{m}$) the position of whisker C2 during the stimulation of each adjacent whisker separately and found an induced movement of C2 of 0.006° at most. We have then measured an eventual

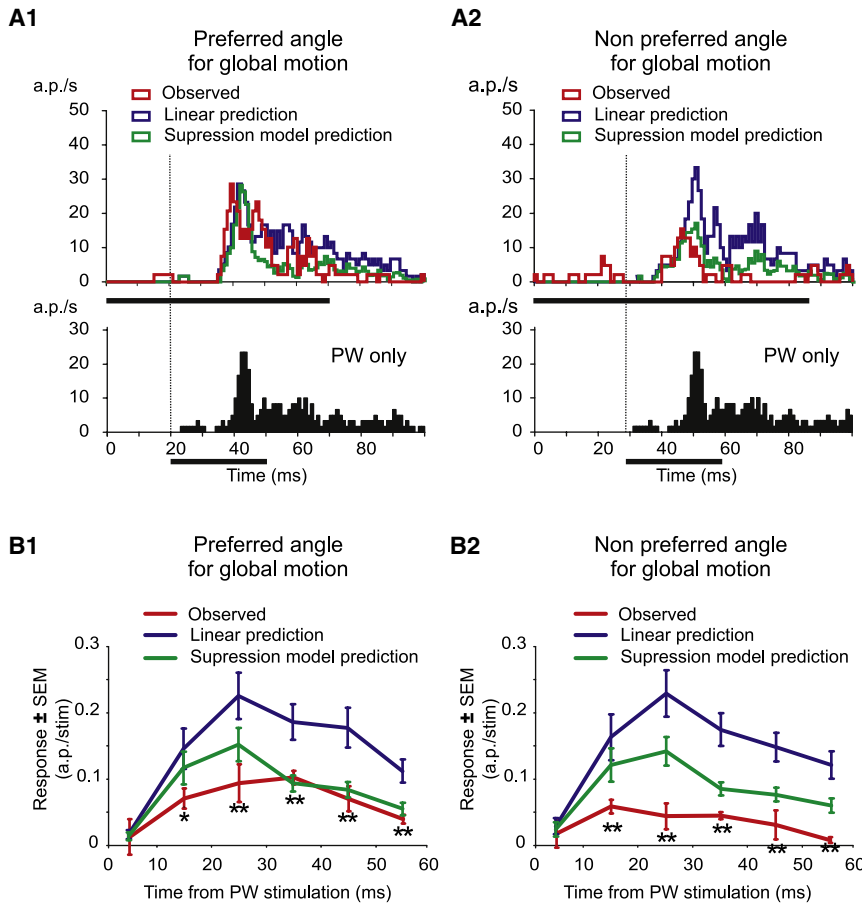


Figure 8. Nonlinearities Are Responsible for Global Direction Selectivity

(A1) Peristimulus time histogram of responses of a layer 4 RSU observed (red histogram) or predicted by a linear model (blue histogram) or a suppression model (green histogram) for the preferred angle of global motion. The linear prediction model consisted of the sum of appropriately time-shifted single-whisker responses that were recorded separately from isolated whisker deflections. The suppression model incorporated two-whisker suppression factors. Response to the PW stimulation (PW only) is depicted for comparison. Bars under the histograms indicate the duration of the stimulation. The dashed line indicates the onset of PW stimulation.

(A2) Same as (A1) for the angle of global motion eliciting the minimal response.

(B1) Average population responses ($n = 53$) recorded during stimulation (red line) or predicted by a linear model (blue line) or the suppression model with asymmetry (green line) for the preferred angle of global motion. Responses were computed for different time windows of 10 ms starting from PW stimulation. Asterisks ($p < 0.01$) and double asterisks ($p < 0.001$) indicate significant suppression (paired t test).

(B2) Same as in (B1) for the angle of global motion eliciting the minimal recorded response. Note that responses to global motion are sublinear and that global direction selectivity results from a differential suppression of responses.

displacement of whisker C2 during the global motion stimulation protocol in eight different directions, particularly right before the stimulation wave reaches it, and found an induced displacement of C2 of 0.01° at most. These displacements cannot activate cortical neurons since the activation threshold of ganglion cells is well above these values (see Figure 7 in Gibson and Welker, 1983). Second, ganglion cells are strictly monovibrissal, that is, a movement of an adjacent whisker does not produce spiking activity of first-order afferents (Gibson and Welker, 1983; Szwed et al., 2003). We conclude that the minor physical coupling between adjacent whiskers that we measured is far below the threshold of ganglion cells.

To standardize the protocol across animals, we considered the arrangement of the whisker array as a square matrix. However, the departure of the actual whisker pad from a square matrix could produce systematic anisotropies of the global motion selectivity. Thus, we have measured the 3D geometry of the whisker array at 7 mm from the follicles (i.e., the distance at which the piezoelectric benders contact the whiskers in our setup). We have found, as expected from a gross inspection of the pad, that the whisker array is not square. Since we have kept the interstimulus intervals constant for every direction (10 ms for horizontal and vertical axes, 7.1 ms for oblique), the deformations generate changes in apparent speed depending on the axis. If these deformations and the changes in apparent speed they generate were

the main cause of the global motion selectivity, the angles eliciting the maximal response should be the same for all cells. Although many global motion preferences were indeed aligned to the rostroventral direction, 72% of the preferred direction vectors were not in that direction. In addition, if the pad deformation was the main reason for the global motion preference, one would expect to have the same distribution of preferred orientations independent of the stimulus conditions. This is not the case, since for a different plane of stimulation (45° apart) the distribution of preferred directions is different (see Figure 6).

Disambiguating Local versus Global Processing

To disambiguate local from global integration, we used only rostrocaudal local whisker deflections irrespective of the global direction. It should be stressed here that we were interested in studying mechanisms of sensory integration, and not in mimicking behavior. Nevertheless, global patterns of motion similar to those implemented here are likely to occur in a natural environment. Because whisker sweeps have a similar trajectory, objects that differ in their orientation will cause activation of the whisker population in different global directions (Polley et al., 2005), with interstimulus intervals close to the ones used here (Sachdev et al., 2001).

An alternative protocol, using local directions colinear with the global direction, would have precluded the interpretation of

results. Since most neurons are selective to the local direction of whisker deflection, the linear prediction of the global motion protocol derived from the local selectivity would have been anisotropic and then the nonlinearities introduced by the stimulation of the adjacent whiskers would at most have modulated the initially biased tuning curve. Our protocol imposes an isotropic prediction to start with allowing us to study nonlinearities introduced by the stimulation of the entire whisker pad. A recent study (Khatri and Simons, 2007) showed that suppressive temporal interactions are equivalent for all angles of PW deflections. If this property is generalized to the whole whisker pad, it can be predicted that the same selectivity to global motion will be found for any direction of local whisker deflection. Here, the use of a local direction other than rostrocaudal (but invariant across the eight directions) resulted in a different distribution of preferred directions for global motion, suggesting that the preferred global direction is not the same for all local directions. However, we did not test the global selectivities for two local directions on the same cells. Further experiments will be necessary for testing the hypothesis that responses to gross contact with an object, and subsequent motion of the vibrissae as a group, depend less on the direction of motion of the individual vibrissae as compared to the direction of motion established by the relative timings across the group of vibrissae.

Remote Whiskers Modify and Sharpen the Global Motion Tuning Curve

For analyzing the contribution of the more peripheral whiskers to the direction selectivity of global motion, we tested the neuronal responses to a proximal motion protocol that included only the PW and the eight adjacent whiskers. FSUs preferred the same direction for the global and proximal motions. This suggests that the same mechanism underlies both preferences, the stimulation of the more distal whiskers sharpened the tuning curve without affecting the preferred direction. RSUs showed different preferred directions for global and proximal motions. It is difficult to reconcile this observation with a single mechanism generating different selectivities as a function of the spatial scale of the multiwhisker stimulations. Thus, in addition to increasing the selectivity for global direction, the remote whiskers reshape the tuning of RSUs.

Mechanisms Underlying the Selectivity to Global Motion

The linear summation of responses to single-whisker stimulation could not explain the selectivity to global motion observed here. This discrepancy between the experimental data and a linear model indicated the presence of nonlinear mechanisms, notably suppressive, shaping the cortical response to spatiotemporally distributed stimuli.

We tested three possible sources of nonlinearities by incorporating them in a simple linear model. First, a threshold-like operator applied on the linear prediction failed to generate substantial global selectivity, suggesting that filtering the spatiotemporal integration of subliminal inputs by the spike threshold is not sufficient to differentiate responses to complex sensory stimuli. Second, we introduced cross-whisker suppression (Simons and Carvell, 1989; Higley and Contreras, 2003; Ego-Stengel et al., 2005). Indeed, our protocol uses interstimulus intervals in

the range of those engaging maximal suppression between whiskers. Also, we observed less selectivity for much shorter or longer interstimulus intervals corresponding to the bounds of the classic suppression window. Taken together, these observations suggest that cross-whisker suppression combined with the spatial asymmetry of barrel cortex RFs (Figure 5) could potentially induce an anisotropy of the response to the global motion protocol. This approach is in line with a recent model accurately predicting responses to texture-like stimuli from the responses to individual whisker deflections and the dynamics of two-whisker interactions (Bolori and Stanley, 2006). However, in our hands, this simple suppression model yielded very low selectivity, suggesting that the combination of elementary responses in order to predict the activity generated by more complex sensory stimuli cannot be generalized to patterns involving a large part of the whisker pad.

In a third attempt, we modified the standard cross-whisker suppression by taking into account the asymmetry depending on the spatial location of the adjacent whisker (McCasland et al., 1991; Brumberg et al., 1996; Ego-Stengel et al., 2005). Again, the simulated responses were very similar for all directions of global motion. Nonetheless, this last model succeeded in predicting the overall average preferred angle for global selectivity. Thus, our results are compatible with the involvement of cross-whisker suppression in the generation of global motion selectivity, but indicate that other nonlinearities (detailed below) have to be taken into account in order to explain the magnitude of the phenomenon.

By construction, in the class of models that we explored, nonlinear interactions occurred at a cortical level between the inputs coming from the different whiskers, each modeled by the measured cortical PSTH in response to single-whisker deflections. However, a recent study pointed to substantial cross-whisker interactions in the thalamus (Higley and Contreras, 2007; but see Simons and Carvell, 1989, and Brumberg et al., 1996, for opposing evidence), suggestive of the contribution of subcortical mechanisms to multiwhisker sensory integration. This possibility is partly at odds with the build-up of global motion selectivity that we observed (Figure 7), in which the difference between the optimal and non-optimal responses became significant at longer delays than those corresponding to the thalamic afferent drive. In line with this observation, Mirabella et al. (2001) have shown that the earliest cortical response to multi-whisker deflection was linear whereas later cortical responses were highly nonlinear, suggesting a cortical origin of their multi-whisker suppression. In order to comply with a cortical origin of the global motion selectivity, the spread of activity in the cortex should occur at a speed compatible with the interstimulus interval that we have used between the stimulation of adjacent whiskers. There is evidence that focal activation of one barrel generates a spreading wave of excitation through L2/3 and L5 that reaches the neighbor barrel in 5–10 ms (Wirth and Luscher, 2004). All these evidences together are consistent with the contribution of cortical mechanisms in the emergence of the selectivity to global motion.

We only considered a standard two-whisker interaction in our models. There is however a large diversity of two-whisker interaction curves, such that even facilitation can be found for some

cells depending on the particular pair of whiskers stimulated (Shimegi et al., 1999; Ego-Stengel et al., 2005). Global motion selectivity could arise from the cell- and whisker-specific interaction of responses within the RF of each cell. In order to test this possibility, the cross-whisker interaction curves for each pairwise combination of vibrissae would have to be measured for each recorded cell, which, in practice, would require a tremendous amount of time. Also, the models were restricted to interactions between whiskers evoking suprathreshold responses, whereas it is well-known that subliminal responses are elicited by other whiskers. The nonlinear summation of excitatory and inhibitory postsynaptic potentials could be studied by developing a detailed cellular model. Finally, it is conceivable that the selectivity to global motion cannot be reduced to simple nonlinearities such as a threshold or second-order interactions. Higher-order nonlinearities, ranging from complex interactions between the single-whisker subliminal responses within the dendritic tree to the differential engagement of intracortical inhibitory loops, could all participate in the encoding of information about the collective properties of the stimuli.

Possible Columnar Organization of the Global Motion Selectivity

A previous study in the barrel cortex (Andermann and Moore, 2006; see also Sato et al., 2007) showed that the gravity center of RFs is correlated with the anatomical position of the recorded cell within a barrel. Asymmetric RFs were found at the border of the whisker-related cortical column. Consequently, our measure of the center of gravity of the RFs, together with the knowledge that all our recordings were made in the C2 column, allows us to tentatively locate the recorded neurons within the cortical column. The relation we found between preferred direction of global motion and RF asymmetry for the infragranular RSUs suggests a possible columnar organization of the preference to global motion direction, where neurons located at the border of the column would show a preferred global direction toward the closest adjacent whisker.

In conclusion, the current results bring strong support for a new way of considering the functional organization of the barrel cortex, where neurons not only integrate local information from the PW but also extract information contained in the joint and coordinated tactile contacts of all the whiskers.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Animal Preparation

Male Wistar albino rats ($n = 14$, mean weight \pm SD = 300 ± 50 g) were used. Experiments were performed in conformity with National (JO 87-848) and European legislation (86/609/CEE) on animal experimentation. Rats were anesthetized with urethane (1.5 g/kg, i.p.). Atropine methyl nitrate (0.3 mg/kg, i.m.) was injected to reduce respiratory secretions. The heart rate and the electrocorticogram (ECoG) were monitored throughout the experiment. Anesthesia was maintained at stage III-3 through online analysis of the frequency content of the ECoG, of the heart rate, and the control of reflexive movements (Friedberg et al., 1999). Supplementary doses of urethane (0.15 g/kg, i.p.) were administered when necessary. Body temperature was maintained at 37°C. The animal was placed in a stereotaxic frame, and the snout was held by a modified head holder (Haidarliu, 1996) allowing free access to the right vibrissae. The left posteromedial barrel subfield (PMBSF, P0-4, L4-8 from Bregma (Chapin and Lin, 1984) was exposed. Once the electrode had been positioned on

the cortex, the craniotomy was covered with a silicon elastomer (Kwik-Cast, WPI).

Electrophysiological Recordings

Neural activity was recorded extracellularly with tungsten electrodes (FHC, 2–10 MOhm at 1 KHz) vertically lowered in a cortical column corresponding to barrel C2. Signals were amplified (gain 5000) and filtered (0.3–3 kHz) for spike activity. For each recording site, up to three single units were isolated using a template-matching spike sorter (MSD, Alpha-Omega, Israel). After recordings at a given site, the electrode was advanced by at least 100 μ m to avoid recording the same units. Spike time acquisition and data processing were done with custom-made software (Elphy, G. Sadoc, CNRS-UNIC). Well-discriminated single units were classified as fast-spiking (FSU, putative inhibitory) or regular-spiking (RSU, putative excitatory) (Bruno and Simons, 2002).

Histology

At the end of the experiments, three electrolytic lesions (50 pulses of 200 ms duration of 10 μ A delivered at 0.3 Hz) were made at known depths, 500 μ m apart. After a lethal dose of pentobarbital (Dolethal), animals were perfused transcardially with phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4) followed by 4% paraformaldehyde (in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4). Coronal sections (80 μ m) of the left PMBSF were stained with cresyl violet to visualize cortical layers. Cells were classified as supragranular, granular, and infragranular when recorded from layers 2/3, 4, and 5/6 respectively.

Whisker Stimulation

We have developed a stimulator composed of 25 independent piezoelectric actuators (Polytec-PI, Germany) adapted to the five rows and the five caudal arcs of the whisker pad. Since the most caudal arc of whiskers contains only four whiskers, the fifth piezoelectric bender in that arc was not connected to any whisker, and its deflection was used as a blank for estimating the level of spontaneous activity. The whiskers were kept, unless moved, at their initial resting position and angle. Whiskers were trimmed to 10 mm length and inserted 3 mm into short polypropylene tubes of adjusted diameter glued on the actuator. The actuators moved only along the rostrocaudal axis except for a multidirectional actuator (Noliac, Denmark) connected to whisker C2. The deflection amplitude of each actuator was calibrated with a laser displacement-measuring system (Micro-Epsilon, France). Actuators were driven with RC-filtered (time constant = 2 ms) voltage pulses of 30 ms duration (with 10 ms plateau) to produce oscillation-free rostrocaudal (180° local direction) displacements of 114 μ m at 7 mm from the follicle, with an initial velocity of 130°/s. In a separate series of experiments ($n = 2$, 14 cells), all actuators were turned 45° clockwise so that the local direction of movement was now from the rest position to a caudoventral one (135°).

Spatiotemporal Receptive Fields

We used sparse noise stimulation to assess spatiotemporal receptive fields (STRF). One sequence of stimulation included the deflection of every one of the 24 whiskers in a random order at 20 Hz. At least 120 random sequences were presented. Forward correlation techniques (Binguier et al., 1999) were applied to build STRFs online. The STRF provides a good approximation of the linear RF of the cell and makes possible a quantification of its topography.

Local Directional Selectivity of Principal Whisker

To assess local direction selectivity, the PW (C2) was deflected in eight different directions spanning 360°. One hundred twenty-eight random sequences of the eight directions were applied. Within a sequence, the PW was deflected at 2 Hz and an interval of 1 s was applied between two consecutive sequences.

Multiwhisker Global Directional Selectivity

We have applied, on 53 single neurons, rostrocaudal deflections of the 24 whiskers in spatiotemporal orders that generate apparent global motions in eight different directions. The duration of a sweep in the horizontal and vertical directions was 70 ms (four inter stimulus intervals of 10 ms each) and the PW was deflected 20 ms after the beginning of the sweep. For oblique directions, a sweep lasted 86.6 ms (inter stimulus interval: $10/\sqrt{2} = 7.1$ ms) and the onset of the PW deflection was 28 ms after the beginning of the sweep (see Figure 2).

We applied 128 random sequences of the eight directions. The presentation rate within a sequence was 2 Hz, and an interval of 1 s was applied between two consecutive sequences. Previous work showed no adaptation at that frequency of stimulation (see Figure 3A in Ego-Stengel et al., 2001) and in the present study we did not find a reduction in the amplitude of the response between the first and the last deflection of the first sequence of stimulation (ratio of responses [last/first] = 1.07). We also applied on the same neurons a similar protocol but limited to the eight whiskers immediately surrounding whisker C2. In addition, we applied on a separate set of cells ($n = 12$) the global motion protocol with interstimulus intervals scaled first by a factor of 0.2, and second by a factor of 4 (interstimulus intervals of 2 and 40 ms for the horizontal and vertical directions, and of 1.4 and 28 ms for the oblique directions), while keeping the waveform of the command to individual actuators unchanged.

To standardize the protocol across animals, we considered the arrangement of the whisker array as a square matrix. However, the actual geometry of the whisker array departs from a square matrix, so that the motion is not uniform along the different axes and across axes. We examined if the speed modulation depends on the direction of the stimuli and found no relationship with the distribution of preferred global motion directions, indicating that the departures from a uniform movement are not responsible for the global motion selectivity.

Data Analysis

For each stimulation condition, we calculated 1 ms bin peristimulus time histograms from which the response latency was obtained as the first bin exceeding the level of the spontaneous activity by at least three times the standard deviations (SD), and for which the average response of that bin and the following one exceeded the level of $3SD/\sqrt{2}$.

For each single unit, we calculated the response latencies and amplitudes for each of the 24 whisker stimulations. The PW was defined as the whisker eliciting the response with shortest latency and largest magnitude. All analyzed neurons had whisker C2 as the PW ($n = 70$). Cells were included in the analysis only if at least one of the stimulation protocols elicited a significant average response above three standard error of the mean (SEM) spontaneous activity level calculated on a trial by trial basis. Five cells did not respond enough to sparse noise stimulation and were removed from further analysis.

Spatiotemporal Receptive Field

For each whisker, spike counts were averaged 10–60 ms from stimulus onset and the spontaneous activity was subtracted. We calculated for each whisker position (x, y) , a response magnitude $R(x, y)$. The matrix $(R)_{x,y}$ defined an activity map of 24 pixels. For the calculation of the asymmetry, only pixels with a significant level of activity (spike count larger than three SEM of the spontaneous activity) were considered (nonsignificant pixels were forced to 0). When the spatial RF contained at least two significant pixels, we quantified the asymmetry as follows:

The coordinates of the center of gravity of the spatial RF-map (see Andermann and Moore, 2006; Drew and Feldman, 2007 for a similar calculation) were defined as

$$(x_g \quad y_g) = \left(\frac{\sum_{x,y} xR(x,y)}{\sum_{x,y} R(x,y)} \quad \frac{\sum_{x,y} yR(x,y)}{\sum_{x,y} R(x,y)} \right)$$

The asymmetry of the spatial RF map was defined as the vector connecting the coordinate of the maximum response (C2 in all cases) to the coordinate of the center of gravity. To test the statistical significance of the asymmetry, we split the data used for calculating each RF into two (by taking every other trial) and computed two independent RFs for every cell. From the difference between the centers of gravity of the two RFs, we recovered the standard deviation of the asymmetry for the cell population. Asymmetry values beyond 2 SD (larger than 0.16) are significantly non-null at a level of $p < 0.05$.

Global Motion and Principal Whisker Local Directional Selectivities

A similar analysis was applied on protocols testing the selectivity of the response to PW local direction and to multiwhisker global direction. The first two sequences of stimulation (out of 128) were excluded from the analysis to ensure that only responses in a steady-state regime are included (see

Ego-Stengel et al., 2001). The response magnitude (R_i) to each direction (θ_i) of stimulation was defined as the spike count averaged on a time window calculated from a population PSTH and that captured the entire response. The time window was 80 ms long starting 10 ms from the local stimulation of the PW or starting 25 ms from the onset of the multiwhisker stimulation. The actual mean latencies of responses were 11 and 28 ms, respectively, so the time windows started before any significant response appeared. Compared to other laboratories we used here relatively small whisker deflections and this might explain our slightly long latency values. The average spontaneous activity level calculated in the 40 ms preceding the stimulation was subtracted from the evoked activity. The preferred direction D_{pref} was defined as the circular mean (Fisher, 1995)

$$D_{pref} = \arctan \left[\frac{\sum R_i \sin(\theta_i)}{\sum R_i \cos(\theta_i)} \right]$$

To quantify the direction selectivity, a direction index (DI, gDI for global direction, pDI for proximal direction, lDI for local direction) was defined as

$$DI = \sqrt{\frac{\left[\sum R_i \sin(\theta_i) \right]^2 + \left[\sum R_i \cos(\theta_i) \right]^2}{\sum R_i}}$$

This index takes values from 0 (equal responses to all directions) to 1 (complete selectivity to one direction).

We tested the direction selectivity with a Rayleigh test of circular uniformity on the following distribution of angles: for each spike consecutive to stimulation, the corresponding angle was included in the distribution. We subtracted from it the number of spikes emitted during the spontaneous activity period, and any resulting negative values were set to 0.

We measured the relationship between circular variables using (1) the angular-angular correlation coefficient (Fisher, 1993) and (2) the mean absolute value of their difference. We tested the significance of both parameters using an adapted randomization test (Fisher, 1993) based on the distribution of 5000 shuffled exemplars of the data.

Linear and Nonlinear Models of Response to Multiwhisker Stimuli

For each cell, we calculated the linear prediction of the response to the multiwhisker directional stimuli as the sum of the 24 individual-whisker PSTHs for that cell, each time-shifted by the appropriate delay. In order to diminish the level of noise in all predicted responses, the activity of the STRF was considered only between 0 and 90 ms after stimulation and the PSTHs with no significant activity were set to 0 before any calculus.

We then calculated three different nonlinear predictions. First, we applied the half-squared operator to the linear prediction (Heeger, 1993). Each bin of the linearly predicted PSTH with a negative activity is set to 0 and each bin with a positive activity is squared. In order to compute a nonlinear prediction taking into account the time course of cross-whisker interactions, we applied a dynamic model of whisker suppression in which the time-shifted PSTHs ($L_{w,t}$ where w is the whisker identity) were scanned and gradually suppressed by the responses to adjacent whiskers before being summed. At each time step ($t = 1$ ms), (1) 24 suppressive coefficients ($S_{w,t}$) were calculated from the past activity elicited by the 24 whiskers (see below) and (2) the activity elicited by each whisker was calculated as the linear expectation for that whisker multiplied by the suppressive coefficients of its eight adjacent whiskers. (3) The predicted response (P_t) was then calculated as the sum of the 24 suppressed PSTHs.

$$\text{for } 0 < t < 140 \text{ ms} \begin{cases} (1) & S_{w,t} = \left(1 - \frac{\sum_{t_q=t-50}^{t-1} A_{w,tq} F(t-tq)}{M} \right)^4 \\ (2) & A_{w,t} = \prod_{w' = \text{adjacent_whiskers}} (S_{w',t}) \times L_{w,t} \\ (3) & P_t = \sum_w A_{w,t} \end{cases}$$

where M is a constant calculated so that the maximal possible suppression is equal to 100%, and $F(t)$ is a parametric function sculpting the two-whisker interaction curve. Both the F function and the power 4 in the coefficients $S_{w,t}$ were chosen so that the average two-whisker interaction curve resembles the one in Simons (1985) and in Ego-Stengel et al. (2005). We chose for F :

$$\text{for } 0 < t < 50, F(t) = \frac{t^4}{t^4 + \tau^4} \times \left(1 - \frac{t^4}{t^4 + \tau^4}\right),$$

where $\tau = 10$ ms is the time interval of maximal suppression.

It has been reported that maximal suppression is elicited by caudal whiskers (McCasland et al., 1991). In order to take into account this asymmetry of the suppressive effect with respect to the relative position of the whiskers, we multiplied the suppressive coefficients by corrective factors in the Equation 2 in a second simulation. We used the paired-stimulation paradigm to fit the corrective factors to the asymmetry curve of McCasland et al. (1, 0.6, 0.8, and 0.2, respectively, for caudal, rostral, ventral, and dorsal whiskers).

SUPPLEMENTAL DATA

The Supplemental Data include a table and can be found with this article online at [http://www.neuron.org/supplemental/S0896-6273\(08\)00890-8](http://www.neuron.org/supplemental/S0896-6273(08)00890-8).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank E. Ahissar and Y. Frégnac for helpful comments on the manuscript, K. Grant for advice on histology. This project could not have been achieved without the expertise of J.-Y. Tiercelin and P. Parra for the mechanical realization of the stimulator. Supported by CNRS, Action Concertée Incitative - Ministère de la Recherche et Nouvelles Technologies (France), Agence National de la Recherche (NATACS), and EC contract FP6-015879 (FACETS). V.E.S. was supported by a Human Frontier Science Program Organization Long-Term Fellowship.

Accepted: October 6, 2008

Published: December 24, 2008

REFERENCES

- Andermann, M.L., and Moore, C.I. (2006). A somatotopic map of vibrissa motion direction within a barrel column. *Nat. Neurosci.* 9, 543–551.
- Armstrong-James, M., and Fox, K. (1987). Spatiotemporal convergence and divergence in the rat S1 “barrel” cortex. *J. Comp. Neurol.* 263, 265–281.
- Boloori, A.R., and Stanley, G.B. (2006). The dynamics of spatiotemporal response integration in the somatosensory cortex of the vibrissa system. *J. Neurosci.* 26, 3767–3782.
- Brecht, M., and Sakmann, B. (2002). Dynamic representation of whisker deflection by synaptic potentials in spiny stellate and pyramidal cells in the barrels and septa of layer 4 rat somatosensory cortex. *J. Physiol.* 543, 49–70.
- Brecht, M., Roth, A., and Sakmann, B. (2003). Dynamic RFs of reconstructed pyramidal cells in layers 3 and 2 of rat somatosensory barrel cortex. *J. Physiol.* 553, 243–265.
- Bringuier, V., Chavane, F., Glaeser, L., and Frégnac, Y. (1999). Horizontal propagation of visual activity in the synaptic integration field of area 17 neurons. *Science* 283, 695–699.
- Brumberg, J.C., Pinto, D.J., and Simons, D.J. (1996). Spatial gradients and inhibitory summation in the rat whisker barrel system. *J. Neurophysiol.* 76, 130–140.
- Bruno, R.M., and Simons, D.J. (2002). Feedforward mechanisms of excitatory and inhibitory cortical receptive fields. *J. Neurosci.* 22, 10966–10975.
- Chapin, J.K., and Lin, C.S. (1984). Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. *J. Comp. Neurol.* 229, 199–213.
- de Kock, C.P., Bruno, R.M., Spors, H., and Sakmann, B. (2007). Layer- and cell-type-specific suprathreshold stimulus representation in rat primary somatosensory cortex. *J. Physiol.* 581, 139–154.
- Drew, P.J., and Feldman, D.E. (2007). Representation of moving wavefronts of whisker deflection in rat somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 98, 1566–1580.
- Ego-Stengel, V., Shulz, D.E., Haidarliu, S., Sosnik, R., and Ahissar, E. (2001). Acetylcholine-dependent induction and expression of functional plasticity in the barrel cortex of the adult rat. *J. Neurophysiol.* 86, 422–437.
- Ego-Stengel, V., Mello e Souza, T., Jacob, V., and Shulz, D.E. (2005). Spatio-temporal characteristics of neuronal sensory integration in the barrel cortex of the rat. *J. Neurophysiol.* 93, 1450–1467.
- Field, D.J., Hayes, A., and Hess, R.F. (1993). Contour integration by the human visual system: evidence for a local “association field”. *Vision Res.* 33, 173–193.
- Fisher, N.I. (1993). *Statistical Analysis of Circular Data* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Fisher, N.I. (1995). *Statistical Analysis of Circular Data* (Cambridge: Cambridge University Press).
- Friedberg, M.H., Lee, S.M., and Ebner, F.F. (1999). Modulation of receptive field properties of thalamic somatosensory neurons by the depth of anesthesia. *J. Neurophysiol.* 81, 2243–2252.
- Ghazanfar, A.A., and Nicolelis, M.A. (1999). Spatiotemporal properties of layer V neurons of the rat primary somatosensory cortex. *Cereb. Cortex* 9, 348–361.
- Gibson, J.M., and Welker, W.I. (1983). Quantitative studies of stimulus coding in first-order vibrissa afferents of rats. 1. Receptive field properties and threshold distributions. *Somatosens. Res.* 1, 51–67.
- Haidarliu, S. (1996). An anatomically adapted, injury-free headholder for guinea pigs. *Physiol. Behav.* 60, 111–114.
- Heeger, D.J. (1993). Modeling simple-cell direction selectivity with normalized, half-squared, linear operators. *J. Neurophysiol.* 70, 1885–1898.
- Higley, M.J., and Contreras, D. (2003). Nonlinear integration of sensory responses in the rat barrel cortex: an intracellular study in vivo. *J. Neurosci.* 23, 10190–10200.
- Higley, M.J., and Contreras, D. (2007). Cellular mechanisms of suppressive interactions between somatosensory responses in vivo. *J. Neurophysiol.* 97, 647–658.
- Khatri, V., and Simons, D.J. (2007). Angularly nonspecific response suppression in rat barrel cortex. *Cereb. Cortex* 17, 599–609.
- Kida, H., Shimegi, S., and Sato, H. (2005). Similarity of direction tuning among responses to stimulation of different whiskers in neurons of rat barrel cortex. *J. Neurophysiol.* 94, 2004–2018.
- Krupa, D.J., Brisben, A.J., and Nicolelis, M.A.L. (2001). A multi-channel whisker stimulator for producing spatiotemporally complex tactile stimuli. *J. Neurosci. Methods* 104, 199–208.
- Krupa, D.J., Wiest, M.C., Shuler, M.G., Laubach, M., and Nicolelis, M.A.L. (2004). Layer-specific somatosensory cortical activation during active tactile discrimination. *Science* 304, 1989–1992.
- Lee, S.H., and Simons, D.J. (2004). Angular tuning and velocity sensitivity in different neuron classes within layer 4 of rat barrel cortex. *J. Neurophysiol.* 91, 223–229.
- Manns, I.D., Sakmann, B., and Brecht, M. (2004). Sub- and suprathreshold receptive field properties of pyramidal neurons in layers 5A and 5B of rat somatosensory barrel cortex. *J. Physiol.* 556, 601–622.
- McCasland, J.S., Carvell, G.E., Simons, D.J., and Woolsey, T.A. (1991). Functional asymmetries in the rodent barrel cortex. *Somatosens. Mot. Res.* 8, 111–116.
- Mirabella, G., Battiston, S., and Diamond, M.E. (2001). Integration of multiple-whisker inputs in rat somatosensory cortex. *Cereb. Cortex* 11, 164–170.
- Moore, C.I., and Nelson, S.B. (1998). Spatio-temporal subthreshold receptive fields in the vibrissa representation of rat primary somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* 80, 2882–2892.
- Polley, D.B., Rickert, J.L., and Frostig, R.D. (2005). Whisker-based discrimination of object orientation determined with a rapid training paradigm. *Neurobiol. Learn. Mem.* 83, 134–142.
- Priebe, N.J., and Ferster, D. (2008). Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. *Neuron* 57, 482–497.
- Sachdev, R.N., Sellien, H., and Ebner, F. (2001). Temporal organization of multi-whisker contact in rats. *Somatosens. Mot. Res.* 18, 91–100.
- Sato, T.R., Gray, N.W., Mainen, Z.F., and Svoboda, K. (2007). The Functional Microarchitecture of the Mouse Barrel Cortex. *PLoS Biol.* 5, e189.

- Shimegi, S., Ichikawa, T., Akasaki, T., and Sato, H. (1999). Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J. Neurosci.* *19*, 10164–10175.
- Simons, D.J. (1978). Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex. *J. Neurophysiol.* *41*, 798–820.
- Simons, D.J. (1985). Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *J. Neurophysiol.* *54*, 615–635.
- Simons, D.J., and Carvell, G.E. (1989). Thalamocortical response transformation in the rat vibrissa/barrel system. *J. Neurophysiol.* *61*, 311–330.
- Swadlow, H.A., and Gusev, A.G. (2002). Receptive-field construction in cortical inhibitory interneurons. *Nat. Neurosci.* *5*, 403–404.
- Szwed, M., Bagdasarian, K., and Ahissar, E. (2003). Encoding of vibrissal active touch. *Neuron* *40*, 621–630.
- Thakur, P.H., Fitzgerald, P.J., Lane, J.W., and Hsiao, S.S. (2006). Receptive field properties of the macaque second somatosensory cortex: nonlinear mechanisms underlying the representation of orientation within a finger pad. *J. Neurosci.* *26*, 13567–13575.
- Wirth, C., and Luscher, H.R. (2004). Spatiotemporal evolution of excitation and inhibition in the rat barrel cortex investigated with multielectrode arrays. *J. Neurophysiol.* *91*, 1635–1647.
- Woolsey, T.A., and van der Loos, H. (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 Res.* *17*, 205–242.
- Zhu, J.J., and Connors, B.W. (1999). Intrinsic firing patterns and whisker-evoked synaptic responses of neurons in the rat barrel cortex. *J. Neurophysiol.* *81*, 1171–1183.

III.4 Traitement de l'information sensorielle par le thalamus : contribution du retour cortico-thalamique.

Le thalamus est la porte d'entrée du néocortex, une grande partie des informations sensorielles transitent via le thalamus avant d'être envoyées au cortex. Le thalamus correspond à un carrefour entre les convergences des entrées sensorielles de la périphérie et la divergence des connections qu'il envoie vers les différents centres de traitement corticaux. Il est largement accepté que la fonction principale du thalamus est de contrôler le flot d'informations sensorielles transmises au cortex durant les différents stades comportementaux (Steriade & McCarley, 1990 ; Steriade, 1993 ; McCormick and Bal, 1994 ; Sherman & Guillery, 1996 ; Steriade et al., 1997 ; Castro-Alamancos, 2004). Comme nous l'avons vu pour le cortex, le thalamus est aussi une structure hautement organisée. L'importance des relations thalamus - cortex est évidente, elles se déduisent du fait que ces deux structures sont largement interconnectées de manière récurrente l'une avec l'autre. En effet, le néocortex accède à l'information sensorielle principalement par le thalamus et réciproquement, la plus grande contribution des afférences thalamiques arrive du cortex. Plusieurs revues traitent des propriétés du réseau de la boucle thalamo-corticale (Sherman & Guillery, 1996, 2001 ; Steriade et al., 1997 ; Jones & Diamond, 1995 ; Castro-Alamancos, 2004). Comme nous l'avons décrit dans la deuxième partie de ce manuscrit, les noyaux du POm et le VPM sont distinguables par leurs propriétés fonctionnelles mais aussi par le type d'informations sensorielles qu'ils traitent. De plus, chacun de ces noyaux est impliqué dans une voie cortico-thalamique différente selon la couche corticale d'appartenance des neurones cortico-thalamique (Guillery, 1995 ; voir Section III. 4.3).

Dans ce chapitre, nous nous concentrons principalement sur la réciprocité entre le cortex à tonneaux et le VPM qui est un des acteurs principaux de la voie lemniscale (Voir 2ième partie). Nous exposerons les propriétés fonctionnelles des neurones thalamiques participant à la compréhension de l'intégration corticale via les connections thalamo-corticales. Nous étudierons, enfin, le rôle du retour cortico-thalamique dans la modulation des réponses sensorielles des neurones du VPM.

III.4.1 Propriétés fonctionnelles des neurones thalamiques.

III.4.1.1 Profil des réponses des neurones du VPM et du POm.

Des études « *in vitro* » sur des tranches de cerveau ont caractérisé les propriétés membranaires des neurones du POm et du VPM. Ces neurones issus de deux noyaux thalamiques différents présentent des caractéristiques de décharge globalement similaires. Lorsqu'ils sont activés à des potentiels de repos hyperpolarisés (entre -58 et -60mV), ils génèrent des bouffées (ou « burst ») de potentiel d'actions, alors que pour des potentiels de repos plus dépolarisants (> -58mV), ils génèrent des trains toniques de potentiel d'action (Figure III.5 ; Llinas & Jahnsen, 1984 ; Castro-Alamancos, 2002a ; Landisman & Connors, 2007). Malgré cette similarité, les propriétés intrinsèques de décharges des neurones du VPM et du POm diffèrent en quelques points. Le principal point est que les neurones du POm ont un seuil d'excitabilité plus haut que les cellules du VPM. Chez l'animal anesthésié, les neurones du POm sont généralement plus difficiles à exciter avec des stimulations sensorielles que les neurones du VPM (Chiaia et al., 1991 ; Lu & Lin, 1993 ; Sosnik et al., 2001).

Lors de l'étude des noyaux thalamiques par des enregistrements électrophysiologiques « *in vivo* », donc en aveugle, il est important de pouvoir déterminer la frontière entre le POm et le VPM. Des études avec des enregistrements extracellulaires ont mis en évidence que les particularités des profils de réponses des neurones de ces deux noyaux permettent de faire cette distinction. En effet, l'avancement de l'électrode passant la frontière entre le POm et le VPM est corrélé avec un changement clair des caractéristiques de la réponse neuronale. Ces différences sont aussi visibles dans le profil des réponses. Les réponses neuronales évoquées par la déflexion d'une vibrisse sont plus robustes dans le VPM que dans le POm. Typiquement, les neurones du POm répondent environ à une stimulation sur deux, l'intervalle interquartile de probabilité de la réponse est de 26 - 62%. Les latences de réponses des cellules du POm sont entre 10 et 30 ms après début de la stimulation. Les réponses évoquées sont larges comprenant plusieurs vibrisses et très distribuées dans le temps (Diamond et al., 1992).

Au contraire, les cellules du VPM répondent avec des courtes latences (4 à 6 ms). Les réponses évoquées sont de grandes amplitudes et temporellement précises. L'intervalle

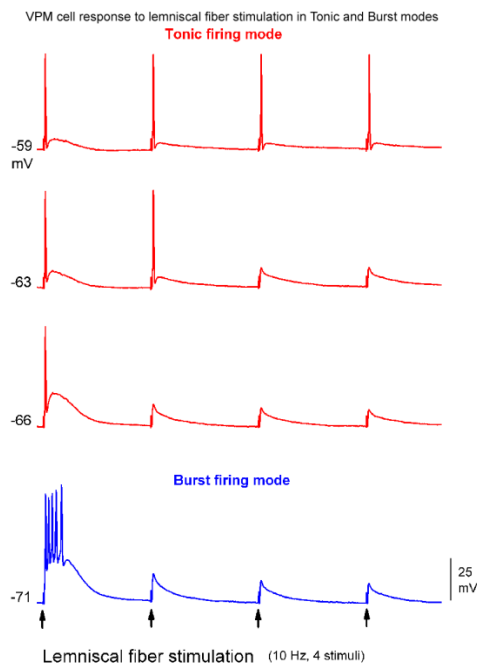
interquartile de la probabilité de réponse est de 54 – 96%. Les cellules répondent de manière nette à une vibrisse principale (Diamond et al., 1992). De plus, les neurones du VPM sont capables de suivre des stimulations répétées de la vibrisse principale à des fréquences plus élevées que 5 Hz, ce que les cellules du POm ne peuvent effectuer. Le VPM comporte différentes classes de cellules : la classe la plus fréquente est celle présentant des réponses où l'excitation d'une seule vibrisse, la principale, est observée ; la deuxième, montre une excitation à la stimulation de plusieurs vibrisses ; la troisième, montrant une inhibition à la déflexion de la vibrisse principale mais des réponses excitatrices pour les vibrisses adjacentes et la dernière, où l'ensemble des vibrisses du champ récepteur sont inhibées (Figure III.5 ; Brecht & Sakmann, 2002).

III.4.1.2 Propriétés spatiales : Organisation des champs récepteurs.

En accord avec l'anatomie, les enregistrements physiologiques ont initialement révélé des champs récepteurs mono-vibrissaux au niveau du VPM et multi-vibrissaux au niveau du POm. Cette dichotomie entre le VPM et POm est considérée comme le résultat de la ségrégation des voies lemniscale et paralemniscale.

Cependant, de nombreuses études ont mis en évidence qu'un certain pourcentage des neurones thalamiques présentait des champs récepteurs multi-vibrissaux (Nicoletis & al., 1993 ; Brecht & Sakmann, 2002). Ces larges champs récepteurs sont localisés au niveau de la tête et de la queue des barréoloïdes participant ainsi à la nouvelle voie extra-lemniscalle (Simons & Carvell, 1989 ; Armstrong-James & Callahan, 1991 ; Diamond et al., 1990 ; Pierret et al., 2000 ; Brecht & Sackmann, 2002 ; Urbain et al., 2007). L'étude des champs récepteurs des neurones du VPM par des enregistrements intracellulaires a mis en évidence que la majorité des neurones du VPM ont des champs récepteurs divisés en deux parties antagonistes, les vibrisses évoquant une réponse excitatrice et les vibrisses évoquant une réponse inhibitrice (Figure III.5 ; Brecht & Sakmann, 2002). Dans les champs récepteurs des neurones du VPM, il est possible de définir assez simplement le centre du champ récepteur, où les réponses sont importantes et à latence courte ; et le contour du champ récepteur ayant des réponses de faible amplitude et de longue latence (Diamond et al., 1992 ; Nicoletis & Chapin, 1994). Le centre du champ récepteur est presque exclusivement dû aux projections de PrV. En effet, une lésion de PrV n'induit aucun changement de réponse dans le contour du champ récepteur mais la disparition du centre du champ récepteur (Raodes et al., 1987). Le

Figure III. 5: Profil de réponses intracellulaires et propriétés fonctionnelles des neurones du VPM.



Données intracellulaires obtenues *in vitro*. La cellule est maintenue à des potentiels de membrane différents induisant des modes différents de décharge: un mode tonique et un mode en bouffée de potentiels d'actions. La stimulation électrique des fibres lemniscale se compose de 4 impulsions à 10 Hz. Chaque train d'impulsions est livré toutes les 10 sec, de sorte que la première impulsion de chaque train est appliquée à une fréquence de 0.1 Hz. Le neurone est placé dans un mode bouffée (en bas) ou un mode tonique (en haut) par l'application de courant au niveau du soma. En mode burstant, le neurone est incapable de suivre la stimulation des fibres lemniscales à cause de la dépression synaptique induite.

Tiré de Castro-Alamancos, 2002a

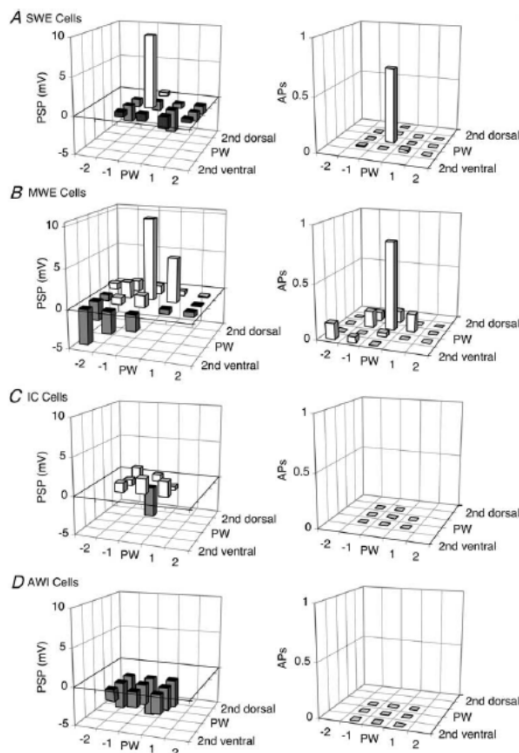


Illustration des différentes classes de cellules dans le VPM. Graphiques représentant les champs récepteurs moyens des différentes classes de neurones. Les champs récepteurs ont été alignés sur la vibrisse principale (PW). (A gauche) Champ récepteur moyen sous liminaire. Seul de premier pic de réponse a été considéré. (A droite) Champ récepteur moyen supraliminaire.

SWE, cellules ne montrant qu'une réponse excitatrice à la vibrisse principale. MWE, cellules ayant des réponses excitatrices pour la vibrisse principale et des vibrisses adjacentes. IC, cellules dont la réponse est inhibée par la vibrisse principale mais excitée pour celles des vibrisses adjacentes. AWI, l'ensemble des réponses de la vibrisse principale et adjacentes ont été inhibées.

Tiré de Brecht & Sakmann, 2002

contour du champ récepteur serait principalement tributaire des afférences provenant de SpVi, une lésion de ce noyau entraînant une diminution de l'étendue du champ récepteur restreint au centre du champ (Frieberg et al., 1999). De plus, les réponses des neurones du VPM sont modulées par l'anesthésie, les champs récepteurs sont plus restreints sous anesthésie profonde et les réponses neuronales ont une amplitude inférieure pour des contacts réalisés lors de l'exploration active que passive (Diamond, 1995 ; Fanselow & Nicolelis, 1999 ; Friedberg et al., 1999). En conclusion, il semble que les neurones du VPM relaient une information uni-vibrissale en provenance de PrV avec une latence courte et fournissent aussi une information multi-vibrissale issue de neurones de SpVi. Ces résultats fonctionnels sont en accord avec l'anatomie particulière des barréoloïdes, le corps du barréoloïde recevant les afférences de PrV et la queue, celles de SpVi.

III.4.1.3 Sélectivité à la direction de déflexion

De nombreuses études sur les propriétés des neurones le long de la voie lemniscale jusqu'au cortex à tonneaux ont montré que la sélectivité à la direction est extrêmement bien conservée de la périphérie au cortex (Simons, 1985 ; Ito, 1988 ; Simons & Carvell, 1989 ; Lee et al., 1994 ; Brecht & Sakmann, 2002 ; Minnery et al., 2003 ; Pucini et al., 2006 ; Anderman & Moore, 2006). Cette propriété est aussi existante dans le VPM. Les cellules thalamiques du VPM ont des indices de sélectivité assez élevés de l'ordre de 0.5 et une large majorité des neurones du VPM (60%) est sélective à la direction de déflexion de la vibrisse principale (Simons & Carvell, 1989 ; Harting et al., 2000 ; Minnery et al., 2003 ; Bruno et al., 2003 ; Timofeeva et al., 2003 ; Expérience A). De plus, basé sur une étude combinant anatomie et électrophysiologie, les angles préférés sont représentés topographiquement au sein d'un barréoloïde signifiant que des cellules ayant le même angle préféré sont regroupées sous forme d'un cluster au sein du barréoloïde (Timofeeva et al. 2003). D'autres sélectivités aux caractéristiques temporelles de la stimulation ont été mises en évidence telle que la sélectivité à la vitesse, à l'accélération, à la position du contact (Temereanca et al., 2008 ; Petersen et al., 2008).

A la vue de l'organisation des afférences du VPM provenant de PrV et SpVi, le VPM serait le centre intégrateur de la convergence des entrées sensorielles trigéminales ce qui lui confère la possibilité d'intégrer l'information sensorielle multi-vibrissale. En effet, malgré le fait que les barréoloïdes semblent spécialisés pour le codage de l'information locale provenant de la vibrisse principale, les propriétés fonctionnelles des champs récepteurs de ce noyau et la

sensitivité aux caractéristiques de la stimulation participeraient à l'intégration spatio-temporelle de stimulations complexes. Des modulations des réponses des neurones du VPM ont été mises en évidence dans différents travaux et dans l'étude réalisée au laboratoire avec des enregistrements extracellulaires *in vivo*. Nous décrirons l'ensemble de ces résultats dans le chapitre suivant

III.4.2 Intégration sensorielle dans le thalamus

Les barréloïdes thalamiques reçoivent trois sortes d'inputs : un input excitateur ascendant provenant des noyaux trigéminaux, un input excitateur cortico-thalamique et un input inhibiteur ayant pour origine le noyau réticulaire thalamique. Ces différentes voies sont composées d'axones avec des arborisations terminales restreintes au barréloïde. Les cellules du nRt et cortico-thalamiques projettent exclusivement sur le barréloïde correspondant à la vibrisse principale de leur champ récepteur, formant ainsi une boucle de connections fermée dans le système vibrissal (Bourassa et al., 1995, Veinante & Deschênes, 1999, Désîlets-Roy et al., 2002).

Cependant, des études anatomiques utilisant un protocole de double traçage, ont mis en évidence que les neurones des barréloïdes peuvent émettre des dendrites extérieures s'étendant à plusieurs barréloïdes. Les dendrites extra-barréloïdes reçoivent des contacts des axones cortico-thalamiques et réticulaires thalamiques (Varga et al., 2002). De même, les axones réticulo-VPM thalamiques ne seraient pas uniquement restreints à un seul barréloïde (Desîlet-Roy et al., 2002). Ces données anatomiques montrent qu'il existe un substrat potentiel pour les interactions spatio-temporelles au sein du VPM. Il existe peu de littérature sur les interactions spatio-temporelles dans le VPM. Cependant, dans ce chapitre, nous ferons un constat des connaissances actuelles. Nous verrons qu'il existe des phénomènes d'adaptation et d'intégration temporelle au niveau d'une vibrisse mais aussi des interactions spatio-temporelles plus complexes lors de la stimulation consécutive ou simultanée de plusieurs vibrisses.

III.4.2.1 Intégration temporelle et adaptation par la stimulation d'une seule vibrisse

Tout comme les neurones corticaux, les neurones du VPM montrent une adaptation sensorielle rapide et sont classiquement considérés comme des filtres passe-bas. Cependant, il

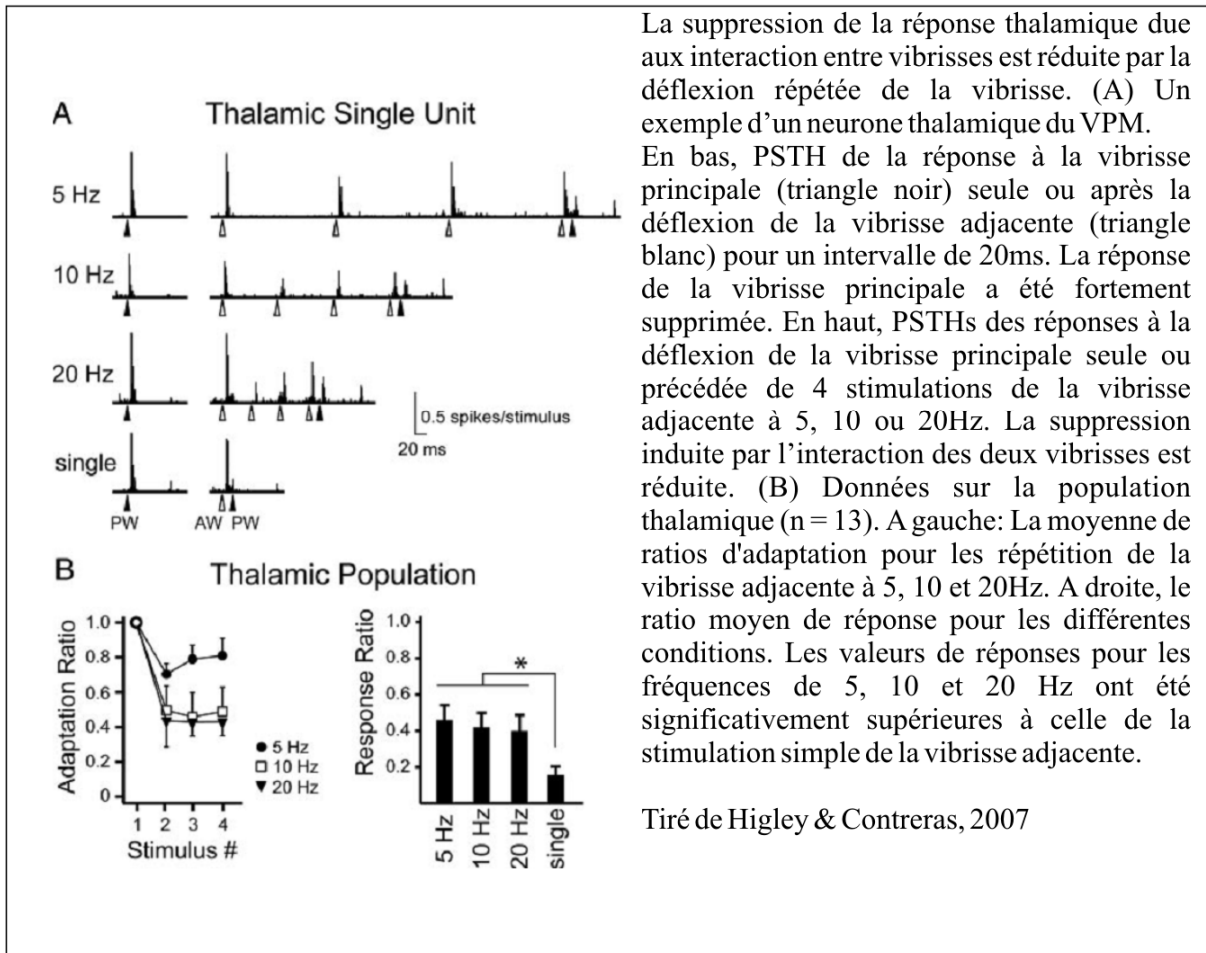
existe des différences significatives entre les études en ce qui concerne la fréquence de coupure de ces filtres. Des travaux ont reporté des dépressions de la réponse à des stimulations à 2 Hz (Ahissar et al., 2000), 5 Hz (Diamond et al., 1992b ; Lee et al., 1994b) ou d'au moins 12 Hz (Simons, 1985 ; Simons & Carvell, 1989). L'adaptation dans le VPM est beaucoup moins importante que celle du cortex à tonneaux. En effet, pour une fréquence de stimulation de 4 Hz, elle semble moitié moins élevée dans le VPM (34%) que dans le cortex (80% ; Chung et al., 2002 ; Khatri et al., 2004). L'adaptation rapide est fréquence dépendante, plus la fréquence de stimulation est grande, plus l'adaptation de la réponse est importante (Ahissar et al., 2001 ; Chung et al., 2002).

III.4.2.2 Intégration sensorielle multi-vibrissale

Dans le cortex à tonneaux, une des formes d'intégration sensorielle la mieux étudiée est l'interaction suppressive, où la réponse neuronale à la vibrisse principale est fortement réduite lorsque celle-ci est défléchie après une vibrisse adjacente (Simons & Carvell, 1989 ; Kyriazi et al., 1995 ; Kida et al., 2005 ; Higley & Contreras, 2005, 2007). L'amplitude de la dépression est dépendante des caractéristiques spatio-temporelles du stimulus (Simons & Carvell, 1989 ; Higley & Contreras, 2003, 2005 ; Kida et al., 2005). Higley & Contreras (2007) ont montré que, à l'identique du cortex, la fréquence de stimulations de la vibrisse adjacente précédant la stimulation de la vibrisse principale diminue la réponse des neurones thalamiques à la déflexion de la vibrisse principale, en accentuant la suppression lors de l'élévation de la fréquence de stimulation de la vibrisse adjacente (Figure III.6). Ceci démontre que dans le VPM, les interactions suppressives existantes entre deux vibrisses sont fréquence-dépendantes. De manière générale, les interactions suppressives sont moins importantes que dans le cortex tout comme l'adaptation. Ce phénomène est observé pour des fréquences d'adaptation correspondant à l'intervalle de fréquences rencontrées lors du whisking. L'inhibition intra-thalamique résultante des connexions entre le VPM et le nRt jouerait un rôle clé dans les interactions suppressives entre vibrisses (Varga et al., 2002 ; Higley & Contreras, 2007). Le nRt recevant des afférences corticales massives il est fort probable que ces interactions suppressives soient influencées par le cortex (voir la Section 4.3).

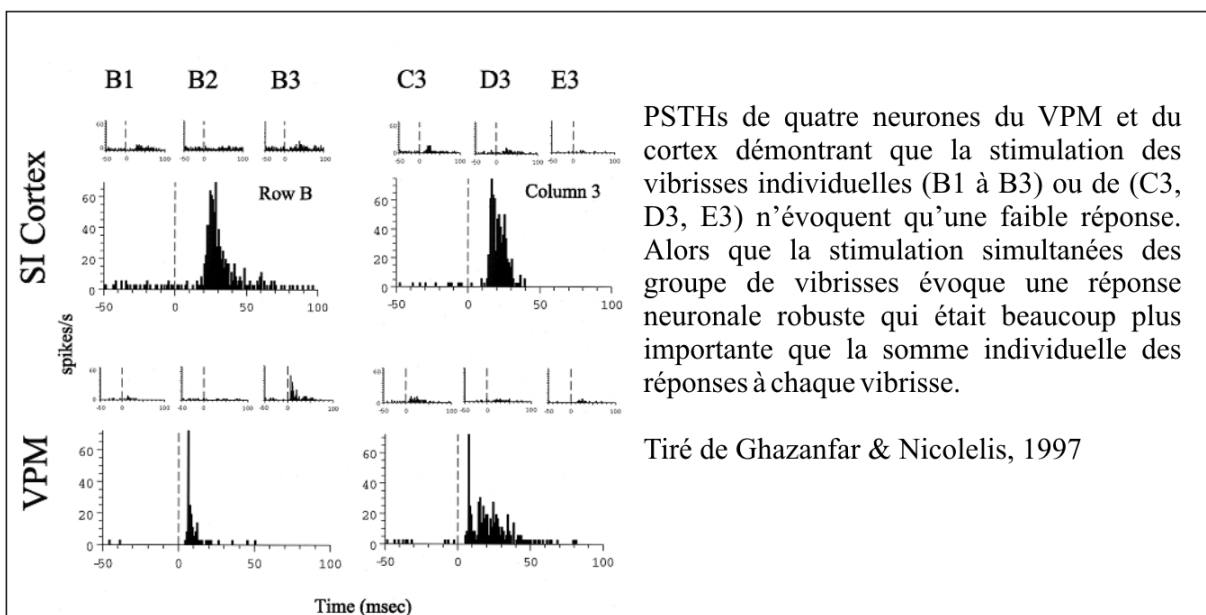
L'étude de Ghazanfar & Nicolelis (1997) a mis en évidence, par des enregistrements

Figure III. 6: Interactions multi-vibrissales dans le VPM.



La suppression de la réponse thalamique due aux interactions entre vibrisses est réduite par la déflection répétée de la vibrisse. (A) Un exemple d'un neurone thalamique du VPM.

En bas, PSTH de la réponse à la vibrisse principale (triangle noir) seule ou après la déflection de la vibrisse adjacente (triangle blanc) pour un intervalle de 20ms. La réponse de la vibrisse principale a été fortement supprimée. En haut, PSTHs des réponses à la déflection de la vibrisse principale seule ou précédée de 4 stimulations de la vibrisse adjacente à 5, 10 ou 20Hz. La suppression induite par l'interaction des deux vibrisses est réduite. (B) Données sur la population thalamique (n = 13). A gauche: La moyenne de ratios d'adaptation pour les répétitions de la vibrisse adjacente à 5, 10 et 20Hz. A droite, le ratio moyen de réponse pour les différentes conditions. Les valeurs de réponses pour les fréquences de 5, 10 et 20 Hz ont été significativement supérieures à celle de la stimulation simple de la vibrisse adjacente.



multi-électrodes faits simultanément dans le VPM et dans le cortex à tonneaux, une sommation supra-linéaire des réponses du VPM et des neurones corticaux lors de la stimulation simultanée de trois vibrisses adjacentes contenues dans le même arc ou la même rangée (Figure III.6). La stimulation individuelle de chaque vibrisse n'évoque peu ou pas du tout de réponse alors que la stimulation simultanée des trois vibrisses induit une réponse de grande amplitude. (ce même phénomène est visible, sous certaines conditions, dans l'étude de Ego-Stengel et al., 2005 pour les neurones corticaux). Ces interactions facilitatrices sont plus importantes dans le cortex (environ 60% des cellules) que dans le thalamus (environ 32%). Des cas de suppressions ont été aussi observés dans cette étude. Comme dans le cortex, il existe un biais spatial des interactions supra-linéaires dans le thalamus. En effet, les interactions pour des stimuli appliqués le long des rangées sont moins importantes (15% des cellules) que celles observés pour des stimuli appliqués dans un arc (49% des cellules, Ghazanfar & Nicolelis, 1997). La sommation non-linéaire de la réponse dépend, donc, de l'étendue mais aussi de l'orientation spatiale des stimulations.

En conclusion, les données de la littérature démontrent que les neurones du VPM détiennent les propriétés fonctionnelles pouvant intervenir dans la détection de stimuli plus complexes que la simple stimulation d'une vibrisse. La convergence des entrées trigéminales et les interactions non linéaires existantes au niveau du VPM suggèrent que ce noyau est potentiellement capable d'extraire les caractéristiques de stimulations spatio-temporelles complexes. Cependant, la principale source des entrées thalamiques sont les fibres cortico-thalamiques en provenance de la couche VI corticale. Il est donc possible que les non-linéarités et les propriétés thalamiques observés soient fortement liés au retour cortico-thalamique direct ou bien par l'intermédiaire du nRt. Afin, d'étudier ces phénomènes nous décrirons dans la suite la contribution des afférences cortico-thalamiques dans le traitement sensoriel réalisé par le VPM. De plus, nous verrons que notre dernière étude démontre que l'abolition du retour cortical réduit de manière significative la sensibilité des neurones du VPM aux propriétés multi-vibrissales de la stimulation

III.4.3 Contribution des afférences corticothalamiques dans le traitement sensoriel

Comme nous l'avons vu, les neurones thalamiques jouent un rôle essentiel dans la transmission de l'information sensorielle de l'environnement au cortex cérébral. Au premier

abord, ce rôle semblait restreint à un rôle de simple relai de l'information. Cependant, un certain nombre d'études ont mis en évidence un rôle beaucoup plus complexe de la fonction thalamique. Notamment du fait que le thalamus, qu'il soit visuel, auditif ou somato-sensoriel, reçoit des entrées massives de retour du cortex, une boucle dynamique se met en place permettant au cortex de communiquer activement et en continu avec le thalamus durant les processus d'intégration sensorielle (Figure III.7). En conséquence, il apparaît que le cortex influence dynamiquement le traitement de l'information fait par le thalamus et modèle la nature de ses propres entrées.

Dans ce chapitre, nous décrirons d'abord l'anatomie et les différentes voies du retour cortico-thalamique. Puis, nous étudierons l'organisation et les caractéristiques fonctionnelles des neurones impliqués dans cette voie. Enfin, nous ferons le point sur les données de la littérature traitant de l'influence dynamique du cortex sur les propriétés fonctionnelles et les réponses des neurones du thalamus et plus particulièrement du VPM.

III.4.3.1 Organisation générale du retour cortico-thalamique

Des études anatomiques ont montré que les aires du néocortex établissent des connexions réciproques avec le thalamus (Jones, 2006). Le thalamus reçoit des afférences massives du cortex via les fibres cortico-thalamiques. Il existe dix fois plus d'axones cortico-thalamiques que de fibres thalamo-corticales (revue dans le système visuel du chat par Sherman & Kock, 1986). En effet, cinquante pourcent des synapses dans le thalamus sont cortico-thalamiques contre quinze pourcent trigémino-thalamiques (Liu et al., 1995). Le cortex représente donc l'afférence principale du thalamus (Sherman & Guillery ; 1996 ; Steriade et al., 1997). Le grand nombre de fibres cortico-thalamiques suggère l'importance du rôle fonctionnel du retour cortical.

Les neurones impliqués dans la voie cortico-thalamique sont localisés dans les couches Vb et VI du cortex. Ils sont connectés non seulement au thalamus mais aussi aux différentes couches corticales contenant les neurones thalamo-corticaux, en particulier la couche IV, formant ainsi le relais de communication entre le cortex et le thalamus (Killackey & Sherman, 2003; revue dans Sherman & Guillery, 2005 ; Jones, 2006). La littérature décrit classiquement trois voies par lesquelles le cortex peut influencer le traitement de l'information sensorielle thalamique (Figure III.7). La première, monosynaptique, concerne la voie directe de projection du cortex sur les deux principaux noyaux thalamiques, le VPM et le POm. La

deuxième poly-synaptique, indirecte, passant par le nRt. Les cellules de la couche VI envoient des connexions réciproques à la fois au POm et au VPM avec des fibres collatérales dans le nRt (Zhang & Deschênes, 1998). Le nRt envoie ainsi des fibres inhibitrices (GABAergiques) au VPM et POm. Il existe une troisième voie cortico-trigémino-thalamique où les neurones corticaux de la couche V projettent sur SpV, inhibant PrV (Killackey et al., 1989).

III.4.3.2 Spécificité des projections des neurones cortico-thalamiques

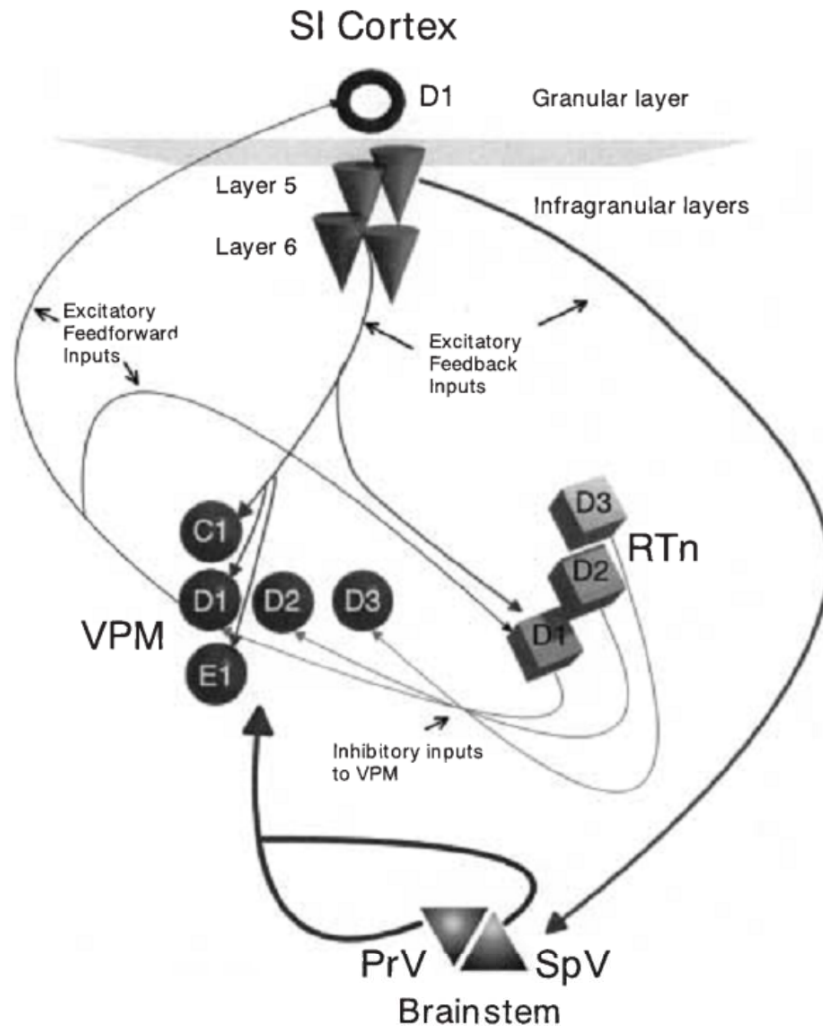
La couche VI corticale est la structure relayant l'information sensorielle préalablement intégrée par le réseau cortico-cortical et elle transmet cette information de retour au thalamus via les connexions cortico-thalamiques. Les données histologiques de la littérature ont montré que la couche VI corticale est l'une des couches ayant la plus haute densité cellulaire (Miller & Potempa, 1990). Elle représente environ un tiers de l'épaisseur du cortex (Zhang & Deschênes, 1997 ; voir aussi l'atlas de Paxinos & Watson). Histologiquement, elle est divisée en deux parties : la couche VIa et la couche VIb. La plupart des cellules de cette couche sont de petites cellules pyramidales qui possèdent une dendrite apicale courte se terminant dans la couche IV. Un grand nombre de ces neurones ont des axones cortico-thalamiques (Zilles & Wree, 1995 ; Sherk, 1986). Par ailleurs, la couche VI contient aussi une grande variété des types cellulaires participant à la connectivité intra-laminaire.

Dans un premier temps, les études de reconstruction des neurones préalablement injectés avec de la biocytine ont permis de mettre en évidence trois classes de cellules cortico-thalamiques dans les couches infra-granulaires du cortex somato-sensoriel primaire et visuel du rat (Bourassa & Deschênes, 1995 ; Bourassa et al., 1995). Trois classes de cellules incluant quelques cellules de la couche V et deux sous populations de la couche VI ont été caractérisées dans ces études par leurs différences dans leurs terminaisons axonales au niveau du thalamus. Par la suite, nous concentrerons notre discours principalement sur les propriétés fonctionnelles des cellules cortico-thalamiques de la couche VI projetant au niveau du VPM, contrairement à ceux de la couche V ayant des projections restreintes au POm et à SpV.

Afin d'affiner l'étude de l'architecture neuronale de la couche VI, le groupe de Deschênes a utilisé des méthodes de traçabilité juxta-cellulaire toujours avec de la biocytine (Zhang & Deschênes, 1997). Ils ont pu ainsi identifier trois types cellulaires dans la couche VIa corticale : les neurones cortico-thalamiques, représentant 46% de la population totale, les

Figure III. 7: Modèle de connectivité de la boucle thalamo-cortico-thalamique.

Tiré de Ghazanfar et al., 2001.



L'information sensorielle tactile remonte du ganglion trigéminal sur les noyaux trigéminaux spinaux (SpV) et principaux (PrV) dans le tronc cérébral. Ces deux structures envoient des projections sur le VPM. Le VPM reçoit l'ensemble de ses afférences inhibitrices des cellules réticulaires GABAergiques (nRt) selon un schéma d'organisation topographique. Les projections du VPM se terminent dans les couches granulaires et infragranulaires du cortex à tonneaux; et des collatérales de ces axones arrivent également dans le nRt. Les couches V et VI envoient des projections de rétro-contrôle sur le VPM et le nRt. Les terminaisons de ces projections au niveau du VPM se retrouvent principalement au niveau du barréloïde homologue à la colonne corticale d'où proviennent les projections. Les fibres cortico-thalamiques de la couche V peuvent également se terminer au niveau du noyau trigéminal SpV.

neurones cortico-corticaux (44%, connexion avec les autres couches corticales) et les neurones du circuit local (10%), internes à la couches VI. Une étude complémentaire de Kumar & Ohana (2008), avec une méthode d'injection de traceur antérograde fluorescent injecté dans le VPM, a aussi décrit avec précision la morphologie des neurones de la couche VI. Ainsi, les neurones cortico-thalamiques forment une synapse en forme de triade avec les axones thalamo-corticaux et les neurones inhibiteurs du réseau local (White & Keller, 1987). Cette synapse en forme de triade confère une haute réciprocity entre les neurones thalamo-corticaux et cortico-thalamiques décrivant une boucle de rétroaction fermée. Les neurones cortico-thalamiques de la couche VI projettent à la fois sur le VPM et le POm. Cependant, les neurones projetant sur le VPM sont principalement localisés dans la partie supérieure de la couche VI (VIa). Les axones des cellules cortico-thalamiques ont des vitesses de conduction très importantes de l'ordre de 3m/s (Kelly et al., 2001 ; Kwegyir-Afful & Simons, 2009). Ces différences dans l'anatomie des projections cortico-thalamiques du VPM et POm, suggèrent qu'il existe deux voies fonctionnelles différentes comme dans le cas des voies thalamo-corticales. De plus, des différences synaptiques existent aussi : les axones originaires de la couche VI sont fins et forment à leurs terminaisons des petits boutons synaptiques au niveau des relais thalamiques alors que les axones des neurones de la couche V sont de gros calibre et forment à leurs terminaisons des larges boutons synaptiques.

Les synapses cortico-thalamiques sont glutamatergiques et peuvent activer des canaux NMDA et des canaux métabotropiques glutamatergiques post-synaptiques (Bromberg et al., 1981 ; Deschênes & Hu, 1990 ; Landisman & Connors, 2005). De ce fait, l'activation des fibres cortico-thalamiques cause une augmentation générale de l'excitabilité des neurones de relais thalamiques via la voie directe du cortex sur le thalamus. Bien que l'ensemble des synapses des afférences thalamiques qu'elles soient trigémino- ou cortico-thalamiques soient glutamatergiques, seule les synapses cortico-thalamiques possèdent des récepteurs métabotropiques postsynaptiques. L'activation de ces récepteurs induit une élévation du potentiel de membrane des neurones thalamiques ce qui permet un changement de l'état de ces neurones, passant d'un mode de décharge de bouffée de potentiels d'action à une mode tonique (Mc Cormick & von Krosigk, 1992).

III.4.3.3 Organisation des projections cortico-thalamique : réciprocity versus parité des projections

Deux principes généraux complémentaires ont été décrits pour expliquer l'organisation

des projections cortico-thalamiques : le principe de réciprocité et le principe de parité (Figure III. 8 ; revue dans Deschênes et al., 1998).

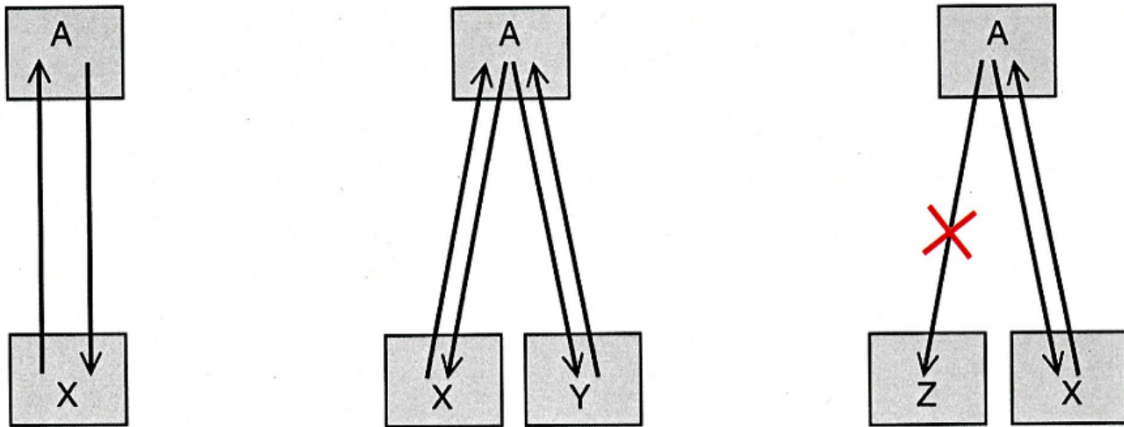
Le principe de réciprocité se base sur le fait que les neurones cortico-thalamiques envoient leur axone sur les noyaux thalamiques dont ils reçoivent les afférences. Comme il est schématisé sur la Figure III.8A, si l'aire cortical A reçoit des entrées provenant du noyau X alors l'aire A projetera en retour sur ce noyau X. De même, si l'aire A reçoit des entrées de deux noyaux séparés X et Y, alors l'aire corticale enverra des axones en retour sur ces deux noyaux. Implicitement, le principe de réciprocité rejette la possibilité que l'aire corticale A projette sur un noyau Z dont elle ne reçoit pas d'afférence. Ainsi, il a été admis que le principe de réciprocité s'applique sur des sous populations de neurones des noyaux thalamiques. En effet, les neurones cortico-thalamiques ayant leurs terminaisons dans le VPM, présentent une topographie très nette et bien respectée. Ainsi, une colonne corticale donnée envoie des fibres cortico-thalamiques issues de la couche VIa sur le barréloïde homologue. Tandis que les fibres cortico-thalamiques issues de la couche VIb envoient leurs terminaisons axonales sur plusieurs barréloïdes issus d'un même arc dans le VPM et dans le POM de manière plus diffuse (Hoogland et al., 1988 ; Bourassa et al., 1995 ; 1998 Land et al., 1995 ; Zhang & Deschênes, 1997 ; Deschênes et al., 1998). Bien que la voie thalamo-corticale implique une correspondance entre un barréloïde et un tonneau cortical, les projections cortico-thalamiques de la couche VIb sont distribuées de manière plus étendue ce qui semble incohérent avec le principe de la réciprocité. De plus, les axones de la couche VI présentent une large diversité de connectivité. La plupart des neurones cortico-thalamiques connecte leur barréloïde homologue, mais ils montrent aussi des projections au niveau des barréloïdes adjacents innervant ainsi de manière non réciproque le VPM (Deschênes et al., 1998). Une autre évidence de non réciprocité a été démontrée, le VPM reçoit des projections des zones disgranulaires corticales (entre les tonneaux) alors que les fibres thalamo-corticales ne projettent pas dans le septa (Chmielowska et al., 1989). Il est donc évident que le principe de réciprocité ne régit pas à lui seul l'organisation des projections cortico-thalamiques et que l'organisation spatiale des connexions cortico-thalamiques serait conforme à une règle plus générale, celle de la règle de parité, de laquelle la réciprocité peut découler mais n'est pas obligatoirement une conséquence.

Le principe de parité atteste que la distribution topographique des projections cortico-thalamiques est déterminé par le schéma de connectivité des différentes classes d'afférences pré-thalamiques (Figure III. 8B). Ainsi, si un noyau X reçoit des entrées afférentes de type 1

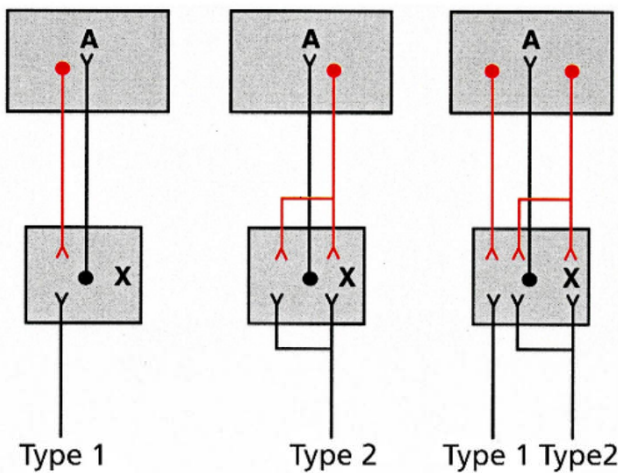
Figure III. 8: Illustration des principes de réciprocité et de parité.

Tiré de Deschênes et al., 1998

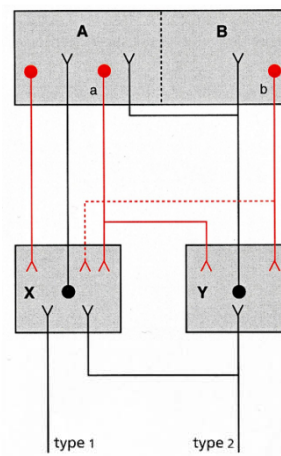
A



B



C



(A) Schéma du principe de réciprocité. Les boîtes X, Y et Z représentent les différents noyaux thalamiques et la case A représente une aire corticale. (B) Représentation schématique de la règle de parité. (C) Schéma montrant comment la règle de parité permet de prendre en compte le principe de réciprocité, illustrant aussi les liaisons non réciproques entre les noyaux thalamiques (cases X et Y) et les aires corticales A et B. La ligne pointillée représente un cas de non-réciprocité.

et projette sur l'aire A, alors l'aire A envoie un type de projections sur le noyau X. Si le noyau X reçoit deux types d'afférences et projette à l'aire A, alors l'aire A enverra deux types de fibres en retour sur le noyau X. Dans le cas du cortex somato-sensoriel, les afférences de type 1 et de type 2 peuvent correspondre aux cellules répondant de manière phasique et tonique à une stimulation sensorielle provenant des noyaux trigéminaux. Une des conséquences du principe de parité est la génération de connexions réciproques entre le thalamus et le cortex, mais les cas de non-réciprocité ne sont pas exclus de ce principe (Figure III.8C). Ce principe prend en considération que les fibres cortico-thalamiques connectant le POm, ont pour origine les couches V et VIb corticales et sont distribuées de manière diffuse au sein du POm (Bourassa et al., 1995 ; Zhang & Deschênes, 1997). Comme les projections cortico-thalamiques ayant pour origine la couche VIa et VIb, les entrées trigéminales de PrV et SpVi sont des projections complémentaires sur les noyaux thalamiques. Ainsi, d'après le principe de parité, les cellules de la couche VIa et celles de PrV établissent des connexions au niveau de leur barréloïde homologue. Tandis que les afférences thalamiques issues de la couche VIb et de SpVi, forment des connexions en miroir au niveau du VPM et du POm. Le principe de parité prend aussi en compte que les noyaux thalamiques puissent recevoir des projections d'autres aires corticales. Des injections d'amine dextran biotinylée (DBA) ont mis en évidence des projections du cortex moteur sur la partie caudale et ventrale du thalamus, et dans le POm. Le VPM ne semble pas recevoir d'afférence du cortex moteur. Cependant, le cortex moteur peut influencer la réponse des neurones du VPM, en effet, l'activation du cortex moteur facilite les réponses des cellules du VPM via les afférences de SpVi. Ces résultats suggèrent que le retour cortical moteur soit mis en jeu chez l'animal éveillé, tout particulièrement lors des phases de whisking (Lee et al., 2008).

III.4.3.4 Propriétés fonctionnelles des neurones cortico-thalamiques.

Comme nous venons de le décrire, dans le cortex à tonneaux du rat, la portion supérieure de la couche VI est une couche d'une grande hétérogénéité cellulaire. En conséquence, le rôle et les propriétés fonctionnelles des cellules de cette couche corticale sont difficile à étudier. Cependant, il est largement admis que la couche VI ait un rôle important dans le traitement de l'information sensorielle et détient un fort potentiel de modulation des réponses thalamiques (Rouiller & Welker, 2000) mais aussi de la couche IV corticale (Zhang & Deschênes, 1997). Dans le cortex à tonneaux, cette influence potentielle a été suggérée par

la mise en évidence des deux types de neurones excitateurs, les neurones cortico-thalamiques et les neurones cortico-corticaux, connectant principalement la couche VI avec la couche IV corticale (Zhang & Deschênes, 1997 ; Kumar & Ohana, 2008). L'hétérogénéité de la couche VI se traduit aussi par l'existence d'une grande variété de neurones inhibiteurs dont deux classes ont été décrites, les neurones de projection inter-laminaires entre la couche VI et les couches granulaires et supra-granulaires, et les neurones intra-laminaires, dont les projections sont restreintes aux couches infra-granulaires (Ma et al., 2006 ; Markram et al., 2004).

Les propriétés fonctionnelles des réponses à des stimulations sensorielles des neurones cortico-thalamiques du cortex à tonneaux ont été peu étudiées. En effet, les neurones cortico-thalamiques sont relativement silencieux, ils n'ont pas ou peu d'activité spontanée. De plus, les neurones de la couche VI ont tendance à ne pas répondre aux déflexions des vibrisses classiquement utilisées. Lorsque ces neurones répondent, c'est avec une grande variabilité de latence que ce soit dans des enregistrements extra ou intracellulaires (Armstrong-James et al., 1992 ; de Kock et al., 2007 ; Wilent & Contreras, 2004). Ainsi, environ 75% des cellules cortico-thalamiques ne répondent pas à la déflexion de la vibrisse principale quelque soit la direction de stimulation et seulement très peu de cellules ont une activité spontanée, d'après l'étude de Kwegyir-Afful & Simons (2009). Cependant, certaines études ont réussi à caractériser les réponses de ces neurones. Lors d'enregistrements intracellulaires « *in vivo* » chez l'animal anesthésié, les réponses évoquées des cellules de la couche VI sont de 0.31 ± 0.35 p.a./stim avec une moyenne de latence de 16,5 ms. La latence de réponses de ces cellules peut être très rapide avec des valeurs pouvant approcher les 10 ms, équivalente à celle trouvée dans les couches IV et Vb (de Kock et al., 2007). Ces latences courtes sont expliquées par la présence de terminaisons thalamo-corticales (provenant du VPM) dans la couche VI. L'équipe de Simons a trouvé des valeurs similaires à l'aide d'enregistrements extracellulaires combinés à des injections de courant juxta-somal, 0.24 ± 0.33 a.p./stim avec des latences de 18.2 ± 11.6 ms (Kwegyir-Afful & Simons, 2009). Les cellules avec les réponses de plus forte amplitude, sont préférentiellement localisées dans la couche VIa, là où les fibres thalamo-corticales et les corps cellulaires des neurones cortico-thalamiques sont les plus nombreux. Alors qu'au niveau de la couche VIb, la plupart des cellules ne répondent pas à la stimulation (de Kock et al., 2007).

Fonctionnellement, les champs récepteurs des neurones de la couche VI sont caractérisés par une réponse dominante de la vibrisse principale (0.31 ± 0.35 a.p./stim) et une faible réponse des vibrisses adjacentes (0.08 ± 0.06 a.p./stim ; de Kock et al., 2007). Deux

types de champs récepteurs sont observés: des champs récepteurs excitateurs ou inhibiteurs, où la déflexion d'une vibrisse induit une inhibition de la réponse (Kwegyir-Afful & Simons, 2009). Les neurones cortico-thalamiques partagent le même centre de champ récepteur que les neurones du VPM (Temereanca & Simons, 2004). De plus, ces champs récepteurs sont de petite taille et les neurones cortico-thalamiques présentent une sélectivité à la direction de déflexion locale des vibrisses mais aussi à un mouvement apparent global (voir Expérience A).

III.4.3.5 La voie cortico-réticulaire-thalamique

La deuxième voie d'influence du cortex sur le thalamus est une voie poly-synaptique transitant par le noyau réticulaire thalamique. Le noyau réticulaire thalamique ou nRt, est une structure composée de neurones GABAergiques qui reçoivent des collatérales organisées topographiquement à la fois du thalamus et du cortex. Ce noyau envoie des projections réciproques inhibitrices au VPM (Figure III.7 ; revue dans Steriade et al., 1997). Les travaux anatomiques de Pinault & Deschênes (1998) ont mis en évidence que le nRt et les neurones thalamiques forment des boucles de connectivités fermées mais que cette connectivité est aussi régit par le principe de réciprocité. Ainsi, une cellule thalamique projette sur une cellule du nRt qui elle-même projette sur la cellule thalamique. Cependant, une cellule thalamique peut aussi et recevoir des afférences d'autres cellules réticulaires. Des données obtenues par des enregistrements intra et extracellulaires sur des tranches thalamiques chez le furet, ont démontré que les interactions réciproques entre les connexions thalamiques et réticulaires sont responsables de l'émergence de décharges en bouffée de potentiel d'action des neurones thalamiques (von Krosigk et al., 1993). Les neurones du nRt exhibent des propriétés électrophysiologiques similaires à celles observées dans le VPM et le POm. Une étude sur tranche *in vitro* chez la souris a montré que l'excitation des cellules réticulaires lors de potentiels hyper-polarisés induit des réponses sous forme de bouffées de potentiel d'action alors que pour des potentiels plus dépolarisés (- 55mV) la décharge des cellules réticulaires est tonique (Zhang & Jones, 2004).

Les projections cortico-réticulaires sont la principale source d'entrée du nRt. En effet, les synapses cortico-réticulaires forment plus de 60% des synapses réticulaires (Liu & Jones, 1999) et sont capables d'augmenter de manière importante l'excitabilité des neurones du nRt (Liu et al ; 2001). Cette augmentation de l'excitabilité de neurones du nRt induirait une augmentation de l'effet inhibiteur du nRt sur le VPM. En conséquence, l'inactivation du

réseau cortical, induirait une diminution de la décharge des cellules du nRt se traduisant par une désinhibition des réponses de cellules thalamiques. Ce dernier point est important pour l'interprétation de nos résultats lors de l'inactivation du cortex.

III.4.3.6 La voie cortico-trigémino thalamique

Une troisième voie du retour cortical sur le thalamus existe. Cette voie est indirecte et poly-synaptique : les neurones de la couche Vb projettent au niveau des noyaux trigéminaux en particulier sur PrV et SpVi (Figure III.7 ; Killackey et al., 1989 ; Bourassa et al., 1995), les neurones des noyaux trigéminaux projetant eux même sur le thalamus (VPM et POr). D'une part, les entrées de SpVi sont sous la dépendance du noyau réticulaire thalamique ; ce noyau serait ainsi capable de bloquer sélectivement l'influence de SpVi, en exerçant une opération shuntante sur les synapses provenant de SpVi, plus distales que celles de PrV (Diamond et al., 1995). D'autre part, des injections de traceurs rétrogrades dans SpVi révèlent des connexions des aires corticales somato-sensorielles (S1 et S2) et motrices avec ce noyau trigéminaux (Wise & Jones, 1977 ; Wise et al., 1979 ; Killackey et al., 1989). De plus, des études fonctionnelles ont mis en évidence une modulation des réponses des noyaux trigéminaux par le réseau cortical (Furuta et al., 2010). La stimulation du cortex induit une inhibition de la réponse des cellules mono-vibrissales de SpVi, et une inhibition suivant l'excitation de la réponse pour les cellules multi-vibrissales. L'inhibition serait induite par SpVc qui reçoit de fortes afférences des aires corticales. En effet, la lésion de SpVc abolit les réponses inhibitrices évoquées par la stimulation corticale. Ces données démontrent que l'activité inhibitrice de SpVi est sous le contrôle du cortex, ainsi, la chaîne de connexions inhibitrices existantes dans les noyaux trigéminaux (SpVc → SpVi → PrV) serait une des bases anatomiques des mécanismes de désinhibition par lequel le cortex peut contrôler le flot d'information transitant dans la voie lemniscale.

En conclusion, il a été proposé que les afférences corticales de la couche VI jouent un rôle de système modulateur pouvant changer l'activité, le mode de décharge et l'excitabilité des neurones du VPM. En effet, le glutamate libéré dans la fente synaptique par les fibres cortico-thalamiques pourrait faire transiter d'un mode de décharge tonique à phasique en affectant le potentiel de membrane des neurones du VPM (Sherman, 1996 ; McCormick & von Krosigk, 1992). Il est aussi possible que l'activité cortico-thalamique régule les décharges

de neurones thalamo-corticaux en activant le nRt, impliquant une inhibition tonique des cellules thalamo-corticales. Il apparait alors des interactions complexes de la balance des entrées excitatrices et inhibitrices dans la communication entre le thalamus et le cortex. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'inactivation du cortex induirait une perturbation dans cette balance d'excitation/inhibition. En conséquence, il est possible que l'inactivation corticale ait pour impact une désinhibition des réponses thalamiques à la stimulation des différentes vibrisses via les afférences GABAergiques des voies cortico-réticulo-thalamiques et cortico-trigémino-thalamique (via SpVi). Mais aussi une diminution de l'excitation des réponses de la vibrisse principale via la connectivité cortico-thalamique directe. Pour illustrer ce propos, nous exposerons, dans le chapitre suivant, les différentes influences que peut avoir le cortex à tonneaux sur les réponses thalamiques.

III.4.4 Impact de l'inactivation du cortex à tonneaux sur les réponses thalamiques.

Les similarités à la fois anatomiques et physiologiques des neurones cortico-thalamiques suggèrent que leurs projections effectuent des fonctions similaires chez l'ensemble des espèces et dans les différentes modalités sensorielles. En effet, les résultats récents sur la fonction du retour cortical dans les systèmes visuel, auditif, et somatosensoriel supposent un rôle commun du retour cortical. Les deux fonctions attribuées au retour cortical sont : (i) un modelage des champs récepteurs et un contrôle sur la sélectivité des propriétés fonctionnelles des neurones thalamiques ; (ii) un accroissement de la transmission des signaux sensoriels allant de la périphérie au cortex. Dans ce chapitre, nous décrirons les différentes modulations des propriétés fonctionnelles des réponses des neurones thalamiques induits par la stimulation d'une ou plusieurs vibrisses et par le changement d'activité corticale.

III.4.4.1 Modelage des propriétés fonctionnelles des neurones thalamiques par le retour cortical

La stimulation des fibres cortico-thalamiques, dans des tranches de cerveau ayant préservé ces connexions, induit des réponses synaptiques hétérogènes des cellules du POm et du VPM (Landisman & Connors, 2007). Ces réponses incluent des excitations pures (40% des cellules du VPM), des inhibitions pures (16 % des cellules du VPM) et une combinaison d'excitation et d'inhibition (44% des cellules du VPM). La grandeur et la balance entre l'excitation et l'inhibition observées sont dépendantes de l'intensité de la stimulation

appliquée (Figure III.9).

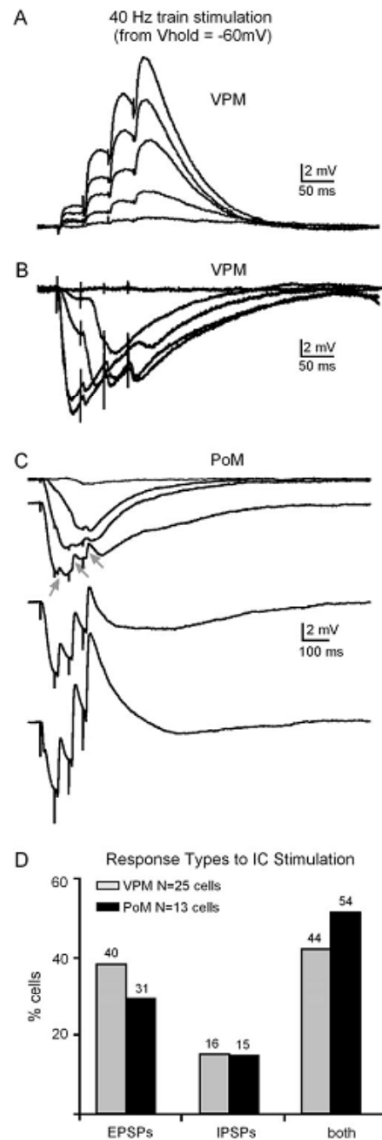
Des expériences couplant les enregistrements extracellulaires à une inactivation du cortex somato-sensoriel primaire par injection de muscimol ou d'une solution de magnésium ont montré une altération de la réponse des neurones du POm ipsilatéral chez l'animal anesthésié (Diamond et al., 1992 ; Ghazanfar et al., 2001). L'étude de Diamond et collaborateur (1992) a mis en évidence que l'inactivation du cortex à tonneaux supprime la réponse de la vibrisse principale des cellules du POm, tandis que les réponses au niveau du VPM restent vives. En contradiction avec cette étude, les travaux du groupe de Nicolelis (Ghazanfar et al., 2001) ont démontré que l'application de muscimol sur le cortex induisant une dépression du cortex, entraînait différents changements dans les réponses précoces et tardives évoquées par la vibrisse principale. Ainsi, suite à l'inactivation, quatre classes de cellules ont été différenciées, (i) celles montrant une disparition complète de leur réponse tardive avec une réponse précoce non affectée, (ii) celles où la réponse tardive disparaît et l'amplitude de la réponse précoce augmente significativement, (iii) celles où la réponse précoce montre une large diminution et enfin (iv) celles montrant une augmentation de l'amplitude de leur réponse tardive. Au final, 54% des réponses précoces montraient une diminution et 35% une augmentation. Et 55% des réponses tardives diminuées contre 39% augmentées. La différence de ces deux études sur l'influence du retour cortical sur les réponses du VPM tient sûrement au fait que pour l'étude de Diamond, les enregistrements corticaux utilisés pour déterminer l'inactivation du cortex sont réalisés dans la couche V (~ 1000 µm de la surface piale), il est donc fortement possible que la couche VI dans cette étude ne soit pas totalement inactivée.

Ghazanfar et collaborateurs ont aussi étudié l'impact de l'inactivation corticale sur la structure spatio-temporelle des champs récepteurs. L'élimination du retour cortical a induit une réduction des composantes temporelles dans le champ récepteur spatio-temporel des neurones du VPM. Certains neurones montrent une diminution spatiale de leur champ récepteur dans la composante précoce avec une suppression de la structure spatiale dans la composante tardive. D'autres ont présenté un élargissement de la structure spatiale du champ récepteur. Ils en concluent que l'inactivation corticale modifie à la fois la structure spatiale et temporelle des champs récepteurs thalamiques. Allant dans ce sens, une étude sur le système somato-sensoriel du primate (Ergenzinger et al., 1998) a trouvé que la suppression chronique de SI provoque un élargissement des champs récepteurs thalamiques.

Lors d'enregistrements unitaires et multi-unitaires couplés à la stimulation électrique

Figure III. 9: Hétérogénéité des réponses du VPM et du Pom dépendantes de l'intensité de la stimulation des fibres de la capsule interne.

Tiré de Landisman & Connors, 2007.



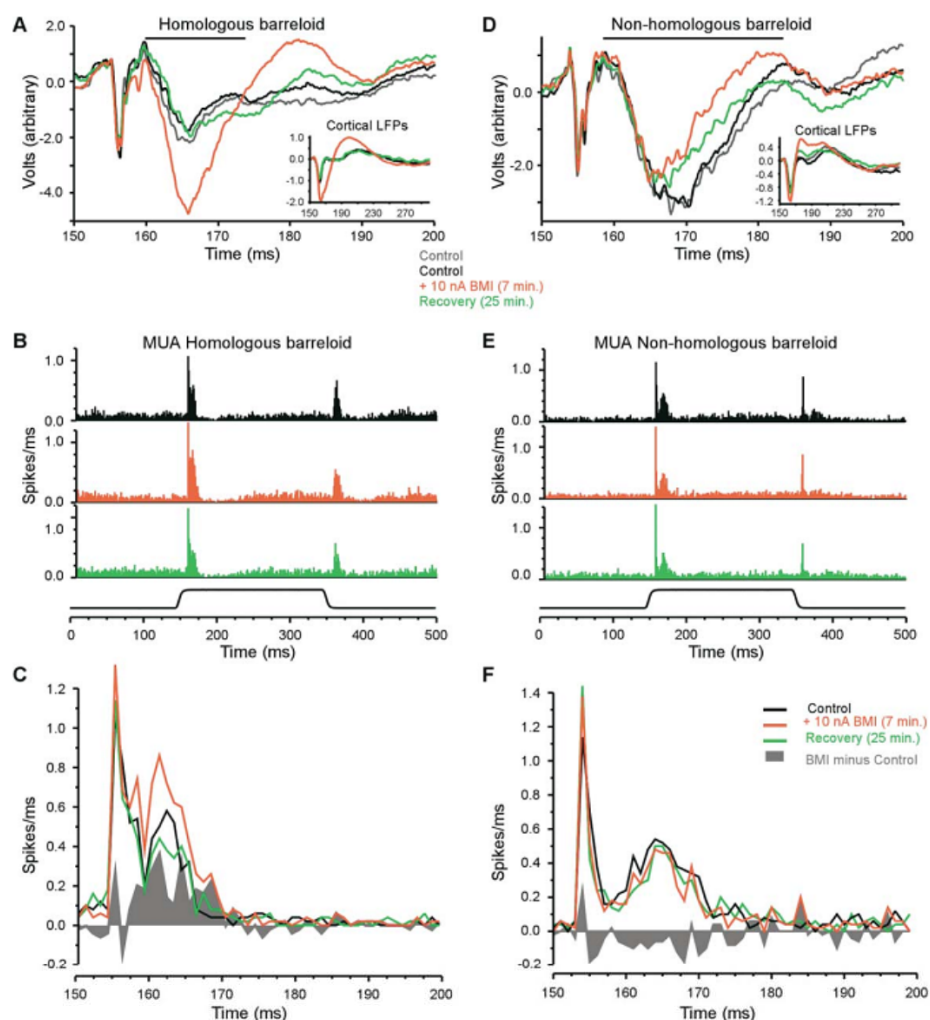
Les traces multiples dans chaque cas représentent les réponses pour différentes intensités du stimulus à partir des réponses les plus faibles détectables. (A) Exemple des EPSPs évoqués d'un neurone du VPM. (B) Exemple des IPSP évoqués. Les intensités de la stimulation étaient de 5, 25, 50, 100, 200 et 400 μ A pour l'ensemble des panels (A et B). (C) Réponses excitatrices et inhibitrices d'une cellule du VPM (intensité des stimulation 5, 10, 20, 40, 80, 160 et 320 μ A). Les flèches indiquent les EPSPs. (D) Histogramme des différents types de réponse observés pour l'ensemble de la population des cellules du VPM et du PoM. Les catégories sur l'axe des abscisses représente les cellules montrant un EPSP, un IPSP ou une réponse montrant la combinaison des deux. L'axe des ordonnées indique le pourcentage de cellules de chaque type.

corticale, une augmentation significative des réponses des neurones du VPM est observée (Figure III.10 ; Temereanca & Simons, 2004 ; Li & Ebner, 2007). Le retour cortical a donc une influence facilitatrice sur les neurones du VPM. En plus de moduler les champs récepteurs des neurones thalamiques, il a été mis en évidence que la voie cortico-thalamique affine la sélectivité à la direction locale des neurones du VPM. Li & Ebner (2007) ont étudié l'impact du retour thalamique sur la sélectivité à la direction des neurones du VPM. La stimulation corticale accroît significativement seulement la réponse de la cellule pour la direction de déflexion préférée (Figure III.11). Les réponses aux autres directions augmentent légèrement mais de manière non significative. En effet, des études dans le système visuel et auditif mais aussi dans le somatosensoriel ont démontré que la modulation corticale des réponses thalamiques repose en grande partie sur les propriétés de sélectivité des neurones thalamiques enregistrés et celles des neurones corticaux manipulés (Temereanca & Simons, 2004 ; revue de Suga & Ma, 2003). Une augmentation locale de l'activité du retour cortical dans la colonne corticale homologue au barréloïde enregistré, augmente significativement et réversiblement la réponse à la direction préférée de déflexion de la vibrisse principale pour les neurones du VPM, alors qu'une stimulation similaire au niveau de la colonne corticale voisine (non homologue) n'a que peu d'influence sur la sélectivité à la direction (Li & Ebner, 2007). Cette augmentation d'activité pour la direction préférée se traduit par une augmentation, un affinement, de la sélectivité de la cellule ayant originellement la même direction préférée que les cellules corticales stimulées. Le retour cortico-thalamique a aussi la capacité de modifier la sélectivité à la direction des cellules thalamiques contenues dans le barréloïde homologue ayant un angle préféré différent de celui des neurones corticaux. En effet, lors de stimulation du cortex, ces neurones VPM ont développé une nouvelle direction préférée correspondant à la direction préférée des neurones corticaux stimulés.

En conclusion, le cortex est capable de coordonner simultanément la carte spatiale de représentation des vibrisses et la carte de sélectivité à la direction existante dans le cortex à tonneaux. Li & Ebner (2007) ont récemment élaboré un modèle pour expliquer les mécanismes de modulation de la sélectivité à la direction des neurones du VPM par le cortex. Ils proposent que l'impact du cortex sur les réponses thalamiques dépende principalement du fait que les neurones du VPM partagent les mêmes propriétés fonctionnelles que les neurones corticaux. Les mécanismes de modulation corticale doivent être différents pour la carte spatiale et la carte de sélectivité à la direction. Le cortex affine le

Figure III. 10: Exemple de l'influence de la couche VI corticale sur le LFP et les réponses multi-unitaires du VPM à la stimulation de la vibrisse principale couplée à l'injection de bicuculine.

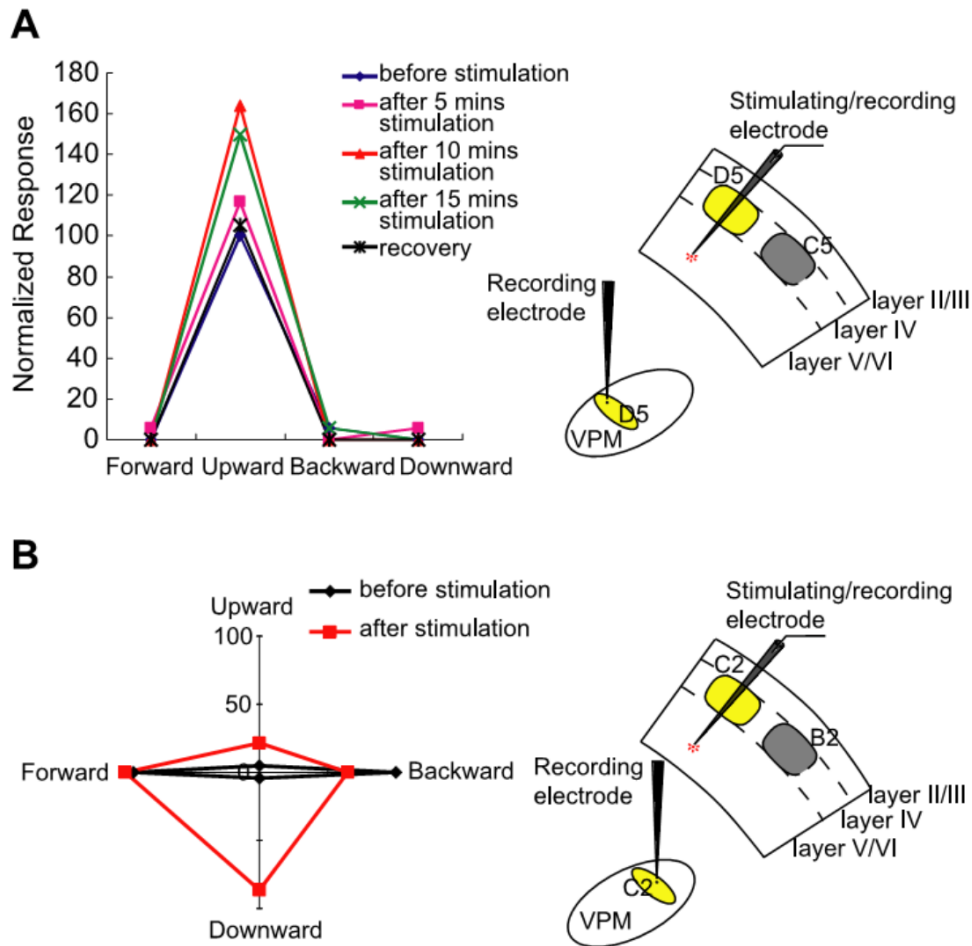
Tiré de Temereance & Simons, 2004.



(A) Enregistrements dans le barréloïde D4 avant (gris et noir), pendant (rouge) et après éjection de bicuculline (BMI) dans la couche VI de la colonne corticale D4. L'encadré montre le LFP cortical. Les changements dans la réponse tardive sont indiqués par la barre noire. (B et C) Enregistrements simultanés multi-unitaires dans le barréloïde D4. L'activité est montrée pour la durée totale de l'essai en (B) et le début de la réponse de la déflexion de la vibrisse D4 en (C). (D-F) Données obtenues dans le barréloïde D3 avec le même site cortical d'application du BMI utilisé en (A à C). La vibrisse D3 a été défléchie. Notons l'augmentation de la réponse de D4 évoquée par D4 dans le barréloïde D4 et la suppression de la réponse de D3 dans le barréloïde D3.

Figure III. 11: Influence de la stimulation corticale sur la sélectivité à la direction de la vibrisse principale des neurones du VPM.

Tiré de Lil & Ebner, 2007



(A) A gauche, courbes normalisées de sélectivité à la direction de la déflexion de la vibrisse principale d'un neurone du VPM, avant et après la stimulation de la couche VI corticale et lors de la récupération. L'axe vertical indique les niveaux de réponse relative. Les courbes de sélectivité angulaire sont tracées avant (bleu) et 5min (rose), 10min (rouge) et 15min (vert) après la stimulation corticale. La ligne noire montre les valeurs lors de la récupération. La stimulation corticale augmente l'amplitude des réponses (de 50%, 15min après la stimulation), mais cette augmentation est sélective de la direction préférée, il en résulte un affinage de la courbe de sélectivité. L'effet facilitateur de la stimulation corticale est totalement réversible. A droite, schéma montrant la localisation de l'électrode d'enregistrement dans le thalamus et de l'électrode de stimulation dans le cortex à tonneaux. Les enregistrements thalamiques ont été réalisés dans le barréloïde D5 et la stimulation corticale dans la colonne homologue D5. (B) A gauche, graphique polaire de la courbe de sélectivité d'un neurone du VPM avant (noir) et 30 après (rouge) stimulation de la couche VI. La stimulation corticale a provoqué un élargissement de la courbe de sélectivité du neurone thalamique. A droite, schéma montrant la localisation des l'électrodes d'enregistrement thalamique et de stimulation dans le cortex. L'enregistrement thalamique a été réalisé dans le barréloïde C2 et la stimulation dans la colonne homologue C2.

champ récepteur en améliorant les réponses des neurones dans le barréloïde homologue (Temereance & Simons, 2004) et diminuant les réponses des neurones dans le barréloïde adjacent par le renforcement de l'inhibition via le nRt (Lee et al., 1994 ; Désilet-Roy et al., 2002 ; Verga et al., 2002 ; Lavallée & Deschênes, 2004). La facilitation induite par le cortex interagit avec l'inhibition du nRt afin de modifier la préférence directionnelle des cellules du VPM. Ce recrutement mutuel vise à expliquer pourquoi il n'y a pas d'effet du retour cortical sur la sélectivité à la direction des neurones du VPM du barréloïde non homologue. Donc, l'ensemble de ces résultats suggère que l'un des rôles du retour cortical sur le thalamus est de renforcer la sélectivité d'une population spécifique de neurones thalamiques ayant des propriétés de réponse similaires. Ce renforcement dépend des propriétés du champ récepteur des neurones cortico-thalamiques et des cibles thalamiques reflétant ainsi la spécificité anatomique des projections thalamo-corticales et cortico-thalamiques.

III.4.4.2 Le retour cortical influence les réponses du VPM à des stimulations multi-vibrissales

Comme nous l'avons décrit précédemment, des combinaisons de stimulations multi-vibrissales, dans lesquelles deux ou trois vibrisses sont défléchies simultanément, évoquent des réponses non linéaires dans le VPM chez le rat (Ghazanfar & Nicolelis, 1997) et dans le cortex à tonneaux (Shimegi et al., 1999 ; Ego-Stengel et al., 2005). Le groupe de Nicolelis a étudié l'influence du retour cortical sur la non-linéarité des réponses thalamiques. Lors de l'inactivation du cortex à tonneaux couplé à la stimulation des vibrisses d'une même rangée, les réponses supra-linéaires de courte latence deviennent encore plus supra-linéaires et les réponses sous-linéaires issues de la stimulation multi-vibrissale d'un même arc tendent à être linéaires. Au contraire, les réponses supra-linéaires de latence tardive de la stimulation d'une même rangée se transforment en réponses linéaires. En d'autres termes, la suppression du retour cortical, lève l'inhibition de courte latence induite par le stimulus, mais retire l'excitation observée dans la phase tardive de la réponse thalamique (Ghazanfar et al., 2001). Ces résultats suggèrent donc que les réponses non-linéaires thalamiques à des stimuli complexes sont en partie influencées par la voie cortico-thalamique. Cette influence a été également observée dans le système visuel et auditif (Yan & Suga, 1996 ; Murphy & Sillito, 1987).

En se basant sur ces résultats et sur les données anatomique du système, le groupe de Nicolelis propose que les réponses sous-linéaires de courte latence soient générées par le jeu

des arrivées trigémino-thalamiques et par la voie di-synaptique impliquant le nRt. Par conséquent, l'inactivation corticale permettrait de réduire la capacité des neurones corticaux à inhiber les neurones du nRt, facilitant, ainsi, les réponses de courte latence à des stimulations multi-vibrissales. Au contraire, les réponses supra-linéaires de latence tardive seraient facilitées par les projections glutamatergiques directes du cortex sur le VPM. En effet, fonctionnellement, il apparaît que la voie de transmission de l'information $S1 \rightarrow VPM$ est plus longue que la voie $S1 \rightarrow nRt \rightarrow VPM$, pour deux raisons : les terminaisons de la voie directe monosynaptique $S1 \rightarrow VPM$ sont au niveau des dendrites distales des neurones thalamiques et la majeure partie de l'excitation est conduite via les récepteurs NMDA et les récepteurs métabotropiques glutamatergiques.

En conclusion, nous avons montré dans une première étude que les neurones corticaux présentent une sélectivité à la direction pour un mouvement global impliquant l'ensemble des vibrisses. Cette sélectivité globale est indépendante de la sélectivité locale. Elle ne peut être expliquée par des interactions linéaires simples ou par des interactions suppressives non-linéaires d'ordre deux. Des interactions non-linéaires d'ordre supérieur impliquant une intégration de l'ensemble des inputs sous- et supra-limaires de la cellule, impliquant donc la connectivité thalamo-corticale, sous-tendraient la sélectivité au mouvement global du stimulus. De plus, nous avons décrit préalablement que le VPM, principale source des afférences au cortex, intègre déjà une information multi-vibrissale et présente une sensibilité aux propriétés locales de stimulation telle que la direction de déflexion. Nous pouvons alors émettre l'hypothèse d'une contribution des mécanismes sous-corticaux dans l'intégration multi-vibrissale corticale. Afin de tester cette hypothèse, nous avons, dans un premier temps réalisé la même étude lors d'enregistrements extracellulaires des neurones du VPM.

Cependant, il a été décrit dans la littérature que le flot d'information transitant dans les systèmes sensoriels est bi-directionnel. Le cortex projette de manière étendue sur le thalamus et les fibres cortico-thalamiques sont 3 à 10 fois plus nombreuses que les projections afférentes provenant du tronc cérébral (Guillery, 1969 ; Liu et al., 1995). Les connections cortico-thalamiques ont été décrites comme hautement réciproques (Deschênes et al., 1998). Ces données anatomiques suggèrent que le réseau cortical ait une influence non négligeable sur le traitement de l'information multi-vibrissale. Des données fonctionnelles décrites plus haut ont montré que les propriétés fonctionnelles et le traitement de l'information multi-

vibrissale dans le VPM sont dépendants du retour cortical.

Nos résultats décrits dans l'expérience A ci-dessous ont montré que les neurones du VPM sont sélectifs au mouvement global mais dans des proportions plus faibles que dans le cortex. Ce résultat suggère que la sélectivité puisse émerger au niveau de la boucle thalamo-corticale et soit amplifiée dans le cortex par des connexions intra-corticales. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons étudié l'impact de l'inactivation de la couche VI corticale, sur la sélectivité à un mouvement global dans le VPM.

EXPERIENCE:

**TRAITEMENT SENSORIEL DES PROPRIETES
COLLECTIVES DE SCENES TACTILES COMPLEXES
PAR LA BOUCLE THALAMO-CORTICALE.**

Julie Le Cam, Valérie Ego-Stengel, Yves Boubenec et Daniel E. Shulz

III.4.5 Matériels et méthodes

Les méthodes générales utilisées (préparation de l'animal, enregistrement extracellulaires, discrimination de potentiel d'action et mise en place de la stimulation des vibrisses) sont similaires à celle employées pour la Publication 2. Seules les particularités des Expériences B seront décrites ici ; le lecteur se reportera à la partie Matériel et Méthodes de la Publication 2 pour plus de détails.

III.4.5.1 Préparation de l'animal.

Nous avons utilisé des rats mâles Wistar adultes (N = 32) pesant 305 ± 14 g, provenant de l'Animalerie de l'Institut de Neurobiologie Alfred Fessard. Les manipulations des animaux ont été effectuées dans le respect des directives françaises (JO 87-848) et européennes (86/609/CEE) sur l'expérimentation animale.

Les animaux étaient anesthésiés préalablement à l'Isoflurane (3L/mm à 3% pendant 4 min) puis une injection intra-péritonéale d'Uréthane (1,5g/kg) était pratiquée. A cette anesthésie s'ajoutait une injection intra-musculaire d'atropine méthylnitrate (0,3mg/kg) afin de réduire les sécrétions des voies respiratoires. Leur température corporelle était contrôlée par un thermomètre rectal et maintenue avec une couverture homéothermique à 37°C. L'animal a été positionné dans un appareil stéréotaxique en début de préparation, à l'aide de barres d'oreilles et d'une barre de gueule modifiée épousant la forme du palais (Haidarliu, 1996). Ces dispositions garantissent une rigidité suffisante pendant la chirurgie et permettent un accès libre aux vibrisses disposées sur la face droite de l'animal. Après avoir dégagé la peau et les muscles du crâne, une petite craniotomie a été réalisée au-dessus du noyau du VPM en utilisant les coordonnées stéréotaxiques (P : 2-4, L : 2-4 mm à partir du Bregma, selon l'atlas de Paxinos & Watson). Une plus grande craniotomie est réalisée lors des expériences d'enregistrement en couche VI (N=5) et d'inactivation corticale (N=18), dans ces cas, le cortex à tonneaux est aussi exposé (P : 0-4, L : 2-8 à partir de Bregma, Chapin & Lin, 1984).

De plus, nous avons réalisé de enregistrements des neurones du ganglion trigéminal chez 2 rats afin de s'assurer que la sélectivité observée n'est pas due à une transduction mécanique des stimulations au niveau de la face du rat. Chez ces deux animaux, la même procédure de chirurgie a été réalisée excepté que la craniotomie a été faite du côté ipsilatéral à

la stimulation des vibrisses selon les coordonnées stéréotaxiques permettant une descente verticale de l'électrode jusqu'au ganglion trigéminal (P : 0-3, L : 1-3 à partir du Bregma).

III.4.5.2 Acquisition des données.

Les activités neuronales thalamiques, corticales et trigéminales ont été enregistrées en extracellulaire à l'aide d'électrodes en tungstène (FHC, 2-10M Ω à 1kHz) contrôlées par deux micro-descendeurs indépendants (Luigs & Newman, SM-5 et SM-6). L'électrode thalamique a été descendue verticalement jusqu'au VPM. Et les enregistrements thalamiques ont été réalisés dans le barréloïde C2. Pour les enregistrements corticaux, l'électrode a été placée au milieu du cortex à tonneaux aux environs de la colonne cortical C2. Dans des enregistrements en couche VI et des expériences d'inactivation corticale, l'électrode a été descendue le long de la colonne corticale jusqu'à la couche VI (la profondeur moyenne était égale à 1730 μm à partir de la surface piaie). L'activité neuronale a été amplifiée (gain 5000), filtrée (0,3-3kHz) par une chaîne d'enregistrement électrophysiologique classique permettant la discrimination des potentiels d'action pendant le temps d'enregistrement (online template-based spike sorting, Alpha Omega). Pour chaque site d'enregistrement jusqu'à trois « single unit » et un « multi-unit » ont pu être isolés simultanément. A la fin de chaque enregistrement au niveau d'un site, l'électrode a été descendue d'au minimum 100 μm afin d'être certain de ne pas enregistrer les mêmes cellules. L'acquisition des données a été réalisée avec un logiciel développé dans le laboratoire (Elphy sous Pascal développé par G. Sadoc).

III.4.5.3 Histologie

A la fin de la plupart des expériences (n=30), deux ou trois lésions électrolytiques ont été faites à des profondeurs connues et distantes de 500 μm au niveau du VPM et du cortex. A l'aide une injection létale de pentobarbital, l'animal a été sacrifié puis perfusé en intracardiaque avec une solution saline (PBS 60ml, pH 7) suivie d'une solution de paraformaldéhyde (45ml à 4%) pour fixer le cerveau. Celui-ci a ensuite été conservé dans une solution de paraformaldéhyde (4%) durant une nuit. Des coupes coronales (80 μm) du cerveau ont été réalisées, puis une histologie à la cytochrome oxydase afin de déterminer les sites d'enregistrements thalamiques et corticaux.

III.4.5.4 *Stimulation des vibrisses.*

Les protocoles de stimulations utilisés dans ces expériences sont identiques à ceux utilisés dans la Publication 3. C'est pourquoi nous en ferons une description succincte. Pour appliquer ces stimulations vibrissales, la matrice de stimulation décrite dans le Publication 1 a été utilisée. Le lecteur se réfère à cette publication s'il souhaite obtenir des détails plus techniques de l'utilisation de cet outil.

Chaque stimulateur piézo-électrique a été placé de telle sorte qu'il soit dans l'axe naturel de repos de la vibrisse correspondante. La vibrisse a été introduite dans un embout plastique d'un diamètre adapté collé au préalable à la pointe du piézo. Le mouvement de chaque lame piézo-électrique a été contrôlé par ordinateur grâce au logiciel acquisition/stimulation/analyse de données Elphy. L'amplitude du mouvement appliqué à chaque piezo pour l'ensemble des protocoles était de 114 μm .

Trois protocoles ont été appliqués :

(i) Caractérisation des champs récepteurs

Nous avons utilisé un protocole de bruit blanc épars (« sparse noise ») pour caractériser les champs récepteurs thalamiques et corticaux et ainsi déterminer la vibrisse principale de l'unité enregistrée. Une séquence de stimulation incluait les déflexions de l'ensemble de 24 vibrisses dans un ordre aléatoire à une fréquence de stimulation de 20Hz. Un total de 128 séquences a été appliqué pour chaque site d'enregistrement.

(ii) Protocole de sélectivité à la direction locale de la vibrisse principale

Afin de déterminer la courbe de sélectivité à la direction de déflexion, la vibrisse principale (C2) des neurones thalamiques enregistrés a été défléchie dans huit directions différentes sur 360°. Soixante-quatre séquences incluant les huit directions de déflexions dans un ordre aléatoire ont été appliquées. Dans chaque séquence, la vibrisse principale a été défléchie à une fréquence de 2 Hz et un intervalle d'une seconde a été appliqué entre deux séquences consécutives.

(iii) *Protocole multi-vibrissal de sélectivité à la direction globale*

Sur un pool de 73 cellules, huit séquences de stimulations ont été présentées dans un ordre pseudo-aléatoire. Au cours d'une séquence, chacune des 24 vibrisses est stimulée une seule fois dans une direction rostro-caudale, selon un ordre spatio-temporel permettant de générer un mouvement global apparent dans huit directions différentes. La durée d'un passage pour les directions horizontales et verticales était de 70 ms (avec un intervalle inter stimulus de 10 ms) et la vibrisse principale était défléchie 20 ms après le début de la séquence de stimulation. Pour les directions obliques la longueur de la séquence était de 86.6 ms (avec un intervalle inter-stimulus de 7.1 ms) et la déflexion de la vibrisse principale apparaissait 28 ms après le début de la stimulation (voir la Figure 1). Nous avons appliqué 128 séquences aléatoires des huit directions. Le taux de présentations dans la séquence était de 2Hz et un intervalle d'1s a été réalisé entre deux séquences consécutives.

Nous avons également appliqué sur 34 des 73 cellules thalamiques, un protocole similaire mais limité seulement aux huit vibrisses entourant la vibrisse principale C2.

III.4.5.5 Inactivation corticale.

Sur 18 cellules, nous avons réalisé un protocole d'inactivation corticale. Immédiatement après avoir enregistré l'activité de ces cellules suite à l'application du protocole de caractérisation des champs récepteurs, de direction locale et du protocole de mouvement global, nous avons appliqué directement sur la surface piaie (sur la dura) du cortex à tonneaux une solution de $MgSO_4$ de concentration de 4% à 0.1 M (dans une solution tampon à pH 7.4). L'application de $MgSO_4$ a été faite toutes les 5 min jusqu'à disparition de l'activité multi-unitaire enregistré par l'électrode corticale dans les couches profondes. L'inactivation du cortex à tonneaux correspondant à une diminution d'activité de 90%, se produisait en moyenne 35 min après le début de l'application du $MgSO_4$. Suite à l'inactivation, le $MgSO_4$ a été lavé par l'application d'une solution saline toutes les 5 minutes jusqu'à la fin des enregistrements. Pendant toute la durée de l'expérience, nous avons appliqué successivement les protocoles de bruit épars et de mouvement global. Pour 6 cellules, un protocole de direction locale a été ajouté durant l'inactivation du cortex (Figure 1E).

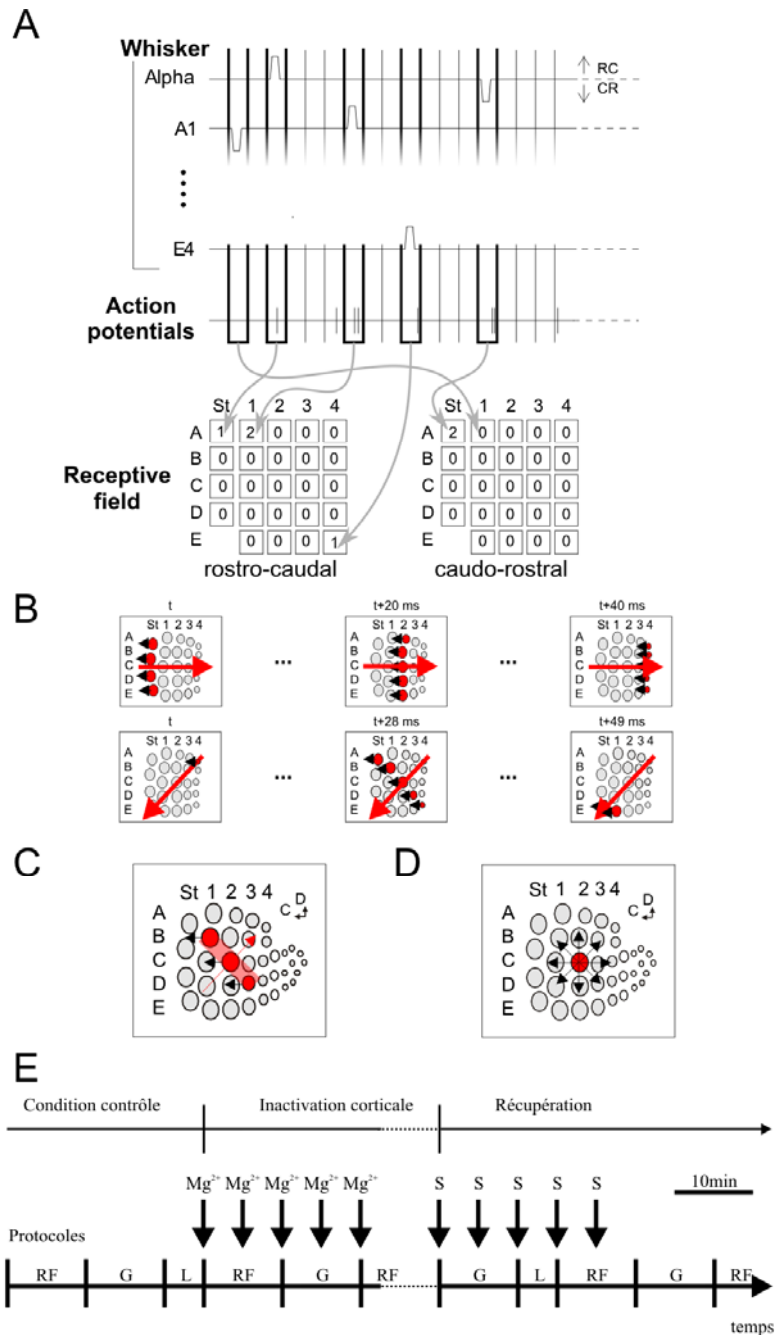


Figure 1 : Protocoles utilisés pour cartographier le champ récepteur et pour étudier la sélectivité à la direction locale et globale.

(A) Protocole de bruit blanc épars et analyse de corrélation directe. Les impulsions de stimulation (rampe 10ms, plateau 10ms, rampe 10ms) ont été appliquées aléatoirement sur chacune des vibrisses dans les directions rostro-caudale et caudo-rostrale. (B) Trois étapes du protocole de mouvement global pour deux des huit directions présentées (en haut, 0° pour le mouvement rostral ; en bas, 225° pour le mouvement caudo-ventral), illustrés sur un schéma de la matrice mystaciale (St, straddlers; C, caudale; D, dorsale). Les flèches noires indiquent le mouvement local des vibrisses (rostrocaudal, 180°). Les vibrisses en rouge ont été stimulées simultanément aux temps indiqués, la direction du mouvement global est indiquée par la flèche rouge. (C) Représentation d'une des huit directions pour le protocole proximal. (D) Protocole local, la vibrisse principale (rouge) a été défléchie dans huit direction différentes (flèches noires). (E) Protocole d'inactivation corticale. Les protocoles de champ récepteur (RF), de mouvement global (G) et de mouvement local (L) ont été appliqués successivement. Le cortex a été inactivé par application répétée de MgSO₄(Mg²⁺), ensuite le lavage a été fait par application de NaCl (S)

III.4.5.6 Analyse des données.

Pour chaque unité, nous avons caractérisé l'identité de la vibrisse principale. La vibrisse principale a été définie comme la vibrisse évoquant la réponse de plus courte latence et de plus large amplitude. Toutes les cellules analysées ont comme vibrisse principale, la vibrisse C2. L'ensemble des données obtenues lors d'enregistrements corticaux ont été analysés de la même manière que dans la Publication 2, afin de pouvoir comparer ces résultats avec ceux obtenus dans la Publication 3. Les enregistrements thalamiques et trigéminaux ont été analysés de la manière suivante. La méthode d'analyse a été construite autour d'une analyse de Surprise (voir Publication 2), prenant en compte la nature discrète de l'activité de décharge neuronale et en la modélant comme un processus de Poisson.

Pour un neurone donné, un taux de décharge de base f_0 a été calculé en mesurant le taux de décharge moyen dans le 100 ms précédant le début de la stimulation (la moyenne pour toutes les directions et tous les essais de stimulation). La surprise S – une mesure de l'in vraisemblance de la survenue d'un taux de décharge donné f , compte tenu de l'activité de base f_0 – a ensuite été calculé pour chaque PSTH obtenus pour chaque direction. Nous avons utilisé la fonction de Poisson de densité cumulative (CDF) définit par :

$$S = -\log_{10}(1 - \text{CDF}(f, f_0)) \text{ si } f > f_0,$$

$$S = \log_{10}(\text{CDF}(f, f_0)) \text{ si } f < f_0.$$

Notons que pour distinguer la présence de la suppression au-dessous du taux de décharge de base, la valeur de la surprise pour $f < f_0$ a été multiplié par -1 par rapport à la définition usuelle de la Surprise. Ainsi, les valeurs négatives indiquaient une Surprise de la suppression de l'activité tandis que des valeurs positives indiquaient un taux de décharge élevé.

Afin de tenir compte de la dynamique des réponses des différents neurones, la Surprise a été estimée sur des fenêtres d'intégration allant de 1 à 20 ms, avec des pas de 1 ms. Nous avons ensuite déterminé, pour chacune de ces 20 tailles de bin, un seuil de surprise au-dessus duquel une réponse est considérée comme significative. Ce seuil a été choisi de telle manière que le nombre de détection de faux positifs au cours de la période pré-stimulation soit inférieur à 1% de faux positifs durant la stimulation réelle des vibrisses. Ce ratio a été calculé sur la distribution cumulée des valeurs de Surprise pour toutes les directions de stimulation et pour toutes les cellules, mais séparément pour la détection des réponses d'excitatrices et

suppressives (valeur positives et négatives de Surprise).

Pour un neurone donné, nous avons pu, alors, définir une fenêtre d'excitation possible comme l'union de l'ensemble de bin pour lesquels les valeurs de Surprise ont franchi le seuil positif, pour toutes les directions et pour les 20 tailles de bin. Une valeur de la réponse en potentiel d'action par stimulation (p.a./stim) a ensuite été calculée en intégrant l'activité au-dessus du taux de décharge de référence dans la fenêtre d'excitation. De même, une fenêtre de suppression a été définie et une valeur de réponse négative a été calculée en utilisant le seuil négatif de la surprise.

Les paramètres d'indice de direction et d'angles ont été calculés de la même manière que dans la Publication 3.

III.4.6 Résultats

A l'aide de la matrice de stimulation décrite dans la Publication 1, nous avons appliqué nos différents protocoles (voir Matériel et Méthode) sur 92 cellules localisées dans le VPM. Tout d'abord, suite à l'application d'un bruit épars et d'une analyse par corrélation directe, nous avons fait une caractérisation des champs récepteurs (Figure 1A). Cette analyse sera approfondie par la suite. Nous avons délimité le champ récepteur de ces cellules en intégrant la réponse de chaque vibrisse sur 5 – 55 ms à partir du début de la stimulation. Nous avons pu ainsi définir la vibrisse principale de chaque cellule et le taille de leur champ récepteur rostro-caudal. Ainsi, sur ces 92 cellules, 1 seule cellule n'a pas répondu à la stimulation de bruit épars. Sur les 91 cellules restantes, 73 neurones (80%) ont la vibrisse C2 comme vibrisse principale. Seules ces 73 cellules ont été analysées pour les différents protocoles par la suite. Nous avons observé que 66% (n = 48) des neurones enregistrés ont un champ récepteur mono-vibrissal contre 44% (n = 25) multi-vibrissal comprenant 2 à 8 vibrisses (Figure. 2B). Un exemple de neurone mono-vibrissal et un autre multi-vibrissal est représenté dans le Figure 2A. Six neurones du VPM présentent des champs récepteurs de grande taille de plus de 3 vibrisses, nous avons voulu savoir si ces cellules étaient localisées dans une partie spécifique du barréloïde enregistré. Pour ce faire, nous avons comparé la profondeur des cellules multi-vibrissales et mono-vibrissales. Il semble que la majeure partie des neurones ayant des champs récepteurs multi-vibrissaux (56%) sont localisées au-dessus de 5400 μ m à partir de la surface piaie. La figure 2C montre la distribution des champs récepteurs mono-et multi-vibrissaux en fonction de la profondeur où les cellules ont été enregistrées. Ce résultat suggère que les neurones multi-vibrissaux dans le VPM sont préférentiellement localisés dans la partie superficielle de ce noyau au niveau de la tête des barréloïdes, comme cela a été préalablement décrit dans la littérature (Pierret et al., 2000 ; Haidarliu & Ahissar, 2001 ; Urbain & Deschênes, 2007).

III.4.6.1 Les neurones du VPM sont sélectifs aux propriétés émergentes de la stimulation multi-vibrissale

Nous avons appliqué le protocole de mouvement apparent (voir Matériels et Méthodes) global sur l'ensemble de 73 neurones du VPM. Ce protocole a consisté à appliquer des séquences de déflexion des vibrisses qui collectivement génère un mouvement apparent dans huit directions globales différentes (Figure 1B). Durant ce protocole, les vibrisses

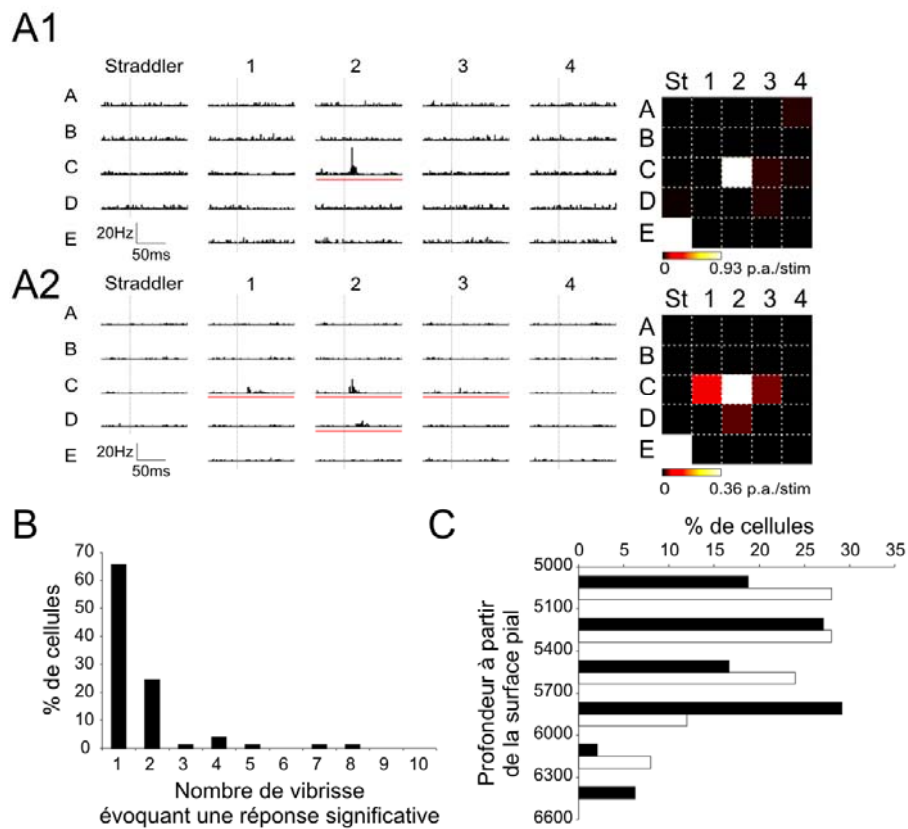


Figure 2 : Caractérisation des champs récepteurs des neurones du VPM.

(A1) Champ récepteur mono-vibrissal pour la direction rostro-caudale d'une cellule du VPM. (À gauche) PSTHs de réponses à la stimulation des 24 vibrisses avec le bruit blanc. Les lignes rouges sous les histogrammes indiquent les vibrisses pour lesquelles l'activité évoquée est significative. (À droite) Carte de l'activité obtenue par l'intégration des potentiels d'action entre 5 - 55 ms après l'apparition du stimulus. L'amplitude de la réponse est codée par un code couleur. (C) Distribution du nombre de vibrisses dont la stimulation évoque une réponse significative (n = 73 unités). (C) Distribution des profondeurs d'enregistrements à partir de la surface piale pour les champs récepteurs mono-vibrissaux (noirs) et multi-vibrissaux (blanc).

perpendiculaires au mouvement global étaient défléchies simultanément tandis que celles parallèles l'ont été séquentiellement avec un délai de 10ms pour les directions horizontales et verticales et de 7.1ms pour les directions obliques. Si les unités enregistrées sont insensibles à la direction du mouvement global, l'intégration des réponses pour chacune des huit directions devraient être égale, la courbe de sélectivité à la direction devrait alors être isotropique. Dans le cas contraire, la courbe de sélectivité devrait montrer une anisotropie, indiquant que les cellules thalamiques ont la capacité d'extraire la direction du mouvement global. Suite à l'application de ce protocole, trois groupes cellulaires ont été révélés en fonction du profil de leur réponse. Un exemple de chacun de ces groupes est illustré dans la Figure 3. Le premier groupe concerne 55% ($n = 40/73$) des neurones présentant une réponse purement excitatrice à la stimulation (Figure 3A). Le deuxième regroupe les neurones ayant une réponse purement suppressive et englobant 8% ($n = 8/73$) de neurones du VPM (Figure 3B). Enfin, le troisième groupe comprenant des neurones combinant une excitation et une inhibition dans leur réponse (37%, $n = 27/73$, Figure 3C). Dans la suite de cette étude, nous avons donc réalisé l'analyse en regardant d'un côté les réponses excitatrices et de l'autre les réponses suppressives de neurones. Le pool exciteur regroupant l'ensemble des cellules ayant une réponse excitatrice ($n = 67/73$) et le pool supprimeur regroupant l'ensemble des cellules ayant une réponse suppressive ($n = 33/73$).

57% ($n = 38/67$) des neurones du VPM ont montré des réponses excitatrices significativement sélectives à la direction du mouvement global. Au contraire, seul 12% ($n = 4/33$) des neurones ont montré des réponses inhibitrices significativement sélectives à la direction du mouvement global (test de Rayleigh, $p < 0.05$). L'ensemble des neurones présentant des réponses inhibitrices sélectives avaient une réponse excitatrice également significativement sélective. Deux exemples représentatifs avec des courbes de sélectivité anisotropiques ont été illustré dans la Figure 4A et 4B. Dans la Figure 4A a été représenté un neurone du VPM purement exciteur montrant une sélectivité significative à la direction du mouvement global avec un indice de direction (ID) égal à 0.36 (Rayleigh test, $p < 0.001$). Dans la Figure 4B est illustré un exemple d'un neurone ayant une réponse combinée excitatrice et inhibitrice, la réponse excitatrice est sélective à la direction avec un indice de direction de 0.66 (Rayleigh test, $p < 0.001$) et la réponse inhibitrice n'est pas sélective avec un indice de 0.14 (Rayleigh test, $p > 0.05$). 25% ($n = 17/67$) des neurones avaient des réponses excitatrices avec un indice de direction supérieur à 0.2, valeur correspondant, par exemple à une réponse trois fois plus importante dans une direction que dans les autres. La distribution

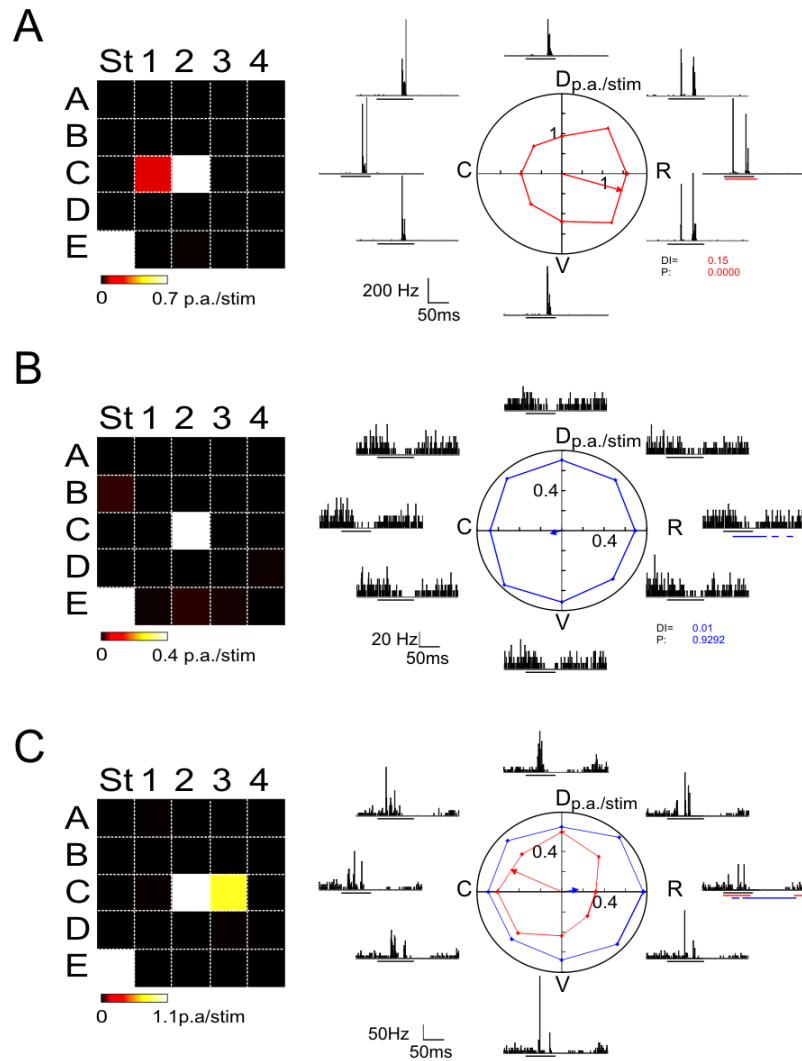


Figure 3 : Caractéristiques des réponses des neurones du VPM au mouvement global.

(A) Cellule du VPM ayant uniquement une réponse excitatrice pour le protocole de mouvement global (à droite) Champs récepteur du neurone (à gauche). Graphique polaire des réponses aux huit directions du mouvement global (C, caudal; R, rostral; D, dorsal; V, ventral). La ligne rouge correspond à la somme vectorielle des huit réponses et pointe vers la direction préférée. Les PSTHs de réponse à chacune des huit directions sont indiqués autour du graphe polaire. Les barres sous les histogrammes indiquent la durée de la stimulation. L'indice de la direction globale de cette cellule était de 0,15 pour la réponse excitatrice (rouge). (B) Cellule du VPM ayant uniquement une réponse suppressive pour le protocole de mouvement global. Même conventions que dans (A). L'indice de la direction globale était de 0.01 pour la suppression (bleu). (C) Cellules du VPM ayant une réponse excitatrice (rouge) et suppressive (bleue) pour le protocole de mouvement global. Les indices de direction sont respectivement de 0.14 (excitation) et 0.03 (suppression).

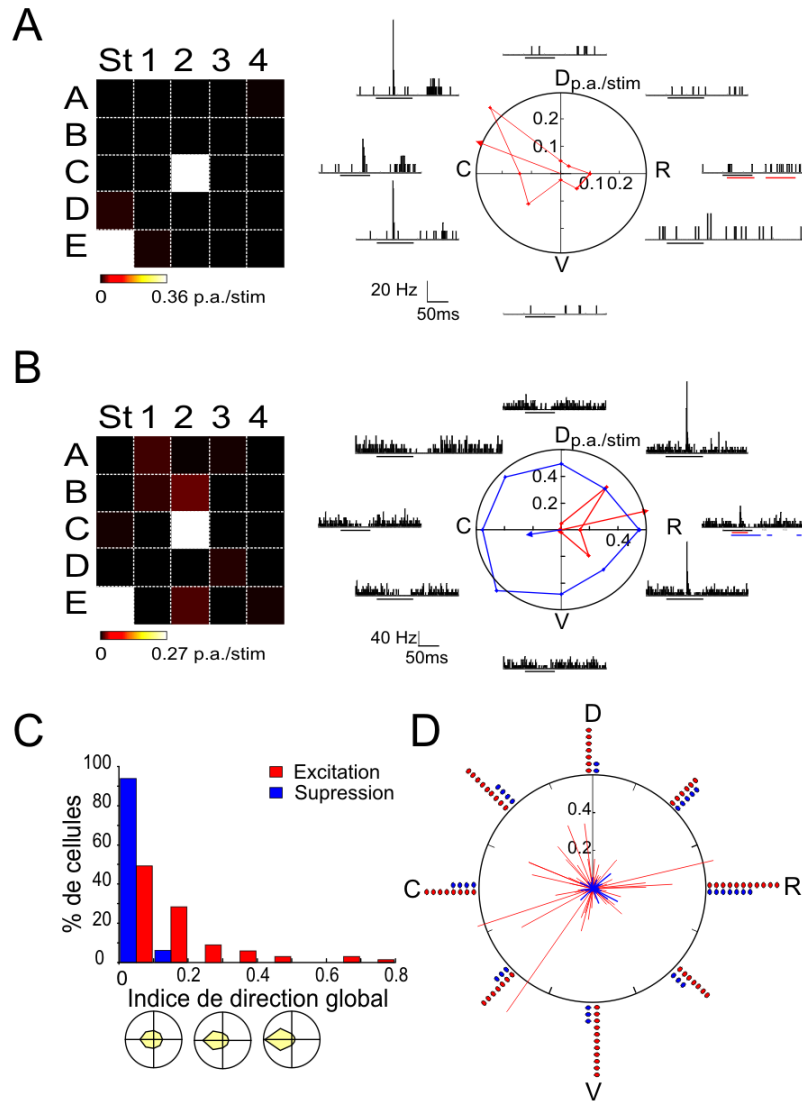


Figure 4 : Sélectivité à la direction du mouvement global.

(A) Exemple d'un neurone du VPM sélectif au mouvement global. Même convention que dans la Figure 3. L'indice de la direction globale de cette cellule était de 0,36 pour la réponse excitatrice (rouge). (B) Autre exemple d'une cellule du VPM. mêmes conventions que dans (B). L'indice de la direction globale était de 0,66 pour la réponse excitatrice (rouge) et de 0.06 pour la réponse suppressive (bleu). (c) Distribution des indices de direction pour l'excitation (rouge, n = 67) et la suppression (bleu, n = 33). Schémas des courbes de sélectivité à la direction avec un indice de direction de 0,1, 0,3 et 0,5 sont représentés sous l'histogramme. (D) Distribution des vecteurs de direction. Chaque vecteur représente la direction préférée globale des excitations (rouge) et inhibition (bleu), et sa longueur représente l'indice de direction. L'histogramme polaire autour du graphe montre la distribution des angles préférés pour des sections de 45°.

des indices de direction pour les réponses excitatrices et suppressives a été illustrée dans la Figure 4 C. Les deux distributions sont significativement différentes (Test de Mann-Whitney, $p < 0.001$). En effet, les réponses suppressives ont des indices de direction bien inférieurs ($ID_{\text{supp}} = 0.05 \pm 0.03$, moyenne \pm écart-type) à ceux des réponses excitatrices ($ID_{\text{exc}} = 0.15 \pm 0.16$, moyenne \pm écart-type). Donc, la sélectivité à la direction des neurones thalamiques n'est pas liée à un effet suppressif global sur la réponse des cellules. La distribution des angles préférés des réponses excitatrices et inhibitrices étaient similaires (Mann-Whitney test, $p = 0.37$) et aucun biais de direction n'a été observé pour aucun des deux pools (Rayleigh test, excitation : $p = 0.83$, suppression : $p = 0.68$). La Figure 4D montre la distribution des angles préférés pour les réponses excitatrices (rouge) et inhibitrices (bleue).

III.4.6.2 La sélectivité des neurones du VPM ne peut être expliquée par les interactions locales.

Dans le cortex, la sélectivité au mouvement global ne peut être expliquée par les interactions entre la vibrisse principale et les vibrisses immédiatement adjacentes. Nous avons voulu savoir s'il en était de même dans le thalamus. Pour le tester, nous avons appliqué sur 26 des cellules précédentes le même protocole à la vibrisse principale mais aussi aux huit vibrisses directement adjacentes à celle-ci (Figure 1C, correspondant au "protocole proximal"). Une comparaison deux à deux de la sélectivité à la direction pour le mouvement proximal et global est montrée dans le Figure 5. La Figure 5 inclut deux exemples représentatifs de la population (Figure 5A et 5C). 52% ($n = 11/21$) des neurones avaient des réponses excitatrices significativement sélectives à la direction du mouvement global. Une seule cellule avec une réponse suppressive est sélective (1/15). Là encore, les distributions des indices de direction pour l'excitation ($ID_{\text{exc}} = 0.13 \pm 0.15$, moyenne \pm écart-type) et la suppression différaient ($ID_{\text{supp}} = 0.04 \pm 0.03$, moyenne \pm écart-type).

Les distributions des indices de direction pour le mouvement proximal sont similaires à celles obtenues pour le mouvement global (test de Student apparié, excitation : $p = 0.5$; suppression : $p = 0.58$, données non montrées). Aucune corrélation d'angle préféré des réponses excitatrices et inhibitrices n'apparaissait entre le mouvement proximal et global (excitation : $\rho = -0.9$, $p = 0.68$; suppression : $\rho = 0.39$, $p = 0.16$; Figure 5B1 et D1). Les angles préférés pour les réponses excitatrices tendaient à être plus grands pour le mouvement proximal ($\text{angleP}_{\text{exc}} = 186 \pm 131^\circ$, moyenne \pm écart-type) que pour le mouvement global ($\text{angleG}_{\text{exc}} = 140 \pm 109^\circ$, moyenne \pm écart-type). Cependant, il existait une corrélation entre

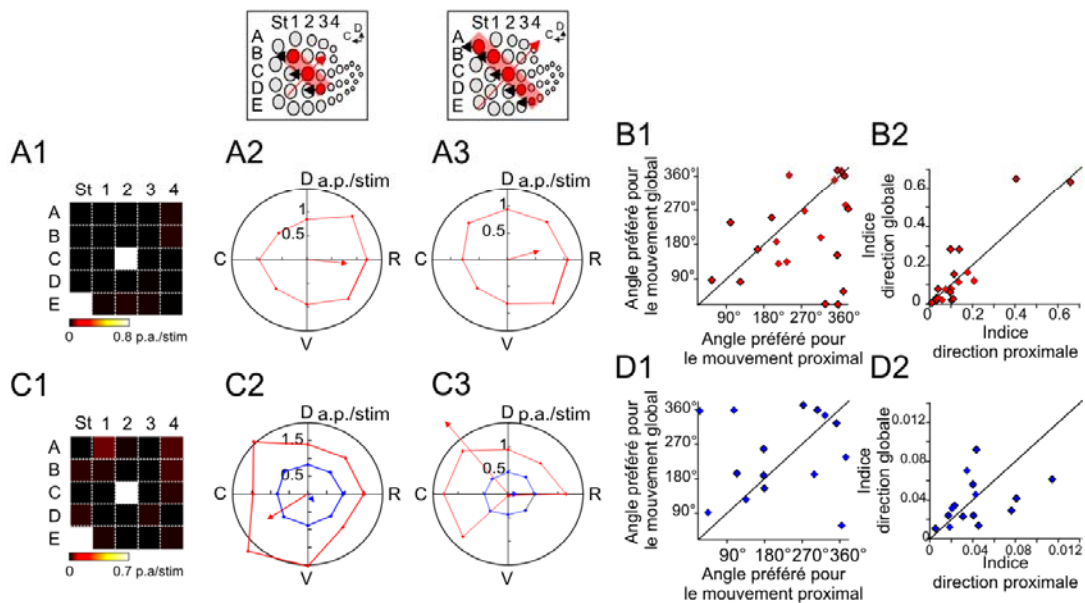


Figure 5 : Comparaison entre la sélectivité à la direction entre le mouvement global et proximal

(Encadrés) L'une des huit directions du protocole proximal (à gauche) et global (à droite).

(A) Exemple d'un neurone du VPM. (A1) Champ récepteur mono-vibrissal d'une cellule du VPM centrée sur la vibrisse C2. Graphiques polaires des réponses aux huit directions du mouvement proximale (A2) et pour le mouvement global (A3) La ligne rouge indique la direction préférée et les indices de sélectivité ([A2], proximale ID = 0,10; [A3], Global ID = 0,08). (B) Comparaison entre la sélectivité des mouvements global et proximal pour la population de cellules montrant une réponse excitatrice (rouge, n = 21). (B1) Diagramme de dispersion de la direction préférée pour le mouvement global en fonction de la direction préférée du mouvement proximal. Aucune corrélation significative n'a été trouvée. (B2) Graphique de l'indice de direction du mouvement global par rapport au mouvement proximal. Une corrélation entre les deux types d'indice a été trouvée ($\rho = 0.9$, $p < 0.001$).

(C) Analyse d'une cellule du VPM montrant une réponse suppressive (bleu). Mêmes conventions que dans (A). Différents angles privilégiés et degrés de sélectivité ont été découverts ([C2], proximale IDexc = 0.10, IDsupp = 0.02; [C3] global, IDexc = 0,29, IDsupp = 0.02). (D) Comparaison entre la sélectivité de la suppression entre le mouvement global et proximal (n = 15). Mêmes conventions que dans (B). Aucune corrélation n'a été trouvée.

les indices de direction des réponses excitatrices des neurones du VPM ($\rho = 0.9$, $p < 0.001$, Figure 5 B2). Aucune corrélation n'a été observée pour l'inhibition ($\rho = 0.39$, $p = 0.16$; Figure 5D2). Le manque de corrélation entre les valeurs d'angles préférés indique que les deux types de sélectivité sont générés indépendamment comme dans le cortex à tonneaux.

III.4.6.3 La sélectivité au mouvement global semble être indépendante de la sélectivité locale des neurones du VPM.

Les neurones du VPM sont hautement sélectifs à la direction locale de la déflexion de la vibrisse principale (Simons & Carvell, 1989 ; Harting et al., 2000 ; Minnery et al., 2003 ; Bruno et al., 2003 ; Timofeeva et al., 2003). Il est donc possible que l'angle préféré pour le mouvement global soit lié à celui de la sélectivité à la direction de la vibrisse principale, impliquant des mécanismes cellulaires et synaptiques communs dans la genèse de ces sélectivités. Au contraire, si les angles préférés sont décorrélés, cela signifie que ces deux types de sélectivité sont générés de manière indépendante. Afin de tester ces hypothèses, nous avons étudié la sélectivité locale en stimulant la vibrisse principale (C2 dans chaque cas) dans huit directions différentes (Figure 1D). Après détermination de la courbe de sélectivité locale, nous avons étudié les corrélations entre les directions préférées et les indices de sélectivité pour le mouvement local et global.

La Figure 6A montre un exemple typique d'une cellule du VPM dont la réponse excitatrice est significativement sélective ($ID_{exc} = 0.44$, $p < 0.001$). En accord avec les données de la littérature, nous avons trouvé que 74% ($n = 48/64$, test de Rayleigh, $p < 0.05$) des neurones du VPM avaient des réponses excitatrices significativement sélectives pour une des directions locales de stimulation contre 31% pour les réponses inhibitrices. Cependant, les distributions des indices de direction pour les réponses excitatrices et inhibitrices étaient différentes (test Mann-Whitney, $p < 0.001$, Figure 6C). Encore une fois, les indices de suppression ($ID_{supp} = 0.06 \pm 0.05$) étaient inférieurs à ceux de l'excitation ($ID_{exc} = 0.22 \pm 0.14$, moyenne \pm écart-type). Aucun biais pour une direction n'a été trouvé pour l'angle préféré que ce soit pour les réponses excitatrices ou inhibitrices. De plus, aucune différence n'a été observée entre les distributions d'angle local préféré des réponses excitatrices ($angleL_{exc} = 176 \pm 97^\circ$, moyenne \pm écart-type) et suppressives ($angleL_{supp} = 169 \pm 118^\circ$; test de Rayleigh, $p > 0.3$; test Mann-Whitney, $p = 0.95$).

Aucune corrélation entre l'angle préféré du mouvement local et global n'a été mise en

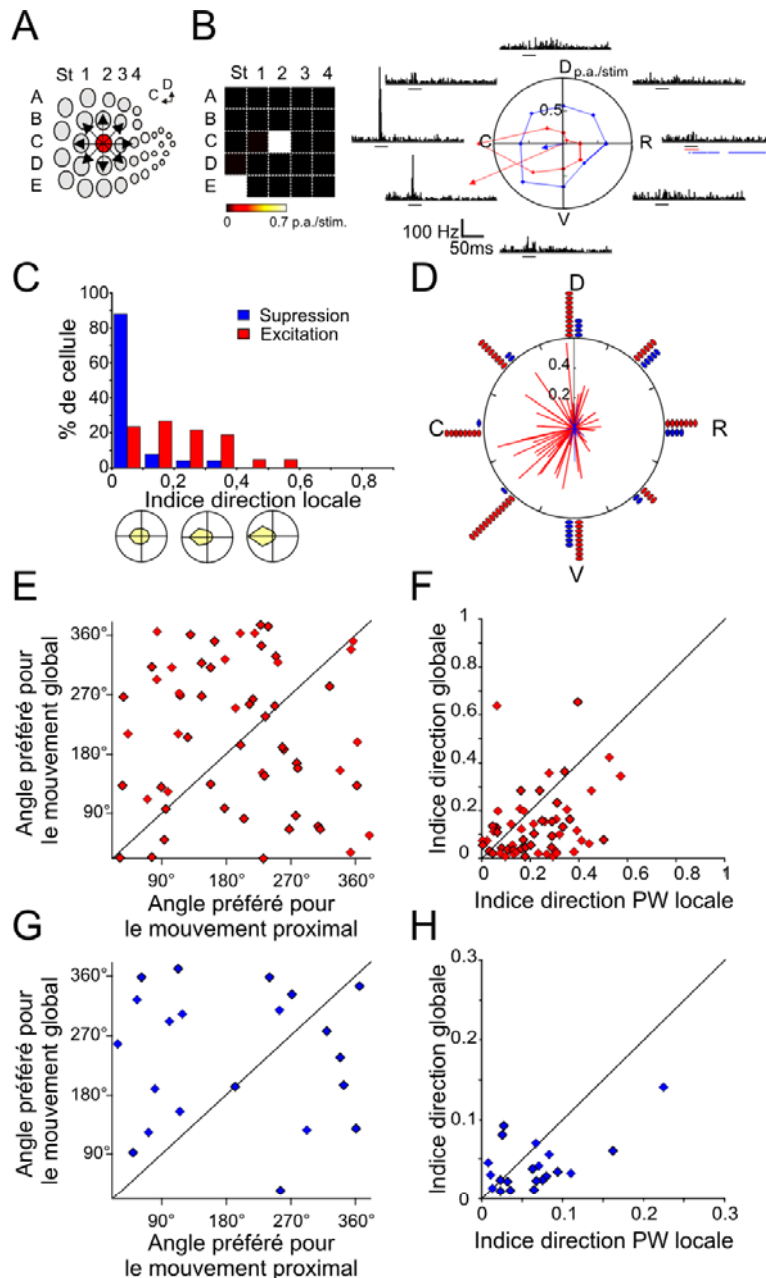


Figure 6. Comparaison entre la sélectivité de la déflexion locale et du mouvement global.

(A) La vibrisse principale (rouge) a été défléchie dans huit directions (flèches). (B) (A gauche) Champ récepteur d'un neurone du VPM. (A droite) Graphique polaire des réponses de la cellule au mouvement local. Même convention que la Figure 3. L'indice de direction locale de cette cellule était de 0,44 pour excitation et 0.06 pour la suppression. (C) Distribution des indices de direction locale pour l'excitation et la suppression ($n_{exc} = 64$, $n_{inh} = 25$). Même convention que la Figure 4C. (D) Distribution des angles préférés. Même convention que le Figure 4D (E) Diagramme de dispersion des angles préférés du mouvement global en fonction de la direction locale pour l'excitation ($n = 60$). (F) Graphique comparant les indices de direction globale en fonction de l'indice de direction locale pour l'excitation (mêmes conventions que dans [E]). (F) Distribution des angles préférés. Même convention que le Figure 4D. (G) Diagramme de dispersion des angles préférés du mouvement global en fonction de la direction locale pour la suppression ($n = 21$). (F) Graphique comparant les indices de direction globale en fonction de l'indice de direction locale pour l'excitation (mêmes conventions que dans [E]).

évidence (excitation : $n = 60$, $\rho = 0.05$, $p = 0.6$; suppression : $n = 21$, $\rho = -0.02$, $p = 0.98$, Figure 6E et 6G). De plus, aucune différence entre la distribution des angles préférés n'a été observée entre le mouvement local et global ($p > 0.08$). Au contraire, malgré une grande variabilité, une faible corrélation existait entre les indices de direction non seulement pour les réponses excitatrices ($\rho = 0.3$, $p < 0.02$) mais aussi pour les réponses suppressives ($\rho = 0.56$, $p < 0.01$) entre le mouvement local et global (Figure 6F et 6H). Cependant, les indices de direction calculés pour le mouvement local étaient plus grands que ceux obtenus pour le mouvement global (test de Student apparié, $p < 0.03$) que ce soit pour les réponses excitatrices ou suppressives. La faible corrélation des indices de sélectivité et l'indépendance des angles préférés suggèrent que les mécanismes générant la sélectivité globale et locale diffèrent dans le VPM tout comme dans le cortex à tonneaux.

III.4.6.4 Les afférences primaires du ganglion trigéminal n'ont pas de sélectivité à la direction globale.

Afin de vérifier que la sélectivité au mouvement global observée n'était pas la conséquence d'une transmission mécanique d'un mouvement au travers de la peau du museau, nous avons réalisé des enregistrements dans le ganglion trigéminal. Le ganglion trigéminal contient les afférences primaires du système vibrissal et les neurones de ce noyau sont mono-vibrissaux et de ce fait, ils paraissent incapables d'intégrer une information multi-vibrissale. L'observation expérimentale d'une sélectivité au mouvement global à ce niveau signifierait qu'une transmission mécanique de la stimulation de certaines vibrisses sur d'autres vibrisses pourrait se faire et rendrait compte de la sélectivité au mouvement global dans le thalamus et le cortex.

Nous avons donc appliqué le protocole de mouvement global lors de l'enregistrement de l'activité de six cellules ganglionnaires. La somatotopie dans le ganglion trigéminal étant très diffuse, nous n'avons pas enregistré spécifiquement des cellules ayant la vibrisse C2 comme vibrisse principale. Toutes les cellules enregistrées ont un champ récepteur mono-vibrissal. Un exemple de réponse d'une cellule ganglionnaire a été illustré dans le Figure 7A, cette cellule n'a montré aucune sélectivité significative à la direction du mouvement global (ID = 0.03, test de Rayleigh, $p = 0.43$). Cet exemple est représentatif de la population enregistrée. La distribution des indices de direction au mouvement global est indiquée dans le Figure 7B. Aucune des cellules ne présentait de sélectivité à la direction globale. La moyenne des indices de direction était de $ID = 0.03 \pm 0.02$. Ce résultat suggère que la sélectivité du

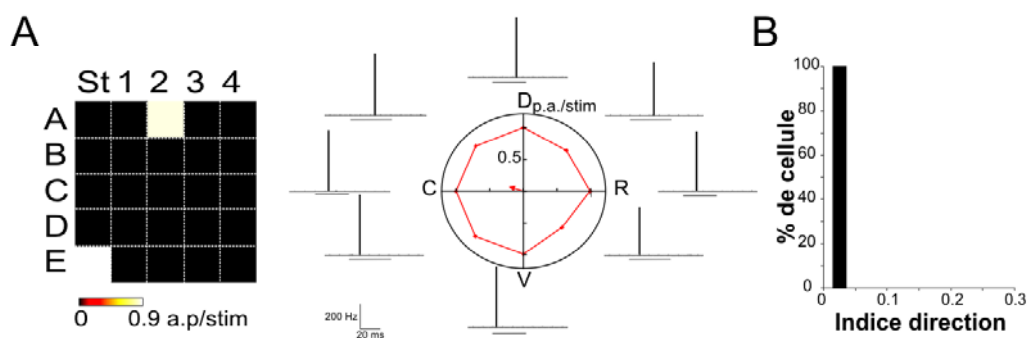


Figure 7 : Sélectivité à la direction du mouvement global dans le ganglion trigéminal.

(A) Exemple d'un neurone ganglionnaire non sélectif au mouvement global. (A gauche) Champ récepteur mono-vibrissal d'une cellule ganglionnaire. (A droite) Graphique polaire des réponses aux huit directions du mouvement global. Même convention que dans le Figure 3. L'indice de la direction globale de cette cellule était de 0,03 (B) Distribution des indices de direction pour la population des cellules enregistrées (n = 6).

VPM et du cortex au mouvement global est due aux interactions existant au niveau de ces structures et non à un artéfact dû à une transmission mécanique du mouvement des vibrisses au travers de la peau de la matrice mystaciale.

Les résultats obtenus mettent en évidence que le VPM, principal source des afférences du cortex intègre déjà l'information multi-vibrissale et extrait des informations sur des propriétés émergentes des stimuli distribués sur les vibrisses. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse d'une contribution des mécanismes sous-corticaux dans l'intégration multi-vibrissale corticale. Cependant, la sélectivité au mouvement global apparaît moins importante dans le VPM que dans le cortex, à l'opposé de la sélectivité à la direction locale. Ce résultat suggère que la sélectivité puisse émerger au niveau de la boucle thalamo-corticale-thalamique et soit amplifiée dans le cortex via la connectivité intra-corticale. Nous avons, donc, voulu étudier l'influence du cortex sur la sélectivité au mouvement global des cellules du VPM. Pour ce faire, tout d'abord, nous avons étudié la sélectivité à la direction dans la couche VI corticale, principale source des fibres cortico-thalamiques. Puis, nous avons inactivé le cortex pendant la détermination de la sélectivité globale dans le VPM.

III.4.6.5 La sélectivité au mouvement globale existe dans la couche VI corticale

Lors de nos travaux présentés dans la publication 3, nous avons axé nos enregistrements sur la couche IV et V du cortex à tonneaux. De ce fait, la sélectivité au mouvement global pour les neurones de la couche VI n'a pas été étudiée. La couche VI étant la principale source de fibres cortico-thalamiques, il est important de connaître si ses neurones sont sélectifs au mouvement global. En effet, nous avons constaté que les réponses des neurones du VPM sont modulées par des neurones corticaux partageant les mêmes propriétés fonctionnelles. Afin d'étudier la sélectivité des neurones de la couche VI corticale, nous avons appliqué le protocole de mouvement global sur 15 cellules de cette couche ayant pour vibrisse principale la vibrisse C2. Nous avons utilisé la même analyse que celle de la Publication 3. Nous avons observé que 47% ($n = 7/15$) des neurones enregistrés étaient significativement sélectifs pour une direction du mouvement global. Un exemple d'une cellule de la couche VI sélective au mouvement global a été illustré dans la Figure 8A.

Les distributions des indices de direction des données obtenues pour la couche IV/V et ceux de la couche VI sont montrées dans le Figure 8B. La sélectivité dans le couche VI était

moins importante que celle observé dans la couche IV et V (test de Mann-Whitney, $p < 0.01$). En effet, les indices de sélectivité ($ID_{VI} = 0.11 \pm 0.1$, moyenne \pm écart-type) étaient plus petits que ceux des couches IV/V ($ID_{IV/V} = 0.24 \pm 0.18$, moyenne \pm écart-type). Cependant, aucune différence dans la distribution des angles préférés n'a été mise en évidence ($angle_{VI} = 172 \pm 77$; $angle_{IV/V} = 202 \pm 88^\circ$; test de Mann-Whitney, $p = 0.17$). A la vue du faible nombre de cellules enregistrées, nous n'avons pas pu tester si la distribution des angles préférés des neurones de la couche VI était biaisée dans une direction particulière. Cependant, 67% ($n = 10$) des cellules avaient un angle préféré dans le quart caudo-ventral (Figure 8D). En résumé, même si la sélectivité des neurones de couche VI est inférieure à celle des couches IV et V, elle est présente dans cette couche en assez grande proportion. Comme une majorité des neurones de cette couche projettent sur le VPM via les fibres cortico-thalamiques, le cortex à tonneaux devrait avoir une influence sur la sélectivité à la direction du mouvement global des neurones du VPM, influence que nous devrions mettre en évidence par une inactivation corticale.

III.4.6.6 L'inactivation corticale diminue la sélectivité au mouvement global des neurones du VPM

Nous avons donc étudié l'impact de l'inactivation de la couche VI corticale sur la sélectivité globale du VPM. Pour ce faire, nous avons enregistré les réponses de 16 cellules dans le VPM et nous avons appliqué le protocole de mouvement global avant et pendant l'inactivation du cortex à tonneaux en appliquant du $MgSO_4$ sur la dure-mère (voir Matériel et Méthode). Nous avons appliqué en continu et de manière alternée le protocole de bruit blanc et le protocole de mouvement global (Figure 1E). Seul l'impact de l'inactivation sur les réponses évoquées par le protocole de mouvement global a été quantifié. L'inactivation a été mesurée en enregistrant les réponses multi-unitaires aux différents protocoles de stimulations dans la couche VI. La couche VI a été considérée comme inactivée lorsque l'activité multi-unitaire était réduite de plus de 90% à celle de base (sans inactivation). L'inactivation corticale jusqu'à la couche VI a pris en moyenne 35 min.

De manière générale, l'activité spontanée des neurones du VPM n'a pas été significativement affectée par l'inactivation corticale. Elle était égale à 7 ± 10 Hz (moyenne \pm écart-type) avant inactivation et de 5.2 ± 10 Hz après inactivation corticale.

Sur les 16 cellules enregistrées, 12 d'entre elles présentaient des réponses excitatrices significativement sélectives au mouvement global avant toute manipulation de l'activité

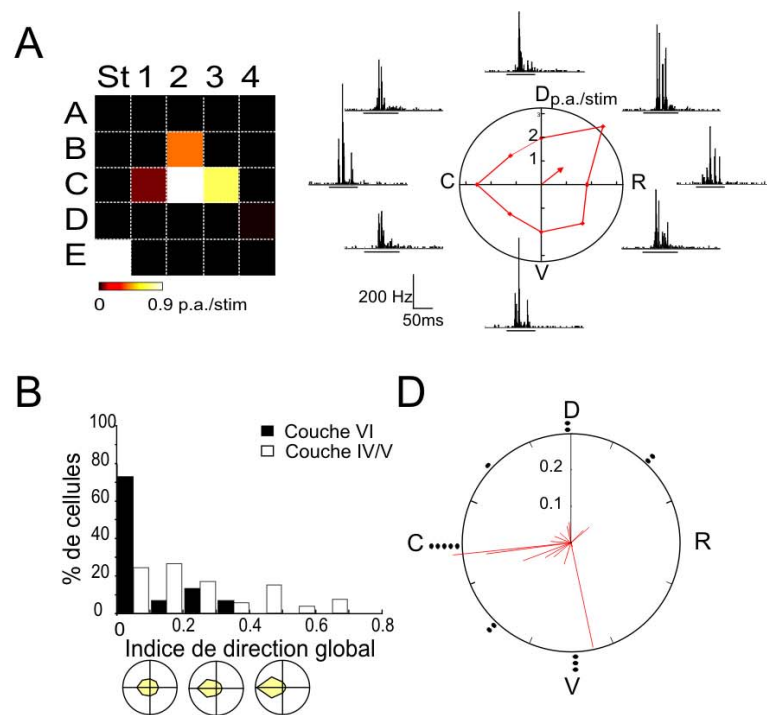


Figure 8 : Sélectivité à la direction du mouvement global des neurones corticaux de la couche VI.

(A) Exemple d'un neurone de la couche VI corticale sélectif au mouvement global. Même convention que dans le Figure 3. L'indice de la direction globale de cette cellule était de 0,07. (C) Distribution des indices de direction de la couche VI ($n = 15$) et des couches IV et V ($n = 53$). Même convention que le Figure 4C (D) Distribution des vecteurs de direction. Chaque vecteur représente la direction préférée pour le mouvement global et sa longueur représente l'indice de direction. L'histogramme polaire autour du graphe montre la distribution des angles préférés pour des sections de 45° .

corticale. Aucune de ces cellules n'a présenté une réponse suppressive sélective. Lors de l'inactivation corticale, nous avons observé une diminution de la sélectivité de l'excitation pour 83% de ces cellules ($n = 10/12$). De plus, 25% ($n = 3/12$) des cellules du VPM sont devenues non-sélectives pendant l'inactivation corticale. La Figure 9A1 illustre un exemple des réponses excitatrices et inhibitrices d'un neurone du VPM au mouvement global avant, 10 min et 70 min après l'application de $MgSO_4$. Cette cellule a montré une nette diminution de son indice de sélectivité passant de 0.42 à 0.12, 70 min après l'application de magnésium (Figure 9A2). La cinétique d'inactivation corticale pour cet exemple a été tracée dans la Figure 9A2. L'indice de direction de la suppression tend à rester stable passant de 0.03 avant inactivation à 0.02 pendant l'inactivation (Figure 9A2). Cependant, la réponse suppressive tend à disparaître lors d'une longue période d'inactivation corticale (70min). En effet, les 5 cellules présentant une suppression dans leur réponse au mouvement global montre une nette diminution (69% en moyenne) des réponses suppressives. La réduction moyenne de l'activité de la population était de 1.21 ± 0.61 p.a./stim avant inactivation (moyenne \pm SEM) et était égale à 0.67 ± 0.56 p.a./stim (moyenne \pm SEM) lors de l'inactivation corticale. Aucune différence dans l'angle préféré n'a été observée avant et après inactivation corticale pour les réponses suppressives (test de Student, $p > 0.7$). Ce résultat suggère une levée de l'inhibition du nRt via l'inactivation des fibres afférentes corticales excitatrices sur ce noyau (voir Discussion générale).

Dans la Figure 9B, nous avons indiqué les valeurs d'indice de direction pour l'excitation de cellules significativement sélectives ($n = 12$) et celles ne l'étant pas ($n = 4$). Les indices de direction pour la réponse excitatrice ont diminué significativement lors de l'inactivation corticale ($ID_{avant} = 0.23 \pm 0.13$; $ID_{inactivé} = 0.15 \pm 0.08$, test de Student apparié, $p < 0.006$). Tandis qu'aucune différence n'a été observée pour les indices de direction des cellules non significatives ($n = 4$; $ID_{avant} = 0.08 \pm 0.05$; $ID_{inactivé} = 0.10 \pm 0.08$; test de Student apparié, $p > 0.60$). Nous avons quantifié comment a été influencée la réponse excitatrice par l'inactivation corticale pour les cellules sélectives. Il apparaissait que l'activité moyenne de la réponse dans les huit directions avant l'inactivation corticale était significativement inférieure à celle observée lorsque le cortex est inactivé (test de Student apparié, $p < 0.05$). En effet, elle passait de 0.71 ± 0.21 p.a./stim à 0.91 ± 0.28 p.a./stim (moyenne \pm SEM). De plus, cette augmentation d'activité évoquée n'a pas été visible pour la direction préférée ($A_{avant} = 1.03 \pm 0.25$ p.a./stim ; $A_{inactivé} = 1.13 \pm 0.3$ p.a./stim, moyenne \pm SEM ; test de Student apparié, $p > 0.4$). Au contraire, l'ensemble des réponses pour les autres

directions (excepté la direction préférée) ont montré une augmentation significative ($A_{\text{avant}} = 0.67 \pm 0.21$ p.a./stim ; $A_{\text{inactivé}} = 0.9 \pm 0.28$ p.a./stim , moyenne \pm SEM ; test de Student, $p < 0.03$). Ces résultats suggèrent que l'inactivation corticale provoque une facilitation des réponses pour les directions non préférées ce qui induit une diminution de la sélectivité des cellules thalamiques.

Les valeurs d'angles préférés avant et après inactivation corticale ne montraient aucune corrélation pour les cellules significativement sélectives ($\text{angle}_{\text{avant}} = 180 \pm 107$; $\text{angle}_{\text{inactivé}} = 193 \pm 82^\circ$, moyenne \pm écart-type ; corrélation angle-angle, $\rho = 0,52$, $p > 0.50$) et les non sélectives ($\text{angle}_{\text{avant}} = 137 \pm 123$; $\text{angle}_{\text{inactivé}} = 229 \pm 84^\circ$, moyenne \pm écart-type ; corrélation angle-angle, $\rho = 056$, $p > 0.06$). Ceci suggère que l'inactivation corticale induit un changement de la direction préférée au mouvement global comme cela a été préalablement observé pour la sélectivité à la direction locale (Li & Ebner, 2007).

En conclusion, nous avons mis en évidence que les neurones du VPM sont sélectifs aux propriétés collectives de la stimulation. Cette sélectivité dans le VPM est basée sur des mécanismes différents de ceux de la sélectivité locale. Cependant, même si cette sélectivité est déjà présente dans le thalamus, elle est fortement modulée et contrôlée par le cortex via le retour cortico-thalamique. L'ensemble de ces résultats est en accord avec les résultats de la littérature montrant que l'intégration de l'information multi-vibrissale existe dans les relais sous-corticaux. De plus, nous avons montré que le traitement de ces informations multi-vibrissales est similaire dans le VPM et dans le cortex. Cependant, l'intégration de l'information multi-vibrissale étant moins importante que dans le cortex et le retour cortico-thalamique ayant une influence sur la sélectivité des neurones du VPM, nous pouvons supposer que l'intégration de l'information multi-vibrissale est amplifiée au niveau du cortex par la connectivité intra-corticale. L'ensemble de résultats de cette étude et leur comparaison avec les données obtenues dans le cortex à tonneaux seront discutés dans la Discussion générale. Un manuscrit est en préparation et sera soumis prochainement à publication.

Discussion Générale

Discussion générale

Au cours de cette thèse, nous avons étudié les propriétés d'intégration sensorielle ainsi que la modulation des réponses neuronales dans la boucle thalamo-corticale. La première de nos études a mis en évidence la modulation de la structure spatiale des champs récepteurs corticaux par les caractéristiques de déflexion des vibrisses. Par la suite, nous avons montré que les réponses corticales sont modulées par le contexte sensoriel dans lequel la stimulation est présentée. En effet, les neurones corticaux présentent une sélectivité à la direction pour un mouvement global impliquant l'ensemble des vibrisses qui est indépendante de la sélectivité locale de la vibrisse principale. Cette intégration sensorielle des scènes tactiles multi-vibrissales est initialement présente dans le thalamus, relais sous-cortical et principale source des afférences au cortex, mais en plus faible proportion. Ce résultat suggère que la sélectivité puisse émerger au niveau de la boucle thalamo-corticale-thalamique et soit amplifiée dans le cortex par des connexions intra-corticales. Afin de tester cette hypothèse, nous avons été amenés à étudier l'impact de l'inactivation de la couche VI corticale, source de la voie cortico-thalamique, sur la sélectivité globale du VPM. Il apparaît que le retour thalamique affine la sélectivité des neurones du VPM. En effet, lors de l'inactivation du cortex à tonneaux, la sélectivité des neurones thalamiques à la direction d'un mouvement global diminue.

En conclusion, l'ensemble de nos résultats démontre que les réponses du système à des propriétés émergentes du stimulus nécessitent une intégration multi-vibrissale. Cette intégration est réalisée de manière dynamique par l'action conjointe de la boucle thalamo-corticale-thalamique et de la connectivité cortico-corticale.

1. Modulation de la réponse sensorielle par les propriétés spatio-temporelles des stimulations

L'un des premiers buts de cette thèse a été d'étudier les modulations des réponses neuronales par le contexte sensoriel dans lequel les stimulations sont présentées. Comme nous l'avons vu dans la troisième partie de ce manuscrit, les réponses neuronales peuvent être modulées par de nombreux facteurs dépendants des conditions expérimentales de l'étude (anesthésie), de stimulation et de l'état de veille de l'animal (exploration active ou passive). Nous avons déjà débattu de l'impact de l'anesthésie sur la modulation des réponses neuronales dans ce manuscrit et dans nos différentes publications, nous n'en parlerons donc pas dans la discussion qui suit. Nous allons plus particulièrement nous pencher sur l'influence des propriétés locales et globales spatio-temporelles des stimulations multi-vibrissales et sur les mécanismes intervenant dans leur traitement.

1.1 Influence des propriétés locales de la stimulation sur les propriétés fonctionnelles des neurones corticaux.

Un grand nombre d'études ont montré que les neurones corticaux et des structures sous-corticales sont sensibles aux propriétés locales de déflexion des vibrisses. En effet, les neurones présentent une sélectivité à la fréquence de stimulation (Ahissar et al., 1997 ; Andermann et al., 2004 ; Moore, 2004) ou encore à la direction de déflexion de la vibrisse principale (Simons, 1985 ; Wilent & Contreras, 2005 ; Andermann & Moore, 2006 ; Puccini et al., 2006). De plus, il a été supposé qu'un groupe de neurones voisins au sein d'un tonneau ont les mêmes préférences directionnelles (Bruno et al., 2003) et que ces préférences directionnelles varient d'un domaine à l'autre à l'intérieur d'un même tonneau avec une organisation circulaire (pinwheel, Andermann et Moore, 2006). Comme il a été classiquement décrit, nous avons aussi observé que les neurones corticaux sont sensibles à la direction de déflexion locale des vibrisses (voir la publication 2). Il apparaît même d'après notre étude que cette sensibilité à la direction ne se traduit pas simplement par une modulation de la réponse de la vibrisse principale mais de l'ensemble de la structure spatiale du champ récepteur de la cellule enregistrée. En effet, lors de cette étude, nous avons comparé la structure des champs récepteurs rostro-caudaux et caudo-rostraux. La modulation de la structure spatiale se traduit

d'un part, par un changement de l'identité du centre du champ récepteur, défini par la vibrisse principale ou/ et par une modification globale de la structure du pourtour du champ récepteur. Ainsi, il existe des différences de taille mais aussi un décalage du centre de masse entre les champs rostro-caudaux et caudo-rostraux. L'ensemble de ces données ont montré qu'il existe une séparation spatiale plus ou moins marquée entre les champs récepteurs rostro-caudaux et caudo-rostraux. Cette séparation a pour conséquence fonctionnelle que les neurones du cortex à tonneaux seraient, dans une certaine proportion, des détecteurs de contraste comme cela a été décrit pour les cellules simples du système visuel (DeAngelis et al., 1995). L'ensemble de ces propriétés spatiales induirait une facilitation dans l'orientation et l'identification de formes et des textures des objets rencontrés par l'animal lors de l'exploration effectuée à l'aide de leurs vibrisses (Harvey et al., 2001 ; Krupa et al., 2001 ; Shuler et al., 2002). Ainsi, lorsque l'animal explore son environnement, la déflexion des vibrisses dans différentes directions lors du contact avec un objet induirait une facilitation de la réponse neuronale. Cette optimisation de la réponse sensorielle pourrait elle-même être utilisée dans le traitement d'informations sensorielles plus complexes émanant de la déflexion d'un grand nombre de vibrisses.

L'un des vieux débats portant sur le système vibrissal est de définir l'implication de la connectivité intra-corticale dans l'émergence des propriétés fonctionnelles de neurones corticaux. Deux écoles s'affrontent sur ce sujet : l'une qui rend compte que la structure des champs récepteurs a pour origine la connectivité des afférences thalamo-corticales et l'autre où l'émergence de cette structure serait en partie réalisée par la connectivité intra-corticale. La réalité semble plus complexe, et la structure des champs récepteurs émane d'une étroite collaboration des connectivités thalamo-corticale et intra-corticale (voir la deuxième partie de ce mémoire sur l'origine des champs récepteurs corticaux). Un consensus entre ces deux théories a mis en avant que le centre du champ récepteur résulterait de la connectivité thalamo-corticale tandis que le pourtour serait dû aux connexions intra-corticales. Nous pouvons alors nous demander laquelle de ces deux connectivités rendrait compte de la sélectivité à la direction locale.

Contrairement au système visuel où la sélectivité à l'orientation émerge par la convergence des entrées thalamiques au niveau de la couche IV, la sélectivité à la direction dans le système somato-sensoriel est déjà présente au niveau des fibres afférentes primaires innervant les follicules. Cette sélectivité des fibres afférentes est principalement due à la disposition des mécanorécepteurs autour du follicule (Lichtenstein et al., 1990 ; Shoykhet et

al., 2000). Cette propriété fonctionnelle est transmise jusqu'au VPM où une forte corrélation de la direction préférée entre cellules voisines a été mise en évidence (Timoreanca & Simons, 2003). Toutefois, étant donné le haut degré de l'arborisation dendritique des neurones du cortex à tonneaux, l'étendue horizontale des collatérales axonales thalamo-corticales et la connectivité récurrente cortico-corticale, il est surprenant que la sélectivité à la direction soit conservée dans le cortex à tonneaux. Pourtant, nous avons confirmé qu'une large partie de la population des neurones corticaux sont sélectifs à la direction de la déflexion de la vibrisse principale (Publication 3).

Comme la majeure partie des neurones de la voie lemniscale présentent des champs récepteurs mono-vibrissaux, nous pouvons supposer que la modulation de la structure supraliminaire de ces champs récepteurs par les propriétés locales de la stimulation est limitée au centre du champ dans les structures sous-corticales. Nous avons observé une modulation de la structure des champs récepteurs dans l'ensemble des couches corticales, il semble donc que l'influence des propriétés locales sur les champs récepteurs corticaux ne peut être due à la dichotomie de ces deux voies sensorielles afférentes ayant des projections dans différentes couches au sein du cortex à tonneaux mais à l'existence de la balance excitation-inhibition des entrées synaptiques de la cellule (Wilent & Contreras, 2005). Ainsi, la sélectivité à la direction locale des neurones du cortex à tonneaux émergerait grossièrement des entrées excitatrices thalamo-corticales mais serait affinée par l'inhibition intra-corticale de la couche IV.

1.2 Modulation de la représentation des propriétés collectives des scènes tactiles.

Nous avons démontré que les neurones du cortex à tonneaux en plus d'être sensibles aux propriétés locales de la stimulation sont aussi sensibles aux propriétés collectives des stimulations spatio-temporelles. Cette sensibilité se traduit par une modulation de la réponse des neurones par la direction du mouvement global (voir la publication 3). Les mécanismes impliqués dans l'émergence de cette sélectivité semblent différents de ceux responsables de la sélectivité locale. En effet, aucune corrélation n'a été trouvée entre la sélectivité globale et la sélectivité locale des neurones corticaux.

A la vue des résultats obtenus, il semble que les non-linéarités des réponses observées dans le cortex à tonneaux impliquent des mécanismes d'intégration supplémentaires que ceux

élaborant la sélectivité au sein du VPM. En effet, notre étude (Expérience A) a mis en évidence que la sélectivité au mouvement global de la stimulation est déjà présente dans le thalamus, cependant, en proportion moins importante (70% des neurones corticaux sont sélectif contre 57% dans le VPM). L'existence d'une influence du retour cortical sur la sélectivité au mouvement global montre que la sélectivité thalamique ne peut expliquer à elle seule la sélectivité corticale via les connexions thalamo-corticales. Ainsi, nous supposons que ces mécanismes supplémentaires impliqueraient la connectivité intra-corticale afin d'amplifier le phénomène. De plus, nous avons montré que la direction préférée du mouvement global est fortement corrélée à la structure des champs récepteurs multi-vibrissaux de la cellule corticale. Nous venons d'évoquer le fait que la connectivité intra-corticale est en partie responsable de la structure spatial des champs récepteurs corticaux, nous pouvons donc déduire de ce résultat que la connectivité intra-corticale serait aussi impliquée dans la détermination de la direction préférée à un mouvement global.

En conclusion, la représentation de la sélectivité à des propriétés collectives des scènes tactiles complexes est élaborée par la convergence des entrées excitatrices et inhibitrices via les projections thalamo-corticales mais serait affinée grâce à la connectivité intra-corticale. Des mécanismes différents sont impliqués dans la genèse de la sélectivité selon qu'elle soit dépendante d'un contexte spatio-temporel ou bien d'une stimulation simple ponctuelle. De plus, l'ensemble de ces résultats indique clairement que le système prend en compte le contexte spatio-temporel dans lequel le stimulus est présenté.

2. Le rôle fonctionnel du retour cortical dans le traitement de l'information multi-vibrissale dans la boucle thalamo-corticale.

De nombreuses études expérimentales suggèrent un rôle complexe de la fonction du thalamus et de ses interactions avec le cortex. Bien que le thalamus soit à l'origine un relais par lequel l'information sensorielle transite entre la périphérie et le cortex, il est devenu clair que les neurones thalamiques sont des acteurs importants d'un circuit complexe impliquant des connections ascendantes, descendantes et récurrentes. A la vue de la complexité de la connectivité existante entre le cortex et le thalamus, il apparaît que le traitement de l'information sensorielle implique une boucle de communication thalamo-cortico-thalamique afin de permettre une amplification de l'information sensorielle extraite au niveau cortical.

2.1. L'implication du retour cortical dans la communication thalamo-corticale

A la vue de l'importance des connections cortico-thalamiques, il a été proposé de déterminer le rôle fonctionnel de cette connectivité cortico-thalamique. Les différents rôles du retour cortical ont été classés en deux catégories : en premier lieu, il aurait une influence sur le mode de décharge et les états d'activité dans le thalamus ; en second, il aurait un effet sur les réponses sensorielles et les propriétés des champs récepteurs thalamiques (McCormick & von Krosigk, 1992 ; Temereanca & Simons, 2004 ; Li & Ebner, 2007).

Le retour cortico-thalamique augmenterait la transmission de l'information sensorielle du thalamus. Cela pourrait se traduire par une élévation du gain et de la sensibilité de neurones à un stimulus au niveau des neurones individuels mais aussi d'une modification du couplage fonctionnel d'un grand ensemble de neurones faisant partie d'un même réseau. En effet, des études sur le système somato-sensoriel, auditif et visuel ont montré que la rétroaction du cortex sur le thalamus peut sélectivement augmenter le gain des réponses sensorielles de neurones individuels thalamiques (Ghosh et al., 1994 ; Suga & Ma, 2003 ; Temereanca & Simons, 2004). Ainsi dans l'étude de Temereanca & Simons, l'augmentation de l'activité corticale (par application de bicuculine) facilite les réponses thalamiques évoquées par la stimulation vibrissale. De plus, les projections cortico-thalamiques font partie des circuits neuronaux impliqués dans l'ajustement de la sensibilité des neurones thalamiques durant les états de sommeil et d'éveil (revue dans Steriade, 2005). La boucle thalamo-corticale est aussi susceptible de contribuer à la modulation que l'attention peut avoir sur des réponses sensorielles dans le thalamus. En effet, des travaux d'imagerie fonctionnelle dans le système visuel chez l'homme ont démontré que la modulation des réponses attentionnelles n'est pas confinée au cortex mais existant aussi au niveau du thalamus (Vanduffel et al., 2000). Il a été ainsi observé une réduction de l'activité thalamique à la présentation d'un stimulus attendu. McAlonan et collaborateurs ont mis en évidence que la réponse à un stimulus attendu, augmente l'amplitude des réponses du nRt (McAlonan et al., 2006). Par conséquent, il a été proposé que l'attention a un effet sur les réponses thalamiques et que cet effet est probablement médié par la boucle thalamo-corticale.

La rétroaction cortico-thalamique peut également servir à renforcer les corrélations

dans un grand ensemble de neurones thalamiques. En effet, Destexhe et collaborateurs (1999), ont proposé un modèle selon lequel les projections cortico-thalamiques augmenteraient la synchronie et les oscillations dans la boucle cortico-thalamo-corticale. En appuie de ce modèle, il a été constaté que la stimulation des fibres cortico-thalamiques déclenche différents schémas d'activité corrélée dans le thalamus, dépendants du mode de stimulation et de l'activité inhibitrice du nRt (Blumenfeld & McCormick, 2000). En effet, lors de l'application d'une seule stimulation des fibres cortico-thalamiques, des oscillations de 6 – 10 Hz sont générées tandis que pour des bouffées de stimulations consécutives, le réseau se met immédiatement à osciller à des fréquences de 3 – 4 Hz. Cette transition est associée à une forte augmentation du taux de décharge des neurones du nRt.

Les champs récepteurs thalamiques sont composés d'une région excitatrice centrée principalement sur une vibrisse et un contour suppressif (Krupa et al., 1999 ; Ghazanfar et al., 2001). Ils ont pour origine la convergence de multiples afférences. D'une part, la voie ascendante venant des noyaux trigéminaux et d'autre part la voie descendante composée par les fibres cortico-thalamiques. Afin de déterminer l'implication de chacune de ces voies dans l'élaboration de champs récepteurs thalamiques, Nicolelis et al. (1993) ont montré après injection d'anesthésique local dans la matrice vibrissale que la composante temporelle précoce des champs récepteurs est réduite voir disparaît totalement alors que la composante tardive est préservée ou augmente lors de la stimulation de la zone adjacente à la zone anesthésiée. Tandis que lors de l'inactivation corticale, la composante tardive est réduite voire disparaît. Ainsi le cortex permettrait d'amplifier les effets de la stimulation sensorielle à la fois sur la composante excitatrice du champ mais aussi sur le contour suppressif et ainsi d'affiner et d'ajuster la structure des champs récepteurs thalamiques. Ces données démontrent aussi que l'inactivation corticale induit une augmentation de la taille des champs récepteurs et une réduction de la dynamique temporelle des champs récepteurs thalamiques en supprimant la composante tardive des réponses.

En accord avec ces travaux, les données obtenues dans l'expérience A, démontrent que le retour cortical a un important impact sur la sélectivité des neurones du VPM aux propriétés globales d'un stimulus. En effet, nous avons observé que l'inactivation corticale diminue la sélectivité des neurones du VPM au mouvement global. En plus de ce rôle modulateur, il apparaît que le retour cortico-thalamique détermine les courbes d'accord à la direction des neurones du VPM, puisque lors de l'inactivation corticale, nous observons pour les cellules

sélectives et non sélectives un changement de la direction de l'angle préféré. Ce même effet a été démontré dans l'étude de Li & Ebner (2007) mais sur la sélectivité à la direction locale. Dans cette étude, les auteurs ont conclu que le retour cortical, en plus d'augmenter la sélectivité à la direction de déflexion locale de la vibrisse principale, détermine la direction préférée des cellules du VPM. Nous avons aussi observé la même tendance sur la direction locale des neurones du VPM dans notre étude, lors de l'inactivation corticale (données non montrées). Cette étude nous a permis de montrer que la sélectivité au mouvement global est déjà présente dans le thalamus ainsi elle serait transmise au cortex où elle serait amplifiée via la connectivité intra-corticale. Ce point est appuyé par les données obtenues dans le cortex auditif par Suga et collaborateurs. Ils ont émis l'hypothèse d'une « sélection égocentrique » qui se réfère à l'habilité des neurones corticaux à analyser les entrées thalamiques, à déterminer quelles sont les caractéristiques sensorielles encodées par les neurones thalamiques et alors, d'amplifier la transmission de ces sélectivités par le retour cortical (Suga et al., 2000). Dans le cortex auditif, le signal sensoriel est initialement transmis dans le corps géniculé médian (MGB), l'activité dans le MGB est remarquablement modifiée par le retour cortico-thalamique. En amplifiant les réponses des neurones du thalamus visant à améliorer la sélectivité pour une propriété donnée du stimulus et à inhiber les réponses non sélectives, le cortex aiguise son propre profil de réponse via les projections cortico-thalamiques.

2.2. Le rôle du retour cortico-thalamique dans la modulation de la sélectivité des neurones du VPM.

La modulation des réponses du VPM à des stimulations locales ou globales sont la conséquence de l'interaction entre les différentes voies cortico-thalamiques. Comme nous l'avons préalablement décrit dans la troisième partie, l'influence excitatrice du cortex est réalisée par des connexions mono-synaptiques directes, très efficace (Guillery, 1969 ; Erisir et al., 1997). L'influence inhibitrice a pour origine des voies de connectivité poly-synaptiques impliquant les neurones GABAergiques trigéminaux (SpV) ou du nRt. Donc, les neurones cortico-thalamiques exercent à la fois une influence excitatrice et inhibitrice sur le thalamus. Lors de l'inactivation corticale, la modification de la balance excitation et inhibition impacte la sensibilité des neurones thalamiques aux propriétés de stimulations multi-vibrissales.

En se basant sur nos données et sur les données anatomiques de la littérature, nous proposons les mécanismes suivants afin d'expliquer nos résultats. Les neurones cortico-

thalamiques possèdent une dendrite apicale projetant sur la couche IV et un axone envoyant ces terminaisons sur le VPM. Nous avons observé que les neurones de la couche VI sont sélectifs à la direction du mouvement global ce qui suggère que leur sélectivité est issue de la transmission de l'information sensorielle entre les neurones de la couche IV et aussi mais en minorité de la couche V. Nous avons démontré que l'inactivation de la couche VI, provoque une diminution de la sélectivité thalamique. Cette diminution semble être induite par une forte réduction (de plus de 60%) de la réponse suppressive des neurones du VPM et par une augmentation de l'amplitude des réponses excitatrices pour les directions non préférées. Ces données suggèrent fortement que l'inactivation corticale induit une diminution voire une suppression des afférences inhibitrices sur le VPM qui se traduirait par une desinhibition des réponses thalamiques pour les directions non préférée. Cette suppression de l'inhibition peut potentiellement être réalisée via l'inactivation des deux voies poly-synaptiques inhibitrices. Ainsi, l'inactivation corticale entraîne une diminution des afférences excitatrices sur le nRt, qui lui-même n'aurait plus d'influence inhibitrice sur le VPM. Afin d'étudier l'implication du nRt dans cette desinhibition, il serait assez aisé de réaliser cette étude lors de la lésion spécifique de ce noyau, afin d'observer si les mêmes effets sont visibles sur les réponses thalamiques.

En parallèle, les projections cortico-fugales provenant de la couche V peuvent aussi influencer les réponses des neurones du VPM. L'élimination de ces projections induisent une augmentation de la sensibilité des neurones de SpV à la stimulations des vibrisses (Jacquin et al., 1990). Cette augmentation de l'excitabilité des neurones trigéminaux serait transmise au VPM et permettrait d'accroître les réponses des neurones du VPM pour les directions non préférées. L'implication des noyaux trigéminaux serait cependant plus difficile à tester vue leur importante implication dans la transmission de l'information sensorielle provenant de la périphérie.

Aucune modification de la réponse pour la direction préférée initiale (avant inactivation) n'a été observée. Cependant, l'inactivation corticale a induit un changement de l'angle préféré, comme cela est le cas pour la sélectivité à la déflexion de la vibrisse principale (Li & Ebner, 2007). Il est possible que le mécanisme expliquant ce changement implique la voie directe, mono-synaptique, cortico-thalamique. L'inactivation corticale supprime les afférences excitatrices du cortex sur le thalamus et ainsi diminue son effet d'affinage de la sélectivité. A la vue de la haute réciprocity de la connectivité du cortex et du thalamus, nous pouvons supposer que les propriétés de sélectivité des neurones de la couche

VI du tonneau ne sont plus transmises aux neurones du barréloïde homologue. Pour tester cette hypothèse, nous pourrions inactiver sélectivement le tonneau homologue (dans notre cas C2) par injection locale de muscimol et étudier l'influence de cette inactivation spécifique. En effet, dans les travaux de Li & Ebner, la stimulation corticale du tonneau homologue augmente de manière significative la sélectivité de neurones thalamiques pour la direction préférée dans le cas où celle-ci est identique à celle des cellules corticales stimulées, tandis qu'un changement de la direction préférée est observé vers la direction préférée des neurones corticaux stimulés dans le cas où la direction préférée du neurone thalamique est différente. Il semble donc, que la détermination de l'angle préféré soit dépendant de la voie directe cortico-thalamique.

En conclusion, l'inactivation du cortex somato-sensoriel primaire affecte la sensibilité des neurones du complexe thalamique ipsilatéral ventro-basal aux propriétés collectives des scènes tactiles chez l'animal anesthésié. La rétroaction du cortex sur le VPM augmente la sélectivité spatiale des neurones du VPM. Notre étude fournit de nouvelles perspectives sur le rôle fonctionnel du retour cortical en prouvant que le retour cortical contribue à la réponse et ajuste la sélectivité des neurones du VPM lors de processus de traitement de l'information sensorielle multi-vibrissale.

Références Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adrian, E. D., & Bronk, D. W. (1928). The discharge of impulses in motor nerve fibres: Part I. Impulses in single fibres of the phrenic nerve. *J Physiol*, *66*(1), 81-101.
- Ahissar, E. (1998). Temporal-code to rate-code conversion by neuronal phase-locked loops. *Neural Comput*, *10*(3), 597-650.
- Ahissar, E., & Arieli, A. (2001). Figuring space by time. *Neuron*, *32*(2), 185-201.
- Ahissar, E., Haidarliu, S., & Zacksenhouse, M. (1997). Decoding temporally encoded sensory input by cortical oscillations and thalamic phase comparators. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(21), 11633-11638.
- Ahissar, E., Sosnik, R., & Haidarliu, S. (2000). Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature*, *406*, 302-6.
- Ahissar, E., Sosnik, R., Bagdasarian, K., & Haidarliu, S. (2001). Temporal frequency of whisker movement. II. Laminar organization of cortical representations. *J Neurophysiol*, *86*(1), 354-67.
- Ahl, A. S. (1986). The role of vibrissae in behavior: a status review. *Vet Res Commun*, *10*(4), 245-268.
- Alloway, K. D. (2008). Information processing streams in rodent barrel cortex: the differential functions of barrel and septal circuits. *Cereb Cortex*, *18*(5), 979-989.
- Alloway, K. D., Hoffer, Z. S., & Hoover, J. E. (2003). Quantitative comparisons of corticothalamic topography within the ventrobasal complex and the posterior nucleus of the rodent thalamus. *Brain Res*, *968*(1), 54-68.
- Andermann, M. L., & Moore, C. I. (2006). A somatotopic map of vibrissa motion direction within a barrel column. *Nat Neurosci*, *9*(4), 543-51.
- Andermann, M. L., Ritt, J., Neimark, M. A., & Moore, C. I. (2004). Neural correlates of vibrissa resonance; band-pass and somatotopic representation of high-frequency stimuli. *Neuron*, *42*(3), 451-63.
- Andres, K. H. (1966). On the microstructure of receptors on sinus hair. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, *75*(1), 339-65.
- Arabzadeh, E., Panzeri, S., & Diamond, M. E. (2006). Deciphering the spike train of a sensory neuron: counts and temporal patterns in the rat whisker pathway. *J Neurosci*, *26*(36), 9216-26.
- Arabzadeh, E., Zorzin, E., & Diamond, M. E. (2005). Neuronal encoding of texture in the

- whisker sensory pathway. *PLoS Biol*, 3(1), e17.
- Armstrong-James, M., & Callahan, C. A. (1991). Thalamo-cortical processing of vibrissal information in the rat. II. spatiotemporal convergence in the thalamic ventroposterior medial nucleus (VPm) and its relevance to generation of receptive fields of S1 cortical "barrel" neurones. *J Comp Neurol*, 303(2), 211-24.
- Armstrong-James, M., & Fox, K. (1987). Spatiotemporal convergence and divergence in the rat S1 "barrel" cortex. *J Comp Neurol*, 263(2), 265-81.
- Armstrong-James, M., Diamond, M. E., & Ebner, F. F. (1994). An innocuous bias in whisker use in adult rats modifies receptive fields of barrel cortex neurons. *J Neurosci*, 14(11 Pt 2), 6978-91.
- Armstrong-James, M., Fox, K., & Das-Gupta, A. (1992). Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. *J Neurophysiol*, 68(4), 1345-1358.
- Arnold, P. B., Li, C. X., & Waters, R. S. (2001). Thalamocortical arbors extend beyond single cortical barrels: an in vivo intracellular tracing study in rat. *Exp Brain Res*, 136(2), 152-68.
- Arvidsson, J. (1982). Somatotopic organization of vibrissae afferents in the trigeminal sensory nuclei of the rat studied by transganglionic transport of HRP. *J Comp Neurol*, 211(1), 84-92.
- Atzori, M., Lei, S., Evans, D. I., Kanold, P. O., Phillips-Tansey, E., McIntyre, O., et al. (2001). Differential synaptic processing separates stationary from transient inputs to the auditory cortex. *Nat Neurosci*, 4(12), 1230-1237.
- Bale, M. R., & Petersen, R. S. (2009). Transformation in the neural code for whisker deflection direction along the lemniscal pathway. *J Neurophysiol*, 102(5), 2771-2780.
- Beaulieu, C., Kisvarday, Z., Somogyi, P., Cynader, M., & Cowey, A. (1992). Quantitative distribution of GABA-immunopositive and -immunonegative neurons and synapses in the monkey striate cortex (area 17). *Cereb Cortex*, 2(4), 295-309.
- Bellavance, M.-A., Demers, M., & Deschênes, M. (2010). Feedforward inhibition determines the angular tuning of vibrissal responses in the principal trigeminal nucleus. *J Neurosci*, 30(3), 1057-1063.
- Berg, R. W., & Kleinfeld, D. (2003). Vibrissa movement elicited by rhythmic electrical microstimulation to motor cortex in the aroused rat mimics exploratory whisking. *J Neurophysiol*, 90(5), 2950-2963.
- Blumenfeld, H., & McCormick, D. A. (2000). Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks. *J Neurosci*, 20(13), 5153-5162.

- Bourassa, J., Pinault, D., & Deschênes, M. (1995). Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: a single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *Eur J Neurosci*, 7(1), 19-30.
- Brecht, M. (2007). Barrel cortex and whisker-mediated behaviors. *Curr Opin Neurobiol*, 17(4), 408-416.
- Brecht, M., & Sakmann, B. (2002). Dynamic representation of whisker deflection by synaptic potentials in spiny stellate and pyramidal cells in the barrels and septa of layer 4 rat somatosensory cortex. *J Physiol*, 543(Pt 1), 49-70.
- Brecht, M., & Sakmann, B. (2002). Whisker maps of neuronal subclasses of the rat ventral posterior medial thalamus, identified by whole-cell voltage recording and morphological reconstruction. *J Physiol*, 538(Pt 2), 495-515.
- Brecht, M., Preilowski, B., & Merzenich, M. M. (1997). Functional architecture of the mystacial vibrissae. *Behav Brain Res*, 84(1-2), 81-97.
- Brecht, M., Roth, A., & Sakmann, B. (2003). Dynamic receptive fields of reconstructed pyramidal cells in layers 3 and 2 of rat somatosensory barrel cortex. *J Physiol*, 553(Pt 1), 243-265.
- Bromberg, M. B., Penney, J. B., Stephenson, B. S., & Young, A. B. (1981). Evidence for glutamate as the neurotransmitter of corticothalamic and corticorubral pathways. *Brain Res*, 215(1-2), 369-374.
- Brumberg, J. C., Pinto, D. J., & Simons, D. J. (1996). Spatial gradients and inhibitory summation in the rat whisker barrel system. *J Neurophysiol*, 76(1), 130-40.
- Bruno, R. M., & Simons, D. J. (2002). Feedforward mechanisms of excitatory and inhibitory cortical receptive fields. *J Neurosci*, 22(24), 10966-75.
- Bruno, R. M., Khatri, V., Land, P. W., & Simons, D. J. (2003). Thalamocortical angular tuning domains within individual barrels of rat somatosensory cortex. *J Neurosci*, 23(29), 9565-9574.
- Bureau, I., Saint, F. v., & Svoboda, K. (2006). Interdigitated paralemniscal and lemniscal pathways in the mouse barrel cortex. *PLoS Biol*, 4(12), e382.
- Carvell, G. E., & Simons, D. J. (1990). Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *J Neurosci*, 10(8), 2638-48.
- Carvell, G. E., & Simons, D. J. (1995). Task- and subject-related differences in sensorimotor behavior during active touch. *Somatosens Mot Res*, 12(1), 1-9.
- Castro-Alamancos, M. A. (2002). Different temporal processing of sensory inputs in the rat thalamus during quiescent and information processing states in vivo. *J Physiol*, 539(Pt

2), 567-578.

- Castro-Alamancos, M. A. (2002). Role of thalamocortical sensory suppression during arousal: focusing sensory inputs in neocortex. *J Neurosci*, 22(22), 9651-9655.
- Castro-Alamancos, M. A. (2004). Dynamics of sensory thalamocortical synaptic networks during information processing states. *Prog Neurobiol*, 74(4), 213-247.
- Celikel, T., & Sakmann, B. (2007). Sensory integration across space and in time for decision making in the somatosensory system of rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(4), 1395-1400.
- Chan, E., Yung, W. H., & Baumann, K. I. (1996). Cytoplasmic Ca²⁺ concentrations in intact Merkel cells of an isolated, functioning rat sinus hair preparation. *Exp Brain Res*, 108(3), 357-366.
- Chapin, J. K., & Lin, C. S. (1984). Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats. *J Comp Neurol*, 229(2), 199-213.
- Chiaia, N. L., Rhoades, R. W., Bennett-Clarke, C. A., Fish, S. E., & Killackey, H. P. (1991). Thalamic processing of vibrissal information in the rat. I. Afferent input to the medial ventral posterior and posterior nuclei. *J Comp Neurol*, 314(2), 201-16.
- Chiaia, N. L., Zhang, S., Crissman, R. S., & Rhoades, R. W. (2000). Effects of neonatal axoplasmic transport attenuation on the response properties of vibrissae-sensitive neurons in the trigeminal principal sensory nucleus of the rat. *Somatosens Mot Res*, 17(3), 273-283.
- Chmielowska, J., Carvell, G. E., & Simons, D. J. (1989). Spatial organization of thalamocortical and corticothalamic projection systems in the rat SmI barrel cortex. *J Comp Neurol*, 285(3), 325-38.
- Chung, S., Li, X., & Nelson, S. B. (2002). Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo. *Neuron*, 34(3), 437-46.
- Crochet, S., & H, C. C. (2006). Correlating whisker behavior with membrane potential in barrel cortex of awake mice. *Nat Neurosci*, 9(5), 608-610.
- Deschênes, M., & Hu, B. (1990). Membrane resistance increase induced in thalamic neurons by stimulation of brainstem cholinergic afferents. *Brain Res*, 513(2), 339-342.
- Desîlets-Roy, B., Varga, C., Lavallee, P., & Deschênes, M. (2002). Substrate for cross-talk inhibition between thalamic barreloids. *J Neurosci*, 22(9), RC218.
- Destexhe, A., Contreras, D., & Steriade, M. (1999). Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience*, 92(2), 427-443.

- Diamond, A. (1990). The development and neural bases of higher cognitive functions. Introduction. *Ann N Y Acad Sci*, 608, xiii--xlvi.
- Diamond, M. E. (1995). Somatosensory thalamus of the rat. Dans E. G. Jones, & I. T. Diamond (Éds.), *The Barrel Cortex of Rodents (Cerebral Cortex, vol. 11)* (Vol. 11, pp. 189-219). Plenum Press.
- Diamond, M. E. (2010). Texture sensation through the fingertips and the whiskers. *Curr Opin Neurobiol*.
- Diamond, M. E., Armstrong-James, M., & Ebner, F. F. (1992). Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the rat thalamus. *J Comp Neurol*, 318(4), 462-76.
- Diamond, M. E., Heimendahl, M. v., & Arabzadeh, E. (2008). Whisker-mediated texture discrimination. *PLoS Biol*, 6(8), e220.
- Diamond, M. E., Heimendahl, M. v., Knutsen, P. M., Kleinfeld, D., & Ahissar, E. (2008). 'Where' and 'what' in the whisker sensorimotor system. *Nat Rev Neurosci*, 9(8), 601-612.
- Dörfl, J. (1982). The musculature of the mystacial vibrissae of the white mouse. *J Anat*, 135(Pt 1), 147-154.
- Dörfl, J. (1985). The innervation of the mystacial region of the white mouse. A topographical study. *J Anat*, 142, 173-184.
- Drew, P. J., & Feldman, D. E. (2007). Representation of moving wavefronts of whisker deflection in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 98(3), 1566-80.
- Dykes, R. W. (1975). Afferent fibers from mystacial vibrissae of cats and seals. *J Neurophysiol*, 38(3), 650-62.
- Ego-Stengel, V., e, T. M., Jacob, V., & Shulz, D. E. (2005). Spatiotemporal characteristics of neuronal sensory integration in the barrel cortex of the rat. *J Neurophysiol*, 93(3), 1450-67.
- Ergenzinger, E. R., Glasier, M. M., Hahm, J. O., & Pons, T. P. (1998). Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nat Neurosci*, 1(3), 226-229.
- Fanselow, E. E., & Nicolelis, M. A. (1999). Behavioral modulation of tactile responses in the rat somatosensory system. *J Neurosci*, 19(17), 7603-7616.
- Feldmeyer, D., Lübke, J., Silver, R. A., & Sakmann, B. (2002). Synaptic connections between layer 4 spiny neurone-layer 2/3 pyramidal cell pairs in juvenile rat barrel cortex: physiology and anatomy of interlaminar signalling within a cortical column. *J Physiol*, 538.3, 803-22.

- Ferezou, I., Bolea, S., & H, C. C. (2006). Visualizing the cortical representation of whisker touch: voltage-sensitive dye imaging in freely moving mice. *Neuron*, *50*(4), 617-629.
- Fox, K. (2008). *Barrel cortex*. (N. Y. Cambridge, Éd.)
- Fox, K., Wright, N., Wallace, H., & Glazewski, S. (2003). The origin of cortical surround receptive fields studied in the barrel cortex. *J Neurosci*, *23*(23), 8380-91.
- Friedberg, M. H., Lee, S. M., & Ebner, F. F. (1999). Modulation of receptive field properties of thalamic somatosensory neurons by the depth of anesthesia. *J Neurophysiol*, *81*(5), 2243-52.
- Furuta, T., Urbain, N., Kaneko, T., & Deschênes, M. (2010). Corticofugal control of vibrissa-sensitive neurons in the interpolaris nucleus of the trigeminal complex. *J Neurosci*, *30*(5), 1832-1838.
- Gamzu, E., & Ahissar, E. (2001). Importance of temporal cues for tactile spatial- frequency discrimination. *J Neurosci*, *21*(18), 7416-27.
- Gao, P., Bermejo, R., & Zeigler, H. P. (2001). Whisker deafferentation and rodent whisking patterns: behavioral evidence for a central pattern generator. *J Neurosci*, *21*(14), 5374-80.
- Garabedian, C. E., Jones, S. R., Merzenich, M. M., Dale, A., & Moore, C. I. (2003). Band-pass response properties of rat SI neurons. *J Neurophysiol*, *90*(3), 1379-1391.
- Gardner, E. P., & Costanzo, R. M. (1980). Spatial integration of multiple-point stimuli in primary somatosensory cortical receptive fields of alert monkeys. *J Neurophysiol*, *43*(2), 420-43.
- Gardner, E. P., & Costanzo, R. M. (1980). Temporal integration of multiple-point stimuli in primary somatosensory cortical receptive fields of alert monkeys. *J Neurophysiol*, *43*(2), 444-68.
- Ghazanfar, A. A., & Nicolelis, M. A. (1997). Nonlinear processing of tactile information in the thalamocortical loop. *J Neurophysiol*, *78*(1), 506-10.
- Ghazanfar, A. A., & Nicolelis, M. A. (1999). Spatiotemporal properties of layer V neurons of the rat primary somatosensory cortex. *Cereb Cortex*, *9*(4), 348-61.
- Ghosh, S., Murray, G. M., Turman, A. B., & Rowe, M. J. (1994). Corticothalamic influences on transmission of tactile information in the ventroposterolateral thalamus of the cat: effect of reversible inactivation of somatosensory cortical areas I and II. *Exp Brain Res*, *100*(2), 276-286.
- Gibson, J. M., & Welker, W. I. (1983). Quantitative studies of stimulus coding in first-order vibrissa afferents of rats. 1. Receptive field properties and threshold distributions.

Somatosens Res, 1(1), 51-67.

- Goldreich, D., Peterson, B., & Merzenich, M. (1998). Optical imaging and electrophysiology of rat barrel cortex. II. Responses to paired-vibrissa deflections. *Cereb Cortex*, 8(2), 184-92.
- Guic-Robles, E., Valdivieso, C., & Guajardo, G. (1989). Rats can learn a roughness discrimination using only their vibrissal system. *Behav Brain Res*, 31(3), 285-9.
- Guillery, R. W. (1995). Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: a brief review. *J Anat*, 187 (Pt 3), 583-592.
- Guillery, R. W., & Sherman, S. M. (2002). Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron*, 33(2), 163-175.
- H, C. C., Grinvald, A., & Sakmann, B. (2003). Spatiotemporal dynamics of sensory responses in layer 2/3 of rat barrel cortex measured in vivo by voltage-sensitive dye imaging combined with whole-cell voltage recordings and neuron reconstructions. *J Neurosci*, 23(4), 1298-1309.
- Haidarliu, S., Sosnik, R., & Ahissar, E. (1999). Simultaneous multi-site recordings and iontophoretic drug and dye applications along the trigeminal system of anesthetized rats. *J Neurosci Methods*, 94(1), 27-40.
- Harris, J. A., Petersen, R. S., & Diamond, M. E. (1999). Distribution of tactile learning and its neural basis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(13), 7587-91.
- Hartings, J. A., Temereanca, S., & Simons, D. J. (2000). High responsiveness and direction sensitivity of neurons in the rat thalamic reticular nucleus to vibrissa deflections. *J Neurophysiol*, 83(5), 2791-801.
- Harvey, M. A., Sachdev, R. N., & Zeigler, H. P. (2001). Cortical barrel field ablation and unconditioned whisking kinematics. *Somatosens Mot Res*, 18(3), 223-7.
- Heimendahl, M. v., Itskov, P. M., Arabzadeh, E., & Diamond, M. E. (2007). Neuronal activity in rat barrel cortex underlying texture discrimination. *PLoS Biol*, 5(11), e305.
- Heiss, J. E., Katz, Y., Ganmor, E., & Lampl, I. (2008). Shift in the balance between excitation and inhibition during sensory adaptation of S1 neurons. *J Neurosci*, 28(49), 13320-13330.
- Henderson, T. A., & Jacquin, M. F. (1995). What makes subcortical barrels : Requisite trigeminal circuitry and developmental mechanisms. Dans E. G. Jones, & I. T. Diamond (Éds.), *The Barrel Cortex of Rodents (Cerebral Cortex, vol. 11)* (Vol. 11, pp. 123-187). Plenum Press.

- Hentschke, H., Haiss, F., & Schwarz, C. (2006). Central signals rapidly switch tactile processing in rat barrel cortex during whisker movements. *Cereb Cortex*, *16*(8), 1142-1156.
- Higley, M. J., & Contreras, D. (2003). Nonlinear integration of sensory responses in the rat barrel cortex: an intracellular study in vivo. *J Neurosci*, *23*(32), 10190-10200.
- Higley, M. J., & Contreras, D. (2005). Integration of synaptic responses to neighboring whiskers in rat barrel cortex in vivo. *J Neurophysiol*, *93*(4), 1920-34.
- Higley, M. J., & Contreras, D. (2006). Balanced excitation and inhibition determine spike timing during frequency adaptation. *J Neurosci*, *26*(2), 448-57.
- Higley, M. J., & Contreras, D. (2007). Frequency adaptation modulates spatial integration of sensory responses in the rat whisker system. *J Neurophysiol*, *97*(5), 3819-24.
- Hipp, J., Arabzadeh, E., Zorzin, E., Conradt, J., Kayser, C., Diamond, M. E., et al. (2006). Texture signals in whisker vibrations. *J Neurophysiol*, *95*(3), 1792-9.
- Hoeflinger, B. F., Bennett-Clarke, C. A., Chiaia, N. L., Killackey, H. P., & Rhoades, R. W. (1995). Patterning of local intracortical projections within the vibrissae representation of rat primary somatosensory cortex. *J Comp Neurol*, *354*(4), 551-563.
- Hoogland, P. V., Welker, E., & der, H. V. (1987). Organization of the projections from barrel cortex to thalamus in mice studied with Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin and HRP. *Exp Brain Res*, *68*(1), 73-87.
- HUBEL, D. H., & WIESEL, T. N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol*, *148*, 574-591.
- Hughes, H. C., Darcey, T. M., Barkan, H. I., Williamson, P. D., Roberts, D. W., & Aslin, C. H. (2001). Responses of human auditory association cortex to the omission of an expected acoustic event. *Neuroimage*, *13*(6 Pt 1), 1073-1089.
- Hutson, K. A., & Masterton, R. B. (1986). The sensory contribution of a single vibrissa's cortical barrel. *J Neurophysiol*, *56*(4), 1196-223.
- Ibrahim, L., & Wright, E. A. (1975). The growth of rats and mice vibrissae under normal and some abnormal conditions. *J Embryol Exp Morphol*, *33*(4), 831-844.
- Ito, M. (1988). Response properties and topography of vibrissa-sensitive VPM neurons in the rat. *J Neurophysiol*, *60*(4), 1181-1197.
- J, C. P., Bruno, R. M., Spors, H., & Sakmann, B. (2007). Layer- and cell-type-specific suprathreshold stimulus representation in rat primary somatosensory cortex. *J Physiol*, *581*(Pt 1), 139-154.
- Jacob, V., Cam, J. L., Ego-Stengel, V., & Shulz, D. E. (2008). Emergent properties of tactile

- scenes selectively activate barrel cortex neurons. *Neuron*, 60(6), 1112-25.
- Jacquin, M. F. (1989). Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris: V. Functional consequences of neonatal infraorbital nerve section. *J Comp Neurol*, 282(1), 63-79.
- Jacquin, M. F., & Renehan, W. E. (1995). Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris: XII. neonatal deafferentation effects on cell morphology. *Somatosens Mot Res*, 12(3-4), 209-33.
- Jacquin, M. F., Mooney, R. D., & Rhoades, R. W. (1986). Morphology, response properties, and collateral projections of trigeminothalamic neurons in brainstem subnucleus interpolaris of rat. *Exp Brain Res*, 61(3), 457-68.
- Jacquin, M. F., Renehan, W. E., Rhoades, R. W., & Panneton, W. M. (1993). Morphology and topography of identified primary afferents in trigeminal subnuclei principalis and oralis. *J Neurophysiol*, 70(5), 1911-36.
- Jacquin, M. F., Rhoades, R. W., & Klein, B. G. (1995). Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris. XI. Effects of chronic whisker trimming from birth. *J Comp Neurol*, 356(2), 200-24.
- Jacquin, M. F., Stennett, R. A., Renehan, W. E., & Rhoades, R. W. (1988). Structure-function relationships in the rat brainstem subnucleus interpolaris: II. Low and high threshold trigeminal primary afferents. *J Comp Neurol*, 267(1), 107-130.
- Jacquin, M. F., Wiegand, M. R., & Renehan, W. E. (1990). Structure-function relationships in rat brain stem subnucleus interpolaris. VIII. Cortical inputs. *J Neurophysiol*, 64(1), 3-27.
- Jacquin, M. F., Woerner, D., Szczepanik, A. M., Riecker, V., Mooney, R. D., & Rhoades, R. W. (1986). Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris. I. Vibrissa primary afferents. *J Comp Neurol*, 243(2), 266-79.
- Jacquin, M. F., Zahm, D. S., Henderson, T. A., Golden, J. P., Johnson, E. M., Renehan, W. E., et al. (1993). Structure-function relationships in rat brainstem subnucleus interpolaris. X. Mechanisms underlying enlarged spared whisker projections after infraorbital nerve injury at birth. *J Neurosci*, 13(7), 2946-64.
- Jahnsen, H., & Llinás, R. (1984). Electrophysiological properties of guinea-pig thalamic neurones: an in vitro study. *J Physiol*, 349, 205-226.
- Jahnsen, H., & Llinás, R. (1984). Voltage-dependent burst-to-tonic switching of thalamic cell activity: an in vitro study. *Arch Ital Biol*, 122(1), 73-82.
- Jensen, K. F., & Killackey, H. P. (1987). Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. I. The normal morphology of specific

- thalamocortical afferents. *J Neurosci*, 7(11), 3529-43.
- Johnson, K. O., Yoshioka, T., & Vega-Bermudez, F. (2000). Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand. *J Clin Neurophysiol*, 17(6), 539-558.
- Jones, S. R. (2006). *The thalamus*. (Ed, Éd.) Cambridge University Press.
- Kakigi, R., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Naka, D., Yamasaki, H., Watanabe, S., et al. (2000). The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol*, 61(5), 495-523.
- Kara, P., Reinagel, P., & Reid, R. C. (2000). Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron*, 27(3), 635-646.
- Katz, Y., Heiss, J. E., & Lampl, I. (2006). Cross-whisker adaptation of neurons in the rat barrel cortex. *J Neurosci*, 26(51), 13363-72.
- Keller, A. (1995). Synaptic organization of the barrel cortex. Dans E. G. Jones, & I. T. Diamond (Éds.), *The Barrel Cortex of Rodents (Cerebral Cortex, vol. 11)* (Vol. 11, pp. 221-262). Plenum Press.
- Kelly, M. K., Carvell, G. E., Hartings, J. A., & Simons, D. J. (2001). Axonal conduction properties of antidromically identified neurons in rat barrel cortex. *Somatosens Mot Res*, 18(3), 202-10.
- Kerr, J. N., Greenberg, D., & Helmchen, F. (2005). Imaging input and output of neocortical networks in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(39), 14063-8.
- Khatri, V., & Simons, D. J. (2007). Angularly nonspecific response suppression in rat barrel cortex. *Cereb Cortex*, 17(3), 599-609.
- Khatri, V., Hartings, J. A., & Simons, D. J. (2004). Adaptation in thalamic barreloid and cortical barrel neurons to periodic whisker deflections varying in frequency and velocity. *J Neurophysiol*, 92(6), 3244-54.
- Kida, H., Shimegi, S., & Sato, H. (2005). Similarity of direction tuning among responses to stimulation of different whiskers in neurons of rat barrel cortex. *J Neurophysiol*, 94(3), 2004-18.
- Killackey, H. P., & Sherman, S. M. (2003). Corticothalamic projections from the rat primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, 23(19), 7381-4.
- Killackey, H. P., Koralek, K. A., Chiaia, N. L., & Rhodes, R. W. (1989). Laminar and areal differences in the origin of the subcortical projection neurons of the rat somatosensory cortex. *J Comp Neurol*, 282(3), 428-45.
- Kleinfeld, D., & Delaney, K. R. (1996). Distributed representation of vibrissa movement in the upper layers of somatosensory cortex revealed with voltage-sensitive dyes. *J Comp*

- Neurol*, 375(1), 89-108.
- Knutsen, P. M., Biess, A., & Ahissar, E. (2008). Vibrissal kinematics in 3D: tight coupling of azimuth, elevation, and torsion across different whisking modes. *Neuron*, 59(1), 35-42.
- Knutsen, P. M., Pietr, M., & Ahissar, E. (2006). Haptic object localization in the vibrissal system: behavior and performance. *J Neurosci*, 26(33), 8451-64.
- Koralek, K. A., Jensen, K. F., & Killackey, H. P. (1988). Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex. *Brain Res*, 463(2), 346-51.
- Krupa, D. J., Ghazanfar, A. A., & Nicolelis, M. A. (1999). Immediate thalamic sensory plasticity depends on corticothalamic feedback. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(14), 8200-8205.
- Krupa, D. J., Matell, M. S., Brisben, A. J., Oliveira, L. M., & Nicolelis, M. A. (2001). Behavioral properties of the trigeminal somatosensory system in rats performing whisker-dependent tactile discriminations. *J Neurosci*, 21(15), 5752-63.
- Krupa, D. J., Wiest, M. C., Shuler, M. G., Laubach, M., & L, M. A. (2004). Layer-specific somatosensory cortical activation during active tactile discrimination. *Science*, 304(5679), 1989-1992.
- Kumar, P., & Ohana, O. (2008). Inter- and intralaminar subcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 6a of the rat barrel cortex. *J Neurophysiol*, 100(4), 1909-1922.
- Kwegyir-Afful, E. E., & Simons, D. J. (2009). Subthreshold receptive field properties distinguish different classes of corticothalamic neurons in the somatosensory system. *J Neurosci*, 29(4), 964-972.
- Kyriazi, H. T., Carvell, G. E., Brumberg, J. C., & Simons, D. J. (1996). Effects of baclofen and phaclofen on receptive field properties of rat whisker barrel neurons. *Brain Res*, 712(2), 325-8.
- Kyriazi, H. T., Carvell, G. E., Brumberg, J. C., & Simons, D. J. (1996). Quantitative effects of GABA and bicuculline methiodide on receptive field properties of neurons in real and simulated whisker barrels. *J Neurophysiol*, 75(2), 547-560.
- Lamb, G. D. (1983). Tactile discrimination of textured surfaces: psychophysical performance measurements in humans. *J Physiol*, 338, 551-65.
- Land, P. W., S., J. B., & Yaskosky, J. D. (1995). Barreloids in adult rat thalamus: three-dimensional architecture and relationship to somatosensory cortical barrels. *J Comp Neurol*, 355(4), 573-88.

- Landisman, C. E., & Connors, B. W. (2007). VPM and PoM nuclei of the rat somatosensory thalamus: intrinsic neuronal properties and corticothalamic feedback. *Cereb Cortex*, *17*(12), 2853-2865.
- Lavallée, P., & Deschênes, M. (2004). Dendroarchitecture and lateral inhibition in thalamic barreloids. *J Neurosci*, *24*(27), 6098-6105.
- Lee, K. J., & Woolsey, T. A. (1975). A proportional relationship between peripheral innervation density and cortical neuron number in the somatosensory system of the mouse. *Brain Res*, *99*(2), 349-353.
- Lee, S. M., Friedberg, M. H., & Ebner, F. F. (1994). The role of GABA-mediated inhibition in the rat ventral posterior medial thalamus. II. Differential effects of GABAA and GABAB receptor antagonists on responses of VPM neurons. *J Neurophysiol*, *71*(5), 1716-26.
- Lee, S., Carvell, G. E., & Simons, D. J. (2008). Motor modulation of afferent somatosensory circuits. *Nat Neurosci*, *11*(12), 1430-1438.
- Leiser, S. C., & Moxon, K. A. (2006). Relationship between physiological response type (RA and SA) and vibrissal receptive field of neurons within the rat trigeminal ganglion. *J Neurophysiol*, *95*(5), 3129-3145.
- Leiser, S. C., & Moxon, K. A. (2007). Responses of trigeminal ganglion neurons during natural whisking behaviors in the awake rat. *Neuron*, *53*(1), 117-133.
- Li, L., & Ebner, F. F. (2007). Cortical modulation of spatial and angular tuning maps in the rat thalamus. *J Neurosci*, *27*(1), 167-79.
- Lichtenstein, S. H., Carvell, G. E., & Simons, D. J. (1990). Responses of rat trigeminal ganglion neurons to movements of vibrissae in different directions. *Somatosens Mot Res*, *7*(1), 47-65.
- Lichtenstein, S. H., Carvell, G. E., & Simons, D. J. (1990). Responses of rat trigeminal ganglion neurons to movements of vibrissae in different directions. *Somatosens Mot Res*, *7*(1), 47-65.
- Liu, X. B., Honda, C. N., & Jones, E. G. (1995). Distribution of four types of synapse on physiologically identified relay neurons in the ventral posterior thalamic nucleus of the cat. *J Comp Neurol*, *352*(1), 69-91.
- Lu, S. M., & Lin, R. C. (1993). Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer. *Somatosens Mot Res*, *10*(1), 1-16.
- Lübke, J., & Feldmeyer, D. (2007). Excitatory signal flow and connectivity in a cortical

- column: focus on barrel cortex. *Brain Struct Funct*, 212(1), 3-17.
- Lübke, J., Egger, V., Sakmann, B., & Feldmeyer, D. (2000). Columnar organization of dendrites and axons of single and synaptically coupled excitatory spiny neurons in layer 4 of the rat barrel cortex. *J Neurosci*, 20(14), 5300-11.
- Ma, W. J., Beck, J. M., Latham, P. E., & Pouget, A. (2006). Bayesian inference with probabilistic population codes. *Nat Neurosci*, 9(11), 1432-8.
- Manns, I. D., Sakmann, B., & Brecht, M. (2004). Sub- and suprathreshold receptive field properties of pyramidal neurones in layers 5A and 5B of rat somatosensory barrel cortex. *J Physiol*, 556(Pt 2), 601-622.
- Marescaux, C., & Vergnes, M. (1995). Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg (GAERS). *Ital J Neurol Sci*, 16(1-2), 113-118.
- Markram, H. (1997). A network of tufted layer 5 pyramidal neurons. *Cereb Cortex*, 7(6), 523-533.
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., & Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci*, 5(10), 793-807.
- McAlonan, K., Cavanaugh, J., & Wurtz, R. H. (2006). Attentional modulation of thalamic reticular neurons. *J Neurosci*, 26(16), 4444-4450.
- McCormick, D. A., & Bal, T. (1994). Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Curr Opin Neurobiol*, 4(4), 550-556.
- McCormick, D. A., & Krosigk, M. v. (1992). Corticothalamic activation modulates thalamic firing through glutamate "metabotropic" receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(7), 2774-2778.
- Meyer, H. S., Wimmer, V. C., Oberlaender, M., J, C. P., Sakmann, B., & Helmstaedter, M. (2010). Number and Laminar Distribution of Neurons in a Thalamocortical Projection Column of Rat Vibrissal Cortex. *Cereb Cortex*.
- Miller, K. D., Pinto, D. J., & Simons, D. J. (2001). Processing in layer 4 of the neocortical circuit: new insights from visual and somatosensory cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 11(4), 488-97.
- Miller, M. W., & Potempa, G. (1990). Numbers of neurons and glia in mature rat somatosensory cortex: effects of prenatal exposure to ethanol. *J Comp Neurol*, 293(1), 92-102.
- Minnery, B. S., Bruno, R. M., & Simons, D. J. (2003). Response transformation and receptive-field synthesis in the lemniscal trigeminothalamic circuit. *J Neurophysiol*, 90(3), 1556-1570.

- Mirabella, G., Battiston, S., & Diamond, M. E. (2001). Integration of multiple-whisker inputs in rat somatosensory cortex. *Cereb Cortex*, *11*(2), 164-70.
- Moore, C. I. (2004). Frequency-dependent processing in the vibrissa sensory system. *J Neurophysiol*, *91*(6), 2390-2399.
- Moore, C. I., & Nelson, S. B. (1998). Spatio-temporal subthreshold receptive fields in the vibrissa representation of rat primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, *80*(6), 2882-92.
- Morley, J. W., Goodwin, A. W., & Darian-Smith, I. (1983). Tactile discrimination of gratings. *Exp Brain Res*, *49*(2), 291-9.
- Mountcastle, V. B. (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol*, *20*, 408-434.
- Mountcastle, V. B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*, *120* (Pt 4), 701-722.
- Murphy, P. C., & Sillito, A. M. (1986). Continuity of orientation columns between superficial and deep laminae of the cat primary visual cortex. *J Physiol*, *381*, 95-110.
- Murphy, P. C., Duckett, S. G., & Sillito, A. M. (1999). Feedback connections to the lateral geniculate nucleus and cortical response properties. *Science*, *286*(5444), 1552-1554.
- Nakamura, S., Narumi, T., Tsutsui, K.-I., & Iijima, T. (2009). Difference in the functional significance between the lemniscal and paralemniscal pathways in the perception of direction of single-whisker stimulation examined by muscimol microinjection. *Neurosci Res*, *64*(3), 323-329.
- Neimark, M. A., Andermann, M. L., Hopfield, J. J., & Moore, C. I. (2003). Vibrissa resonance as a transduction mechanism for tactile encoding. *J Neurosci*, *23*(16), 6499-6509.
- Nicolelis, M. A., & Chapin, J. K. (1994). Spatiotemporal structure of somatosensory responses of many-neuron ensembles in the rat ventral posterior medial nucleus of the thalamus. *J Neurosci*, *14*(6), 3511-3532.
- Nicolelis, M. A., Baccala, L. A., Lin, R. C., & Chapin, J. K. (1995). Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science*, *268*(5215), 1353-8.
- Nicolelis, M. A., Lin, R. C., Woodward, D. J., & Chapin, J. K. (1993). Dynamic and distributed properties of many-neuron ensembles in the ventral posterior medial thalamus of awake rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *90*(6), 2212-2216.
- Panzeri, S., Brunel, N., Logothetis, N. K., & Kayser, C. (2010). Sensory neural codes using

- multiplexed temporal scales. *Trends Neurosci*, 33(3), 111-120.
- Panzeri, S., Petersen, R. S., Schultz, S. R., Lebedev, M., & Diamond, M. E. (2001). The role of spike timing in the coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Neuron*, 29(3), 769-777.
- Panzeri, S., Pola, G., & Petersen, R. S. (2003). Coding of sensory signals by neuronal populations: the role of correlated activity. *Neuroscientist*, 9(3), 175-180.
- Patrizi, G., & Munger, B. L. (1966). The ultrastructure and innervation of rat vibrissae. *J Comp Neurol*, 126(3), 423-35.
- Perez-Orive, J., Mazor, O., Turner, G. C., Cassenaer, S., Wilson, R. I., & Laurent, G. (2002). Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body. *Science*, 297(5580), 359-365.
- Petersen, R. S., Brambilla, M., Bale, M. R., Alenda, A., Panzeri, S., Montemurro, M. A., et al. (2008). Diverse and temporally precise kinetic feature selectivity in the VPM thalamic nucleus. *Neuron*, 60(5), 890-903.
- Petersen, R. S., Panzeri, S., & Diamond, M. E. (2001). Population coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Neuron*, 32(3), 503-514.
- Petersen, R. S., Panzeri, S., & Diamond, M. E. (2002). The role of individual spikes and spike patterns in population coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Biosystems*, 67(1-3), 187-193.
- Pierret, T., Lavallée, P., & Deschênes, M. (2000). Parallel streams for the relay of vibrissal information through thalamic barreloids. *J Neurosci*, 20(19), 7455-62.
- Pinto, D. J., Brumberg, J. C., & Simons, D. J. (2000). Circuit dynamics and coding strategies in rodent somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 83(3), 1158-1166.
- Prigg, T., Goldreich, D., Carvell, G. E., & Simons, D. J. (2002). Texture discrimination and unit recordings in the rat whisker/barrel system. *Physiol Behav*, 77(4-5), 671-5.
- Puccini, G. D., Compte, A., & Maravall, M. (2006). Stimulus dependence of barrel cortex directional selectivity. *PLoS One*, 1, e137.
- RASMUSSEN, T., & PENFIELD, W. (1947). The human sensorimotor cortex as studied by electrical stimulation. *Fed Proc*, 6(1 Pt 2), 184.
- Rhoades, R. W., Belford, G. R., & Killackey, H. P. (1987). Receptive-field properties of rat ventral posterior medial neurons before and after selective kainic acid lesions of the trigeminal brain stem complex. *J Neurophysiol*, 57(5), 1577-1600.
- Rice, F. L., Fundin, B. T., Arvidsson, J., Aldskogius, H., & Johansson, O. (1997). Comprehensive immunofluorescence and lectin binding analysis of vibrissal follicle

- sinus complex innervation in the mystacial pad of the rat. *J Comp Neurol*, 385(2), 149-84.
- Rice, F. L., Mance, A., & Munger, B. L. (1986). A comparative light microscopic analysis of the sensory innervation of the mystacial pad. I. Innervation of vibrissal follicle-sinus complexes. *J Comp Neurol*, 252(2), 154-74.
- Richardson, F. (1909). A study of sensory control in the rat. *Psychol Rev Mon Sup*, 12, 1-124.
- Ruyter, W. D. (1997). *Spikes: Exploring the neural code*. The MIT Press.
- Sachdev, R. N., Sato, T., & Ebner, F. F. (2002). Divergent movement of adjacent whiskers. *J Neurophysiol*, 87(3), 1440-8.
- Sachdev, R. N., Sellien, H., & Ebner, F. (2001). Temporal organization of multi-whisker contact in rats. *Somatosens Mot Res*, 18(2), 91-100.
- Sato, T. R., Gray, N. W., Mainen, Z. F., & Svoboda, K. (2007). The Functional Microarchitecture of the Mouse Barrel Cortex. *PLoS Biol*, 5(7), e189.
- Schubert, D., Kötter, R., & Staiger, J. F. (2007). Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer- and cell type-specific microcircuits. *Brain Struct Funct*, 212(2), 107-119.
- Schubert, D., Staiger, J. F., Cho, N., Kotter, R., Zilles, K., & Luhmann, H. J. (2001). Layer-specific intracolumnar and transcolumnar functional connectivity of layer V pyramidal cells in rat barrel cortex. *J Neurosci*, 21(10), 3580-92.
- Semba, K., & Komisaruk, B. R. (1984). Neural substrates of two different rhythmical vibrissal movements in the rat. *Neuroscience*, 12(3), 761-74.
- Semba, K., Szechtman, H., & Komisaruk, B. R. (1980). Synchrony among rhythmical facial tremor, neocortical 'alpha' waves, and thalamic non-sensory neuronal bursts in intact awake rats. *Brain Res*, 195(2), 281-98.
- Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (1994). Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol*, 4(4), 569-579.
- Sherman, & Guillery. (2005). *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. (E. 2, Éd.) Cambridge: MIT Press.
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol*, 76(3), 1367-1395.
- Sherman, S. M., & Koch, C. (1986). The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res*, 63(1), 1-20.
- Shimegi, S., Akasaki, T., Ichikawa, T., & Sato, H. (2000). Physiological and anatomical

- organization of multiwhisker response interactions in the barrel cortex of rats. *J Neurosci*, 20(16), 6241-8.
- Shimegi, S., Ichikawa, T., Akasaki, T., & Sato, H. (1999). Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J Neurosci*, 19(22), 10164-75.
- Shoykhet, M., Doherty, D., & Simons, D. J. (2000). Coding of deflection velocity and amplitude by whisker primary afferent neurons: implications for higher level processing. *Somatosens Mot Res*, 17(2), 171-180.
- Shuler, M. G., Krupa, D. J., & L, M. A. (2002). Integration of bilateral whisker stimuli in rats: role of the whisker barrel cortices. *Cereb Cortex*, 12(1), 86-97.
- Shuler, M. G., Krupa, D. J., & Nicolelis, M. A. (2001). Bilateral integration of whisker information in the primary somatosensory cortex of rats. *J Neurosci*, 21(14), 5251-61.
- Simons, D. J. (1978). Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex. *J Neurophysiol*, 41(3), 798-820.
- Simons, D. J. (1985). Temporal and spatial integration in the rat SI vibrissa cortex. *J Neurophysiol*, 54(3), 615-35.
- Simons, D. J. (1995). Neuronal integration in the somatosensory whisker/barrel cortex. Dans E. G. Jones, & I. T. Diamond (Éds.), *The Barrel Cortex of Rodents (Cerebral Cortex, vol. 11)* (Vol. 11, pp. 263-297). Plenum Press.
- Simons, D. J., & Carvell, G. E. (1989). Thalamocortical response transformation in the rat vibrissa/barrel system. *J Neurophysiol*, 61(2), 311-30.
- Simons, D. J., Carvell, G. E., Hershey, A. E., & Bryant, D. P. (1992). Responses of barrel cortex neurons in awake rats and effects of urethane anesthesia. *Exp Brain Res*, 91(2), 259-72.
- Solomon, J. H., & Hartmann, M. J. (2006). Biomechanics: robotic whiskers used to sense features. *Nature*, 443(7111), 525.
- Sosnik, R., Haidarliu, S., & Ahissar, E. (2001). Temporal frequency of whisker movement. I. Representations in brain stem and thalamus. *J Neurophysiol*, 86(1), 339-53.
- Staiger, J. F., Flaggmeyer, I., Schubert, D., Zilles, K., Kötter, R., & Luhmann, H. J. (2004). Functional diversity of layer IV spiny neurons in rat somatosensory cortex: quantitative morphology of electrophysiologically characterized and biocytin labeled cells. *Cereb Cortex*, 14(6), 690-701.
- Staiger, J. F., Kötter, R., Zilles, K., & Luhmann, H. J. (2000). Laminar characteristics of functional connectivity in rat barrel cortex revealed by stimulation with caged-

- glutamate. *Neurosci Res*, 37(1), 49-58.
- Steriade, M. (1997). Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. *Cereb Cortex*, 7(6), 583-604.
- Steriade, M. (2005). Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci*, 28(6), 317-324.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-85.
- Suga, N., & Ma, X. (2003). Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 783-794.
- Swadlow, H. A., & Gusev, A. G. (2002). Receptive-field construction in cortical inhibitory interneurons. *Nat Neurosci*, 5(5), 403-4.
- Szwed, M., Bagdasarian, K., & Ahissar, E. (2003). Encoding of vibrissal active touch. *Neuron*, 40(3), 621-30.
- Szwed, M., Bagdasarian, K., Blumenfeld, B., Barak, O., Derdikman, D., & Ahissar, E. (2006). Responses of trigeminal ganglion neurons to the radial distance of contact during active vibrissal touch. *J Neurophysiol*, 95(2), 791-802.
- Tazaki, M., & Suzuki, T. (1998). Calcium inflow of hamster Merkel cells in response to hyposmotic stimulation indicate a stretch activated ion channel. *Neurosci Lett*, 243(1-3), 69-72.
- Temereanca, S., & Simons, D. J. (2004). Functional topography of corticothalamic feedback enhances thalamic spatial response tuning in the somatosensory whisker/barrel system. *Neuron*, 41(4), 639-651.
- Timofeeva, E., Lavalley, P., Arsenault, D., & Deschênes, M. (2004). Synthesis of multiwhisker-receptive fields in subcortical stations of the vibrissa system. *J Neurophysiol*, 91(4), 1510-5.
- Timofeeva, E., Merette, C., Emond, C., Lavalley, P., & Deschênes, M. (2003). A map of angular tuning preference in thalamic barreloids. *J Neurosci*, 23(33), 10717-23.
- Urbain, N., & Deschênes, M. (2007). A new thalamic pathway of vibrissal information modulated by the motor cortex. *J Neurosci*, 27(45), 12407-12412.
- Varga, C., Sik, A., Lavalley, P., & Deschênes, M. (2002). Dendroarchitecture of relay cells in thalamic barreloids: a substrate for cross-whisker modulation. *J Neurosci*, 22(14), 6186-94.
- Veinante, P., & Deschênes, M. (1999). Single- and multi-whisker channels in the ascending projections from the principal trigeminal nucleus in the rat. *J Neurosci*, 19(12), 5085-

- Veinante, P., Jacquin, M. F., & Deschênes, M. (2000). Thalamic projections from the whisker-sensitive regions of the spinal trigeminal complex in the rat. *J Comp Neurol*, 420(2), 233-43.
- Vincent, S. (1912). The function of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Behavior Monographs*, 1(5), 7-85.
- Vincent, S. (1913). The tactile hair of the white rat. *J Comp Neurol*, 23(1), 1-36.
- Watson, J. (1907). Kinaesthetic and organic sensations: their role in the reactions of the white rat to the maze. *Psychological Rev*, 33, 1-100.
- Webber, R. M., & Stanley, G. B. (2004). Nonlinear encoding of tactile patterns in the barrel cortex. *J Neurophysiol*, 91(5), 2010-22.
- Webber, R. M., & Stanley, G. B. (2006). Transient and steady-state dynamics of cortical adaptation. *J Neurophysiol*, 95(5), 2923-32.
- Welker, C. (1971). Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of (SmI) cerebral neocortex in albino rat. *Brain Res*, 26(2), 259-75.
- Welker, C., & Woolsey, T. A. (1974). Structure of layer IV in the somatosensory neocortex of the rat: description and comparison with the mouse. *J Comp Neurol*, 158(4), 437-53.
- Welker, E., & der, H. V. (1986). Quantitative correlation between barrel-field size and the sensory innervation of the whiskerpad: a comparative study in six strains of mice bred for different patterns of mystacial vibrissae. *J Neurosci*, 6(11), 3355-73.
- Welker, W. I. (1964). Analysis of sniffing of the albino rat. *Behaviour*, 22, 223-244.
- Whishaw, & Kolb. (2005). *The behavior of the laboratory rat : a handbook with tests* (éd. 1 edition). (O. U. Press, Éd.)
- White, E. L., & Keller, A. (1987). Intrinsic circuitry involving the local axon collaterals of corticothalamic projection cells in mouse SmI cortex. *J Comp Neurol*, 262(1), 13-26.
- Wilent, W. B., & Contreras, D. (2005). Dynamics of excitation and inhibition underlying stimulus selectivity in rat somatosensory cortex. *Nat Neurosci*, 8(10), 1364-70.
- Wimmer, V. C., Bruno, R. M., J, C. P., Kuner, T., & Sakmann, B. (2010). Dimensions of a Projection Column and Architecture of VPM and POm Axons in Rat Vibrissal Cortex. *Cereb Cortex*.
- Wineski, L. E. (1983). Movements of the cranial vibrissae in the Golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Zool Lond*, 200, 261-280.
- Wirth, C., & Lüscher, H.-R. (2004). Spatiotemporal evolution of excitation and inhibition in

- the rat barrel cortex investigated with multielectrode arrays. *J Neurophysiol*, 91(4), 1635-1647.
- Wise, S. P., & Jones, E. G. (1977). Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J Comp Neurol*, 175(2), 129-57.
- Wolfe, J., Hill, D. N., Pahlavan, S., Drew, P. J., Kleinfeld, D., & Feldman, D. E. (2008). Texture coding in the rat whisker system: slip-stick versus differential resonance. *PLoS Biol*, 6(8), e215.
- Woolsey, T. A., & Derdikman, H. V. (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 Res*, 17(2), 205-42.
- Woolston, D. C., La, J. R., & Gibson, J. M. (1982). Comparison of response properties of cerebellar- and thalamic-projecting interopolaris neurons. *J Neurophysiol*, 48(1), 160-173.
- Woolston, D. C., La, J. R., & Gibson, J. M. (1983). Corticofugal influences in the rat on responses of neurons in the trigeminal nucleus interopolaris to mechanical stimulation. *Neurosci Lett*, 36(1), 43-8.
- Wright, N., & Fox, K. (2009). Origins of Cortical Layer V Surround Receptive fields in the Rat Barrel Cortex. *J Neurophysiol*.
- Yan, W., & Suga, N. (1998). Corticofugal modulation of the midbrain frequency map in the bat auditory system. *Nat Neurosci*, 1(1), 54-58.
- Yu, C., Derdikman, D., Haidarliu, S., & Ahissar, E. (2006). Parallel thalamic pathways for whisking and touch signals in the rat. *PLoS Biol*, 4(5), e124.
- Zhang, M., & Alloway, K. D. (2004). Stimulus-induced intercolumnar synchronization of neuronal activity in rat barrel cortex: a laminar analysis. *J Neurophysiol*, 92(3), 1464-1478.
- Zhang, Z. W., & Deschênes, M. (1997). Intracortical axonal projections of lamina VI cells of the primary somatosensory cortex in the rat: a single-cell labeling study. *J Neurosci*, 17(16), 6365-6379.
- Zhang, Z. W., & Deschênes, M. (1998). Projections to layer VI of the posteromedial barrel field in the rat: a reappraisal of the role of corticothalamic pathways. *Cereb Cortex*, 8(5), 428-436.
- Zhu, J. J., & Connors, B. W. (1999). Intrinsic firing patterns and whisker-evoked synaptic responses of neurons in the rat barrel cortex. *J Neurophysiol*, 81(3), 1171-83.
- Zohary, E., Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (1994). Correlated neuronal discharge rate

and its implications for psychophysical performance. *Nature*, 370(6485), 140-143.

Zucker, E., & Welker, W. I. (1969). Coding of somatic sensory input by vibrissae neurons in the rat's trigeminal ganglion. *Brain Res*, 12(1), 138-156.