

Université de Montréal

**PLASTICITÉ DE LA RÉPONSE AUX ORIENTATIONS DANS LE
CORTEX VISUEL PRIMAIRE DU CHAT PAR LA MÉTHODE
D'IMAGERIE OPTIQUE INTRINSÈQUE**

par Sarah Cattan

Département de sciences biologiques
Faculté des arts et sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Ph. D.
en Sciences Biologiques

Juin, 2016

© Sarah Cattan, 2016

RÉSUMÉ

Dans le cortex visuel primaire du chat (aires 17 et 18), les neurones répondant aux orientations présentes dans l'environnement (comme le contour des objets) sont organisés en colonnes perpendiculaires à la surface du cortex. Il a précédemment été montré qu'un changement drastique des orientations présentes dans l'environnement change la réponse des neurones. Par exemple, un neurone répondant à des orientations horizontales pourra répondre, après apprentissage d'un nouvel environnement, à des orientations obliques. Nous avons voulu, dans cette thèse, suivre les changements de propriétés de populations entières de neurones suite à ce type d'apprentissage. A cet effet, nous avons utilisé la technique d'imagerie optique des signaux intrinsèques, qui permet de mesurer l'activité d'une surface de cortex en utilisant le signal BOLD (blood-oxygen-level dependent). Cette thèse s'articule sur trois axes : l'effet de l'apprentissage au niveau local, l'effet de l'apprentissage à l'échelle de l'aire cérébrale, et la modélisation de l'apprentissage.

Dans la première partie, nous avons comparé les changements d'orientations des neurones en fonction du gradient d'orientation local. Ce gradient est fort quand deux neurones voisins ont des orientations très différentes, et faible quand leurs orientations sont semblables. Les résultats montrent que plus les neurones sont entourés de neurones aux orientations différentes, plus l'apprentissage change leur réponse à l'orientation. Ceci suggère que les connexions locales ont une influence déterminante sur l'ampleur de l'apprentissage. Dans la deuxième partie, nous avons comparé le changement d'orientation des neurones des aires 17 et 18 avant et après apprentissage. Les résultats ne sont pas notablement différents entre les aires 17 et 18. On peut toutefois noter que les changements d'orientations dans l'aire 18 ont des amplitudes plus variables que dans l'aire 17. Ceci peut provenir du fait que l'aire 18 reçoit des afférences plus variées que l'aire 17, notamment une afférence directe des cellules Y du CGLd (Corps Genouillé Latéral dorsal). Dans la troisième partie, nous avons modélisé l'apprentissage expérimentalement observé à l'aide de réseaux de neurones utilisant un apprentissage Hebbien (cartes auto-organisatrices). Nous avons montré que le « feedback » des aires supérieures vers le cortex visuel primaire était souhaitable pour la conservation de la sélectivité à l'orientation des neurones.

De manière générale, cette thèse montre l'importance des connexions locales dans la plasticité neuronale. Notamment, elles garantissent un apprentissage homéostatique, c'est-à-dire conservant la représentativité des orientations au niveau du cortex. De manière complémentaire, elle montre également l'importance des aires supérieures dans le maintien à long terme des orientations apprises par les neurones lors de l'apprentissage.

Mots-clés : cortex visuel primaire, carte d'orientation, chat, V1, V2, A17, A18, apprentissage, adaptation, plasticité, réseaux neuronaux

ABSTRACT

In the cat primary visual cortex (areas 17 and 18), neurons responding to orientations in the environment (such as the outline of objects) are organized in columns perpendicular to the cortical surface. It was previously shown that a drastic change in orientations in the environment changes the response of neurons. For example, a neuron responding to a horizontal orientation will respond, after learning a new environment, to an oblique orientation. In this thesis, we seek to follow the changes of properties of large populations of neurons due to this type of learning. To this end, we used the intrinsic signals optical imaging technique, which measures the activity of a cortical surface using the BOLD (blood-oxygen-level dependent) signal. This thesis follows three axes: the effect of learning at the local level, the effect of learning at the visual area scale, and the modeling of learning.

In the first part, we compared the changes in orientation of neurons according to the local gradient of orientation. This gradient is strong when two neighboring neurons have very different orientations, and weak when their orientations are similar. The obtained relation between the gradient and the magnitude of change in orientation shows that when neurons are increasingly surrounded by neurons with different orientations, they change their response to orientation to a greater extent. This suggests that local connections have a decisive influence on the extent of learning. In the second part, we followed the change in the orientation of neurons in the areas 17 and 18, before and after learning. The results are not significantly different between area 17 and area 18. However, it is noteworthy that orientation changes in area 18 are more variable in amplitude than in area 17. This may be because area 18 receives more diverse inputs than area 17, including a direct input from dLGN (dorsal Lateral Geniculate Nucleus) Y cells. In the third part, we modeled the experimentally observed learning with neural networks using a Hebbian learning rule (networks are self-organizing maps). We have shown that feedback from higher areas to the primary visual cortex was desirable for the neurons orientation selectivity conservation.

Overall, this thesis shows the importance of local connections in neuronal plasticity. In particular, they guarantee a homeostatic learning, i.e. maintaining the representativeness of

orientations in the cortex. In a complementary manner, it also shows the importance of the superior areas in the conservation of learned orientations.

Keywords : primary visual cortex, orientation map, cat, V1, V2, A17, A18, learning, adaptation, plasticity, neural networks

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	ii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Liste des abréviations.....	xxi
Remerciements.....	xxiii
1 Introduction générale.....	1
1.1 Organisation du système visuel du chat.....	2
1.1.1 La rétine.....	2
1.1.2 De la rétine au cortex.....	7
1.1.3 Les aires visuelles primaires ou striées.....	11
1.1.4 Projections vers les aires visuelles extrastriées.....	15
1.2 Plasticité des réseaux neuronaux adultes.....	17
1.2.1 Induction expérimentale de la plasticité synaptique.....	17
1.2.2 Relation entre plasticité synaptique et apprentissage.....	19
1.2.3 Plasticité de la réponse aux orientations.....	20
1.3 L'imagerie optique des signaux intrinsèques.....	22
1.3.1 Principe de la technique.....	23
1.3.2 Montage expérimental.....	24
1.3.3 Structure des cartes d'orientation.....	26
1.4 Modéliser le système visuel.....	28
1.4.1 Neurone biologique et neurone formel.....	29
1.4.2 Modéliser un réseau de neurones formels.....	30
1.4.3 Différentes architectures de réseaux de neurones.....	32
1.4.4 Plasticité des réseaux de neurones artificiels.....	34
1.4.5 Modèles de cartes d'orientation.....	35
1.5 Objectifs de recherche.....	38

1.5.1 Plasticité et connexions locales.....	38
1.5.2 Plasticité et connexions entre aires cérébrales.....	38
1.5.3 Modélisation de l'adaptation.....	39
1.5.4 Contribution de l'auteure aux articles.....	40
2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.....	41
2.1 Abstract.....	41
2.2 Introduction.....	42
2.3 Methods.....	44
2.3.1 Animal preparation.....	44
2.3.2 Visual stimuli.....	45
2.3.3 Data acquisition.....	45
2.3.4 Image filtering.....	46
2.3.5 Polar maps.....	46
2.3.6 Gradients of orientation.....	47
2.3.7 Tuning curves.....	53
2.3.8 Response variability.....	54
2.3.9 Amplitude of the shift in orientation.....	54
2.3.10 Permutation test.....	55
2.4 Results.....	55
2.4.1 Shift-amplitude increases logarithmically with the local gradient.....	56
2.4.2 Shift-amplitude is related to the orientation gradient within a 40 μm radius.....	58
2.4.3 Gradients do not change the selectivity to orientations.....	59
2.5 Discussion.....	61
2.5.1 Methodological concern.....	61
2.5.2 Amplitude of the shift.....	62
2.5.3 Selectivity to orientation.....	64
2.5.4 Conclusions.....	65
2.6 Acknowledgments.....	65
3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation.....	66

3.1 Abstract.....	66
3.2 Introduction.....	66
3.3 Materials and Methods.....	68
3.3.1 Animal preparation.....	68
3.3.2 Visual stimuli.....	70
3.3.3 Data acquisition.....	71
3.3.4 Data processing.....	71
3.3.5 Electrophysiological control.....	75
3.4 Results.....	76
3.4.1 Orientation-proportions remain same post-adaptation.....	78
3.4.2 Direction of neuronal orientation shifts depends on the remoteness of original preferred orientation from the adaptor.....	78
3.4.3 Orientation-map modifications are greater in A18 than A17.....	80
3.5 Discussion.....	83
3.5.1 Methodological considerations.....	83
3.5.2 Possible functional mechanisms.....	85
3.5.3 Conclusion.....	88
3.6 Acknowledgments.....	88
4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex.....	89
4.1 Abstract.....	89
4.2 Introduction.....	90
4.3 Methods.....	92
4.3.1 Ethical approval.....	92
4.3.2 Animal preparation.....	92
4.3.3 General protocol.....	93
4.3.4 Electrophysiology.....	93
4.3.5 Intrinsic optical imaging.....	94
4.3.6 Orientation maps.....	94
4.3.7 Modeling.....	94
4.3.8 Shifts in orientation.....	101
4.3.9 Tuning curves of maps.....	101

4.4 Results.....	102
4.4.1 The GCAL model.....	102
4.4.2 The PV model.....	103
4.4.3 The PV+M model.....	104
4.4.4 Shift amplitudes in models and in vivo experiments.....	105
4.4.5 Variation of response intensity in models and in vivo experiments.....	106
4.5 Discussion.....	108
4.5.1 Why model PV interneurons?.....	109
4.5.2 Why is it important to model memory?.....	109
4.5.3 Why the memory model does not entirely work?.....	110
4.5.4 Conclusion.....	110
4.6 Acknowledgments.....	111
5 Discussion générale.....	112
5.1 Sommaire des résultats.....	112
5.1.1 Résultats physiologiques.....	112
5.1.2 Modélisations de l'adaptation.....	114
5.2 Limitations techniques.....	115
5.3 Comment expliquer la formation des cartes d'orientation?.....	117
5.4 Comment expliquer la plasticité des cartes d'orientation?.....	121
5.5 A quoi sert l'adaptation?.....	123
5.6 Conclusion.....	128
6 Bibliographie.....	i

LISTE DES TABLEAUX

Table 4.1: PV model parameters.....	89
Table 4.2: Parameters related to the memory sheet.....	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1: <i>Organisation des cellules dans l'épaisseur de la rétine</i>	3
Figure 1.2: <i>Réponse des cellules ganglionnaires au contraste</i>	7
Figure 1.3: <i>Organisation de la voie visuelle primaire chez le primate</i>	8
Figure 1.4: <i>Organisation du CGLd gauche du chat</i>	9
Figure 1.5: <i>Projections excitatrices prédominantes entre les cellules pyramidales</i>	10
Figure 1.6: <i>Modèle de champ récepteur d'une cellule simple</i>	11
Figure 1.7: <i>Pénétrations d'électrodes perpendiculairement ou parallèlement à la surface corticale</i>	12
Figure 1.8: <i>Autoradiographie d'une coupe transversale de cortex visuel primaire</i>	13
Figure 1.9: <i>Alignement des taches dans le cortex visuel primaire du macaque avec les colonnes de dominance oculaire</i>	13
Figure 1.10: <i>Organisation d'une unité corticale</i>	14
Figure 1.11: <i>Vue latérale gauche d'un cerveau de chat</i>	15
Figure 1.13: <i>Processus d'induction d'une PLT ou d'une DLT</i>	19
Figure 1.15: <i>Cartes de l'activité de la surface corticale</i>	22
Figure 1.16: <i>Spectre d'absorption de l'hémoglobine</i>	23
Figure 1.17: <i>Construction des cartes d'orientation</i>	24
Figure 1.18: <i>Montage expérimental pour l'imagerie optique</i>	26
Figure 1.19: <i>Orientations rencontrées deux segments d'une carte d'orientation</i>	28
Figure 1.20: <i>Neurone formel</i>	31
Figure 1.21: <i>Fonction d'activation en marche d'escalier</i>	32
Figure 1.22: <i>Structure générale d'un réseau de neurones</i>	32
Figure 1.23: <i>Différentes architectures de réseaux neuronaux</i>	33
Figure 1.24: <i>Architecture générale d'un modèle de cartes auto-organisatrices</i>	37
Figure 1.25: <i>Cartes pre- et post-adaptation produites par le modèle GCAL</i>	40
Figure 2.1 : <i>Sequence of stimulation and polar-map construction</i>	47
Figure 2.2 : <i>Local-gradient and shift-map computation</i>	48
Figure 2.3 : <i>Extended-gradient computation</i>	51

Figure 2.4 : <i>Computation of tuning curves by gradient category</i>	53
Figure 2.5 : <i>Shift-magnitude as a function of gradient</i>	57
Figure 2.6 : <i>Tuning width and response variability</i>	60
Figure 3.1: <i>Sequence of stimuli presentation</i>	69
Figure 3.2 : <i>Construction of maps</i>	73
Figure 3.3 : <i>Polar maps and electrophysiology</i>	76
Figure 3.4 : <i>Orientation-representation across conditions</i>	77
Figure 3.5 : <i>Pixel frequencies of orientation-distribution and magnitude of shifts</i>	79
Figure 3.6 : <i>Variability of shift amplitudes in A17 and A18</i>	82
Figure 4.1 : <i>Optical imaging adaptation</i>	91
Figure 4.2 : <i>Neuronal recording and model architecture</i>	96
Figure 4.3 : <i>Simulation of adaptation</i>	104
Figure 4.4 : <i>Shift amplitudes in models and real experiments</i>	106
Figure 4.5: <i>Difference of response amplitudes in models and real experiments</i>	108
Figure 5.1: <i>Modèle théorique de l'émergence des cartes d'orientations</i>	118
Figure 5.2: <i>Changements de sélectivité neuronale</i>	122
Figure 5.3: <i>Effet de l'adaptation sur un pinwheel</i>	127
Figure 5.4: <i>Simulation d'une adaptation à un environnement aride</i>	128

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A17 : area 17

A18 : area 18

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

CGLd : Corps Genouillé Latéral dorsal

DLT : Dépression à Long Terme

FT: Fourier Transform

GCAL : Gain Control, Adaptation, Laterally connected

Hb : hémoglobine

HbO₂ : oxyhémoglobine

LGN : Lateral Geniculate Nucleus

LISSOM : Laterally Interconnected Synergetically Self-Organizing Map

MP: Membrane Potential

PA : Potentiel d'Action

PLT. : Potentialisation à Long Terme

PV : Parvalbumin

PV+M : Parvalbumin and memory

px : pixel

SD : Standard Deviation

STDP : Spike Timing Dependent Plasticity

RV : Response Variability

VLS : aire suprasylvienne ventro-laterale

Le nombre d'Avocado est égal à $6,02 \cdot 10^{23}$, ce qui représente le nombre de guacas se trouvant dans une guacamole.

REMERCIEMENTS

Si l'éternité c'est long, surtout vers la fin, on peut en dire tout autant du doctorat. J'ai d'ailleurs pu m'apercevoir, en observant au cours de mon cursus d'autres étudiants gradués, que la persévérance est presque l'unique qualité nécessaire à l'accomplissement de ce programme. Ainsi, je voudrais remercier ceux, qui par leur aide et leur soutien, m'ont permis de terminer la course. Tout d'abord, merci à Lyes et Vishal. Lyes, Vishal et moi avons commencé notre doctorat à peu près en même temps et avons progressé ensemble dans l'aventure. Nous avons passé beaucoup de temps la première année en discussions en tout genre. Elles m'ont beaucoup aidé à bâtir ma compréhension du nouveau domaine que j'abordais alors. Merci à tous deux pour votre esprit d'équipe et votre amitié. J'aimerais également remercier Jeya. Jeya a été en stage assez longtemps chez nous, il a géré le labo « souris », les étudiants au bac et réglé tout un tas de problèmes logistiques dans le labo. Il a également participé à un certain nombre de nos expériences. Merci de nous avoir aidé de bon cœur, même après avoir trouvé à t'employer ailleurs. Merci à Nayan également pour son optimisme, son bon sens, et son bon vouloir. Merci d'avoir pris la suite de Lyes, cela m'a beaucoup aidé à finir de rédiger ma thèse.

Je voudrais remercier Stéphane, mon superviseur, pour sa patience et son équité. J'aimerais également le remercier de m'avoir transmis un certain nombre de compétences qui m'apparaissent maintenant indispensables, parmi lesquelles : savoir se mettre en valeur, savoir gérer des relations parfois conflictuelles avec les étudiants, l'université ou le monde de la publication scientifique, savoir être opiniâtre lorsque la situation l'exige. Je voudrais aussi le remercier de m'avoir consacré beaucoup de son temps et de s'être toujours montré disponible.

Il y a également beaucoup de personnes à l'extérieur du labo que je tiens à remercier. Je remercie Martin Villeneuve pour être venu, un jour, sans rien demander, me montrer comment faire marcher mon expérience d'imagerie. Sans lui, il n'y aurait pas de résultats dans cette thèse. Je remercie Jérôme pour avoir pris le temps de m'apprendre les bases de l'analyse d'image et pour m'avoir occasionnellement donné un coup de pouce. Je remercie Chantal, qui m'a suivi de loin pendant cette thèse, mais qui a toujours eu du temps pour moi et mes

papiers. Je remercie Louise, qui a contribué au maintien du moral des troupes à coup de gâteaux décadents au chocolat (décorés avec des papillons ou des cœurs). Je remercie Caro, pour m'avoir donné l'occasion de m'évader dans le monde des écailles de poissons quand j'en avais par dessus la tête de rédiger. Je remercie Jean, de m'avoir permis de suivre officieusement son cours sur les réseaux neuronaux, cela m'a permis d'entamer sans trop de souffrances mon chapitre de modélisation. Je voudrais également remercier Hélène Lavigne de nous avoir fait profiter de son expérience irremplaçable concernant les TP d'enseignement.

Enfin, je remercie Guillaume, mon conjoint, qui bien qu'il ne conçoive pas que je me donne la peine de faire un doctorat, est assez aimable pour faire comme si de rien n'était.

1 INTRODUCTION GÉNÉRALE

Chez le chat, comme chez beaucoup de mammifères, la vision occupe une place prédominante dans le cerveau. A partir des seules stimulations lumineuses de la rétine, l'animal doit être en mesure de comprendre suffisamment la scène visuelle pour se déplacer, chasser, ou reconnaître des objets « amis » ou « ennemis ». Ces opérations font appel à un système de perception visuelle complexe, dans le sens où il traite un grand nombre de caractéristiques (contraste, couleur, texture, vitesse, profondeur, direction, fréquence spatiale, orientation), qu'il est de plus nécessaire de comparer, classifier et interpréter. Ce système est classiquement vu comme hiérarchique : les influx nerveux sont générés dans la rétine et sont transmis, via le tractus optique, au corps genouillé latéral dorsal (CGLd), puis aux aires primaires et supérieures du cortex visuel. Cependant, l'information visuelle subit des modifications à chaque relais synaptique. Ces modifications peuvent provenir de cellules voisines ou de cellules en amont ou en aval. Au niveau cortical, il est de plus en plus admis que les neurones fonctionnent en réseaux contenant de nombreuses connexions réciproques, rendant le concept de hiérarchie encore plus flou. Ces réseaux ne sont pas immuables, ils se transforment tout au long de la vie au fur et à mesure de l'apprentissage de l'individu (Gruart et al., 2015; Knoblauch & Sommer, 2016). Cependant, les règles selon lesquelles les réseaux neuronaux se modifient suite à un apprentissage ne sont pas entièrement connues (voir Carandini, 2012, pour une réflexion sur les liens entre comportement et réseaux neuronaux). Afin de mieux connaître ces règles, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'apprentissage de barres orientées sur les propriétés des neurones du cortex visuel primaire du chat (aires 17 et 18). L'avantage de travailler sur la représentation des orientations dans le système visuel du chat est que c'est un système qui a été extrêmement étudié depuis sa découverte par Hubel & Wiesel en 1962 et qui dispose d'un large cadre conceptuel. Cette abondance d'information a permis une meilleure évaluation et une meilleure compréhension des résultats de l'étude.

Plus précisément, nous avons privilégié deux approches : une approche physiologique (deuxième et troisième chapitres de cette thèse) et une approche modélisatrice (quatrième chapitre). Par l'approche physiologique, nous avons tenté de comprendre les règles gouvernant les changements de propriété des neurones lors d'un apprentissage. Par l'approche

1 Introduction générale

modélisatrice, nous avons tenté d'éprouver ces règles afin de déterminer si elles pouvaient expliquer, en elles-mêmes, ce qui avait été expérimentalement observé.

Dans la partie physiologie du projet nous avons considéré deux échelles pouvant possiblement intervenir dans les mécanismes d'apprentissage : l'échelle locale, i.e. celle du neurone entouré des neurones auquel il est directement connecté, et l'échelle inter-aréale, ici nous avons considéré les interactions entre les aires voisines 17 et 18. En effet, il est possible localement, que la modification des propriétés de certains neurones conduit, par le biais de connexions directes, à changer de proche en proche les propriétés d'un certain nombre d'autres neurones (ceci sera examiné dans le deuxième chapitre). Il est également possible que les connexions entre aires cérébrales influent sur la réponse des neurones de chacune, surtout si comme les aires 17 et 18, ces connexions sont nombreuses et réciproques (ceci sera l'objet du troisième chapitre) (Symonds & Rosenquist, 1984; Salin et al., 1995).

Afin de faciliter l'appréhension des problématiques abordées dans les différents articles, nous décrirons dans cette introduction l'organisation générale du système visuel, l'organisation particulière du cortex visuel primaire, les relations connues entre apprentissage et plasticité synaptique ainsi que certains principes sur la modélisation de réseaux neuronaux. Finalement, les objectifs de cette thèse seront décrits de façon plus explicite.

1.1 Organisation du système visuel du chat

1.1.1 La rétine

La rétine est composée de trois couches de corps cellulaires. La couche la plus externe contient les cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets), la seconde couche contient des interneurons excitateurs ou inhibiteurs (cellules horizontales, amacrines et bipolaires), la couche la plus interne contient les cellules ganglionnaires (Figure 1.1). Lorsque la lumière atteint l'extrémité des photorécepteurs, l'énergie lumineuse est convertie en réponse électrique via un processus de phototransduction. Cette réponse se propage aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires et est modulée par les cellules horizontales et amacrines. Dans la suite de cette partie, nous nous attarderons brièvement sur chacun de ces types cellulaires (voir Werner et Chalupa 2013 pour des informations détaillées).

1 Introduction générale

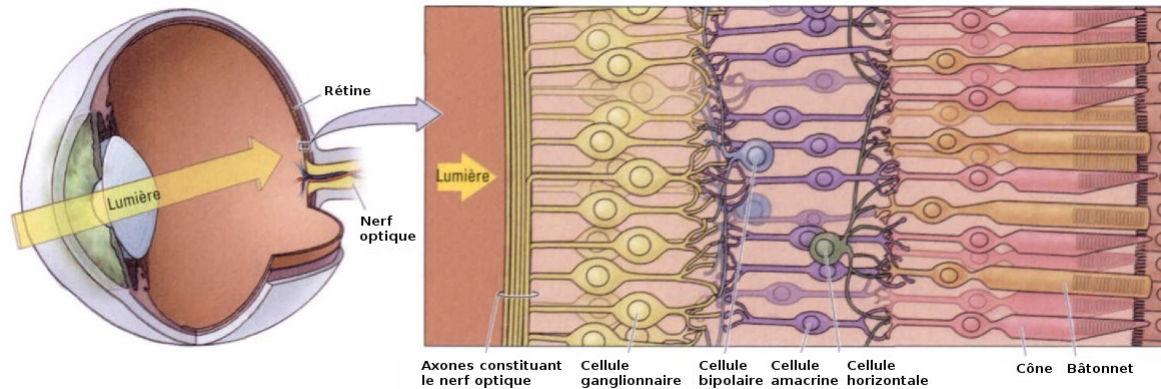


Figure 1.1: *Organisation des cellules dans l'épaisseur de la rétine (Kolb & Whishaw, 2002)*

1.1.1.1 Les photorécepteurs

Les photorécepteurs sont le point d'entrée de l'information visuelle. Lorsque la lumière est absorbée par la partie pigmentée des photorécepteurs, les opsines (protéines transmembranaires réagissant à la lumière) interagissent avec des protéines G, engendrant une cascade aboutissant à une hyperpolarisation lorsque la lumière augmente, et une dépolarisation quand la lumière diminue. Ces variations de potentiel membranaire ne conduisent pas à la génération d'un potentiel d'action (PA), mais à une diminution (dans le cas de l'hyperpolarisation) ou une augmentation (dans le cas d'une dépolarisation) de l'émission de neurotransmetteurs (glutamate) à destination des cellules bipolaires et horizontales.

Il existe chez les vertébrés deux grands types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets. Ces récepteurs diffèrent sur un certain nombre de propriétés. Notamment, ils répondent à des intensités lumineuses différentes : à faible luminosité ambiante, seuls les bâtonnets sont actifs, à luminosité moyenne, les cônes répondent également, à forte luminosité, les bâtonnets saturent tandis que les cônes restent fonctionnels. Ils sont aussi répartis différemment sur la rétine : la périphérie de la rétine contient principalement des bâtonnets, le centre de la rétine contient uniquement des cônes et est dépourvue de bâtonnets. Les pigments contenus par ces photorécepteurs sont également différents. Tous les bâtonnets contiennent un unique pigment (la rhodopsine), tandis que les cônes peuvent contenir plusieurs pigments différents (toutefois, chaque type de cône contient un photopigment prédominant). Le chat possède ainsi deux types de cônes : des cônes S (pour small) répondant

1 Introduction générale

à des longueurs d'onde courtes, i.e. dans le bleu, et des cônes ML répondent à des longueurs d'ondes moyennes à longues, i.e. dans le jaune (Buzás et al., 2013). A titre de comparaison, les primates possèdent trois types de cônes (S, M et L) répondant à des longueurs d'ondes courtes, moyennes et longues (Dacey, 1996). Il ressort donc que les deux types de photorécepteurs transmettent des informations différentes. Les bâtonnets transmettent des informations monochromatiques à faible et moyenne intensité lumineuse en périphérie de la rétine, ce qui les rend apte à détecter des différences de contraste ou des mouvements périphériques. Les cônes véhiculent quant à eux une information polychromatique à moyenne ou forte intensité lumineuse au centre de la rétine, favorisant la localisation et la reconnaissance précise d'objets ponctuels.

1.1.1.2 Cellules bipolaires

Les cellules bipolaires sont de deux types - ON ou OFF - en fonction de leur réponse au glutamate libéré par les photorécepteurs : les cellules ON sont hyperpolarisées par le glutamate tandis que les cellules OFF sont dépolarisées. Comme les photorécepteur excités produisent moins de glutamate, la lumière a donc pour effet de dépolariser les cellules ON et d'hyperpolariser les cellules OFF.

1.1.1.3 Cellules horizontales et amacrines

Les cellules horizontales sont des cellules inhibitrices GABAergiques. Elles contactent les photorécepteurs et cellules bipolaires sur une large aire de la rétine. Leur rôle est d'inhiber les cellules avoisinantes faiblement stimulées afin d'améliorer la transmission du signal des cellules centrales fortement stimulées. Ce procédé est dénommé « inhibition latérale » et a pour effet d'améliorer le contraste et l'acuité de la perception visuelle.

Les cellules amacrines (littéralement sans axones) relient les cellules bipolaires et ganglionnaires. Elles sont de types diverses et utilisent une large variété de neurotransmetteurs. Le rôle de ces cellules est mal défini. Elles pourraient jouer un rôle dans l'interaction centre/périphérie au niveau des champs récepteurs des cellules ganglionnaires. Chez le chat, elles seraient également impliquées dans les différences de réponses entre les deux grands types de cellules ganglionnaires (X et Y).

1.1.1.4 Cellules ganglionnaires

Anatomiquement, les cellules ganglionnaires du chat peuvent être de type alpha (5%), beta (55%) ou gamma (60%). Fonctionnellement, elles sont à l'origine des signaux Y, X et W respectivement. Cette dernière classification est fondée sur la réponse linéaire ou non linéaire des cellules ainsi que sur son caractère soutenu ou transitoire: si la réponse est soutenue et provient de la sommation simple des inputs dendritiques excitateurs et inhibiteurs, la cellule est classée de type X, si la réponse est transitoire et s'obtient de manière plus complexe, elle est classée de type Y. si la réponse est faible (le qualificatif utilisé dans la littérature est « sluggish », ce qui signifie paresseux ou léthargique) et linéaire, elle est classée de type W. Contrairement aux cellules X et Y, le rôle des cellules W dans la vision est mal défini (voir Payne, 2002, pour une revue de la littérature).

Les cellules Y ont de grands champs récepteurs (trois fois plus grands que les cellules X voisines) et répondent à de basses fréquences spatiales (inférieures à 0.5 Hz selon Lehmkuhle et al., 1980). Pour ces basses fréquences, elles présentent une sensibilité accrue au contraste. Elles répondent à des changements rapides d'illumination ou à des stimuli très brefs, même si, étant donné le faible nombre de cellules, la position des stimuli n'est déterminée que grossièrement. Ces cellules sont donc impliquées dans la détection des stimuli en mouvement.

Les cellules X ont des champs récepteurs plus petits. A faible contraste, elles sont sensibles à des fréquences spatiales moyennes, à fort contraste, à des fréquences spatiales élevées. Du fait de leur densité rétinienne élevée, ces cellules peuvent repérer la position de petits stimuli animés de mouvements lents.

Les champs récepteurs des cellules X et Y sont circulaires et fonctionnent sur une interaction entre le centre du champ récepteur et sa périphérie (Figure 1.2). Le centre peut être ON, s'il répond à la présence d'un stimulus, ou OFF, s'il répond à la cessation d'un stimulus. La réponse de la périphérie est obligatoirement opposée à celles du centre : elle est OFF si le centre est ON, ON si le centre est OFF. Dans tous les cas, la stimulation de la périphérie inhibe les réponses provenant du centre du champ récepteur. Ainsi, une cellule de centre ON est très active si un stimulus est présent au centre et non à la périphérie, peu active

1 Introduction générale

si le stimulus est présent en périphérie et moyennement active si le stimulus est présent partout. Ce processus d'opposition centre/périphérie permet donc de distinguer des différences de contraste.

Les cellules W ont des champs récepteurs diverses aux propriétés variées. Comme les cellules Y, elles ont de grands champs récepteurs et 60% d'entre elles sont de type centre ON ou centre OFF (comme les cellules X et Y). Les 40% restants sont constitués de cellules de centre ON-OFF excitées par le contraste (répondant de manière phasique à la fois à la présence et à l'absence de lumière au centre de leur champs récepteur), de cellules sensibles à la direction du stimulus et de cellules inhibées par le contraste (l'activité de ces cellules diminue lorsque le centre de leur champs récepteur est éclairé ou dans l'obscurité). Le ou les rôles fonctionnelles des cellules W n'ont pas encore été clairement identifiés. Il a cependant été suggéré qu'elles interviendraient dans la détection de la luminosité, des mouvements rapides dans la périphérie de la rétine ou dans le contrôle des mouvements oculaires (Stone & Fukuda, 1974). Il est à noter que le peu de cellules sensibles à la couleur chez le chat (environ 1% des cellules ganglionnaires) sont des cellules W. La totalité de ces cellules sont de type centre bleu ON et périphérie jaune OFF, i.e. elles sont activées lorsque le centre du champs récepteur est éclairé en bleu et inhibées quand la périphérie est éclairée en jaune (Daw &

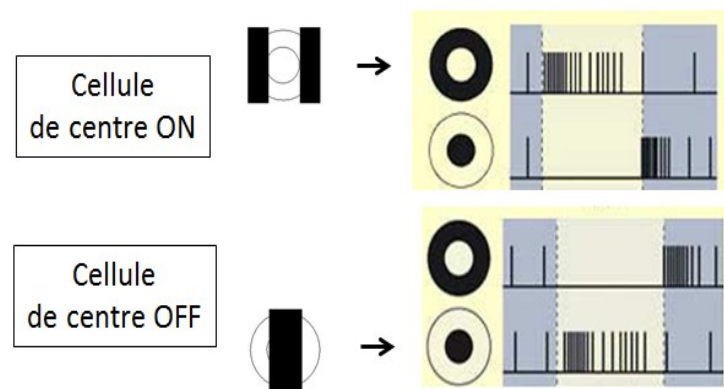


Figure 1.2: Réponse des cellules ganglionnaires au contraste. Les parties blanches des champs récepteurs sont éclairées, les parties noires sont non éclairées. La partie gauche de la figure montre la superposition d'un contraste sur une cellule de centre ON et de centre OFF. La partie centrale montre des modèles d'éclairage théoriques. La partie droite montre la réponse des cellules pour chaque modèle d'éclairage (adapté du site "LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX!" 2016).

Pearlman, 1970; Cleland & Levick, 1974; Cleland et al., 1976; Wilson et al., 1976; Buzás et al., 2013).

1.1.2 De la rétine au cortex

Les axones des différentes classes de cellules ganglionnaires se rejoignent au disque optique (ou tache aveugle); région circulaire dénuée de photorécepteurs, pour former le nerf optique. Chez le chat, comme chez tous les mammifères ayant une vision frontale, les fibres correspondant à la partie nasale du champ visuel décussent au niveau du chiasma optique pour rejoindre le cortex controlatéral, alors que les fibres issues de la partie temporale de la rétine se projettent ipsilatéralement. Ainsi, chaque hémisphère dispose d'informations visuelles provenant des deux yeux. Les fibres composant le nerf optique projettent majoritairement sur deux structures : le colliculus supérieur (10% des fibres, cette structure est impliquée dans les mouvements des yeux et de la tête) et le CGLd (90% des fibres) (Goldstein & Brockmole, 2016). Le CGLd est situé sur le tractus optique entre la rétine et les aires visuelles primaires (Figure 1.3).

Le CGLd est organisé en couches (Figure 1.4), celui du chat en comportant six (Payne, 2002.). Les trois premières couches (A, A1 et CM) contiennent des neurones de grande taille et sont désignées sous le nom de « magnocellulaires ». Les trois dernières couches (C1, C2 et C3, C3 ne recevant pas d'afférences de la rétine) contiennent des neurones de petite taille. On y réfère sous le nom de couches C « parvocellulaires ». Arrivant par la partie ventrale du CGLd, les fibres du nerf optique se répartissent entre ces différentes couches : les fibres X se répartissent dans les couches A et A1 superficielles, les fibres Y ciblent les couches magnocellulaires profondes et les fibres W ciblent la couche C. Classiquement, une fibre W ou X n'innerve qu'une seule couche, alors qu'une fibre Y peut envoyer des collatérales dans plusieurs couches. Par ailleurs, les six couches du CGLd reçoivent alternativement des afférences de la partie nasale de la rétine controlatéral et de la partie temporale de la rétine ipsilatéral, en commençant par l'œil controlatéral avec la couche la plus superficielle.

Le LGNd est aussi organisé de façon rétinotopique, i.e. que les cellules adjacentes possèdent des champs récepteurs voisins et que toutes les cellules dans une colonne verticale

1 Introduction générale

(traversant donc toutes les couches) voient la même portion du champ visuel. Ces champs récepteurs, hérités des cellules ganglionnaires, ont des organisations très similaires à ceux décrits au niveau de la rétine : circulaires et de type centre OFF ou centre ON pour les cellules de type X et Y; circulaires, sans organisation concentrique mais avec une opposition chromatique bleu/jaune les cellules de type W.

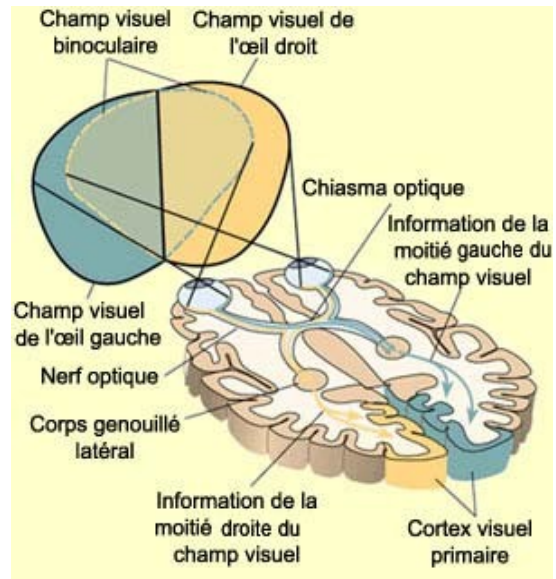


Figure 1.3: *Organisation de la voie visuelle primaire chez le primate* (adapté du site (“LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX!,” 2016b).

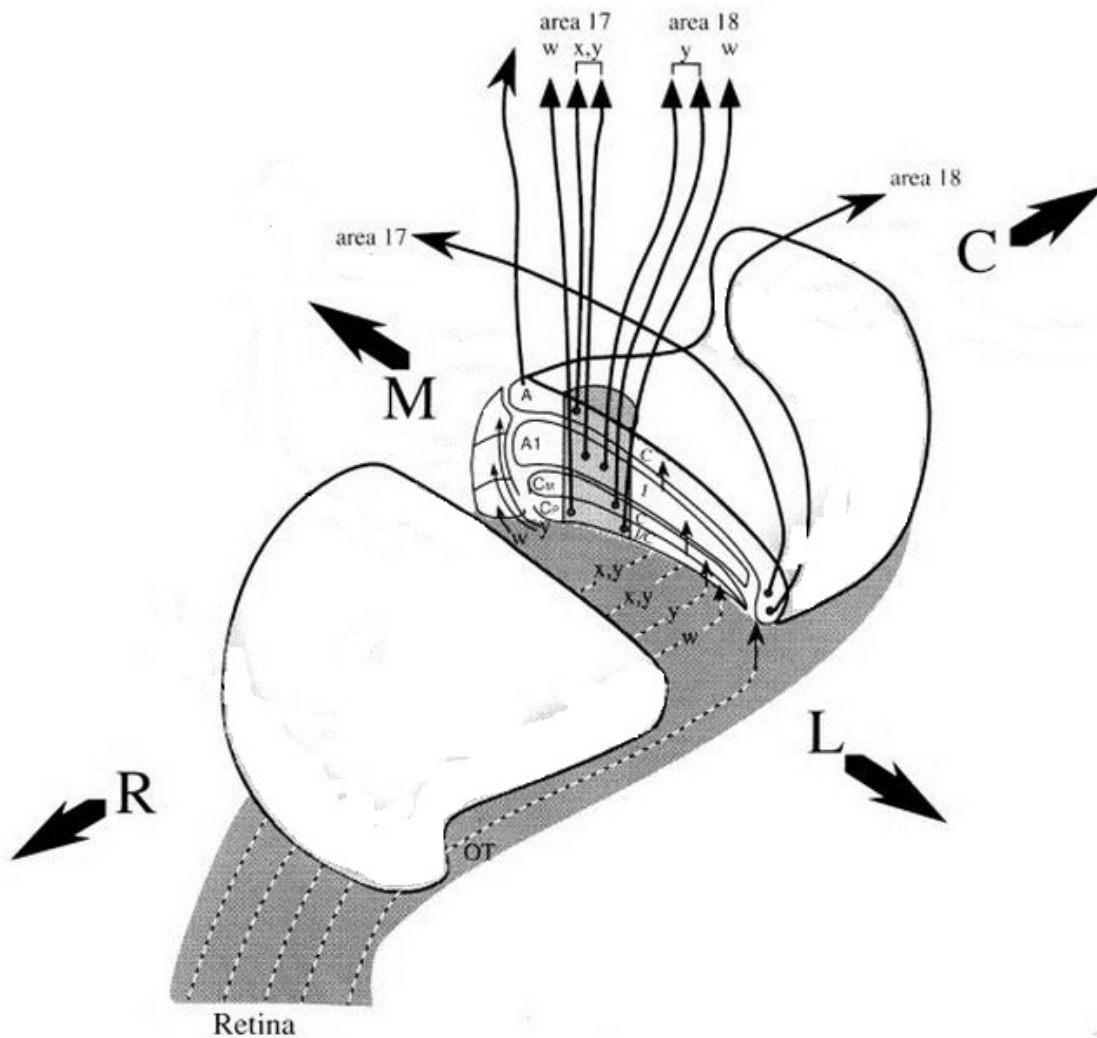


Figure 1.4: Organisation du CGLd gauche du chat. Sont représentées l'arrivée ventrale des fibres X, Y et W (lignes pointillées), leur répartition dans les différentes couches (petites flèches noires) et leur émergence dorsale (grandes flèches noires). C : caudal ; L : latéral ; M : médian ; OT : tractus optique ; R : rostral (Payne, 2002).

Les fibres efférentes thalamocorticales émergent en parallèle par la partie dorsale du CGLd pour connecter des aires d'environ 1 mm² dans les aires 17 et 18 (cortex visuel primaire), formant dans ces aires des cartes rétinotopiques équivalentes. Dans l'aire 17, les fibres X et Y contactent les cellules pyramidales des couches IV, VI, ainsi que la partie inférieure de la couche III du cortex, tandis que les fibres W contactent la couche I et des structures appelées « taches » au niveau de la couche III (ces structures sont décrites dans la partie suivante) (Humphrey et al., 1985; Boyd & Matsubara, 1996; Kawano, 1998). Dans l'aire 18, les projections des fibres Y sont équivalentes à celles existantes dans l'aire 17

1 Introduction générale

(Humphrey et al., 1985) et les fibres W contactent, en plus des couches I et III, la couche IV (Kawano, 1998). Cependant, l'aire 18 ne reçoit pas de fibres X, ce qui constitue une des différences majeures entre les aires 17 et 18 en terme de connectivité. Par ailleurs, il a été montré que les fibres Y projettent majoritairement soit sur l'aire 17, soit sur l'aire 18 (une minorité de fibres bifurquant dans la matière blanche pour innerver à la fois les aires 17 et 18). L'aire 18 reçoit donc des afférences directes du LGNd, raison pour laquelle elle est considérée comme une aire visuelle primaire chez le chat (Humphrey et al., 1985).

Les cellules pyramidales établissent ensuite des connexions avec l'ensemble des autres couches du cortex. De manière générale dans le néocortex, les cellules de la couche supérieure (couches II/III) communiquent avec la couche IV d'autres aires corticales, celles de la couche V avec des régions sous corticales (thalamus, colliculus supérieur, pont). En réalité, les connexions intra-corticales sont multiples, un schéma simplifié des projections trouvées chez le chat est présenté Figure 1.5.

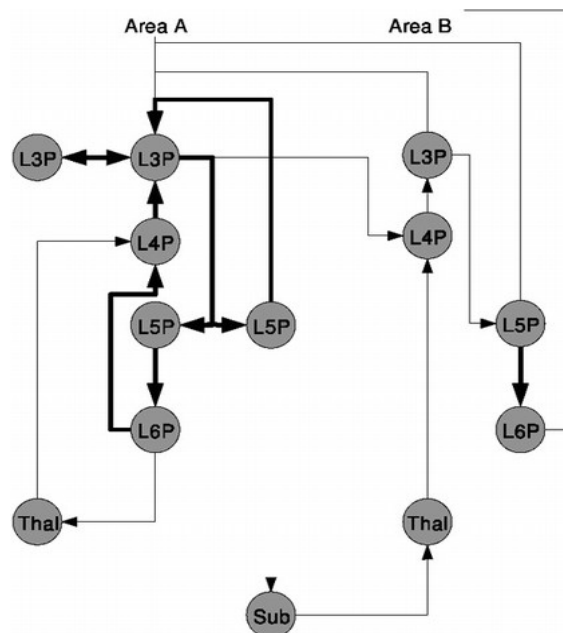


Figure 1.5: Projections excitatrices prédominantes entre les cellules pyramidales (P) de deux aires A et B dans le néocortex. Par exemple L3P désigne la portion de la cellule pyramidale incluse dans la couche 3 du cortex. Les flèches grasses indiquent les connexions trouvées par Gilbert et Wiesel en 1983, les flèches fines indiquent des ajouts ultérieurs concernant les connexions entre aires et avec les structures sous-corticales. Sub : structures sous-corticales ; Tha : thalamus (Douglas & Martin, 2004).

Ces interactions multiples entre cellules voisines ou appartenant à différentes aires conduisent, dans le cortex visuel, à l'émergence d'une organisation corticale des propriétés neuronales, notamment en ce qui concerne la réponse aux stimuli orientés.

1.1.3 Les aires visuelles primaires ou striées

Le cortex visuel primaire du chat contient classiquement l'aire 17 et l'aire 18 (Payne & Peters, 2002). D'un point de vue historique, les premiers résultats marquants concernant les propriétés des neurones du cortex visuel ont été obtenus dans l'aire 17 du chat par Hubel & Wiesel (1962). Ces résultats ont fondé la compréhension que nous avons de l'intégration hiérarchique de l'information visuelle et ont, jusqu'à aujourd'hui, peu été remis en question. Leur contribution peut se résumer en ces termes : les champs récepteur du CGLd sont de forme circulaire et comportent, pour la plupart, un centre et une périphérie qui peut être ON (activée par l'apparition du stimulus) ou OFF (activée par la disparition du stimulus). Dans l'aire 17, les champs récepteurs sont de même type, mais de forme allongée, de sorte qu'ils répondent à un stimulus orienté. Hubel et Wiesel ont émis l'hypothèse que l'information visuelle provenant de plusieurs cellules géniculées de centre ON (ou OFF) voisines et alignée était intégrée par une cellule corticale dite « simple », donnant lieu à une réponse pour un stimulus de type barre orientée (Figure 1.6). Les réponses de ces cellules simples seraient alors intégrées par des cellules complexes dont le champ récepteur n'est plus asymétrique, ni de type ON/OFF, mais présentant des réponses ON/OFF en toutes parts, ce qui leur confère tout de même une sélectivité globale à l'orientation (Finn & Ferster, 2007).

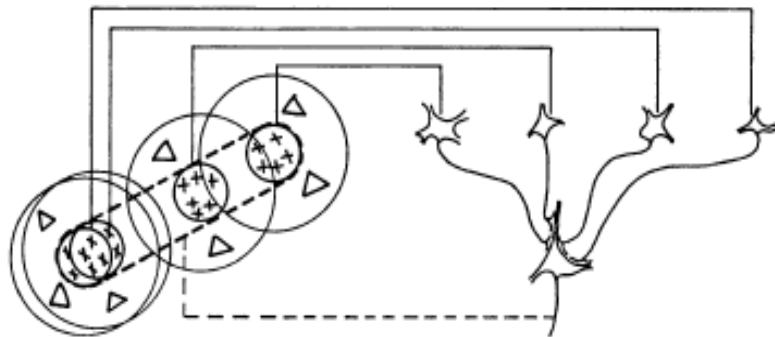


Figure 1.6: Modèle de champ récepteur d'une cellule simple (à droite) présenté par Hubel & Wiesel (1959). Les trois cercles à gauche représentent les champs récepteurs de trois cellules ganglionnaires alignées de centre ON (marqué +). Les barres représentent les connexions entre ces cellules et les dendrites de la cellule simple. Les pointillés entourent le nouveau centre ON allongé de la cellule simple.

1 Introduction générale

Hubel et Wiesel ont aussi observé que les neurones répondant aux orientations étaient organisés de façon spécifique. En introduisant une électrode à travers le cortex perpendiculairement à la surface (Figure 1.7, à gauche), ils ont rencontré des neurones aux propriétés similaires, c'est à dire répondant à des orientations similaires, de même champs récepteur et à des stimuli provenant du même œil. Ils ont alors introduit la notion de colonne d'orientation. Si l'angle de pénétration était au contraire tangentiel (Figure 1.7, à droite), les neurones changeaient de propriété de façon prévisible : l'orientation variait de 180° sur 1 mm de cortex de manière plus ou moins continue. Ils en ont déduit alors que, de la sorte, l'électrode avait traversé plusieurs colonnes d'orientation. Il faut toutefois noter que la variation continue des orientations sur un même plan du cortex peu être rompue ponctuellement ou sur une ligne dite de « fracture ». Lorsque l'électrode traverse ces deux types de discontinuité, l'orientation peut varier abruptement d'un angle de plus de 45° (Blasdel & Salama, 1986; Blasdel, 1992). Il est alors légitime et ce demander si les neurones jouxtant ces zones de discontinuité ont un comportement différent des autres neurones lors d'un apprentissage, en raison de la plus grande diversité de réponse à l'orientation des neurones auxquels ils sont connectés (cette question sera adressée dans le chapitre deux).

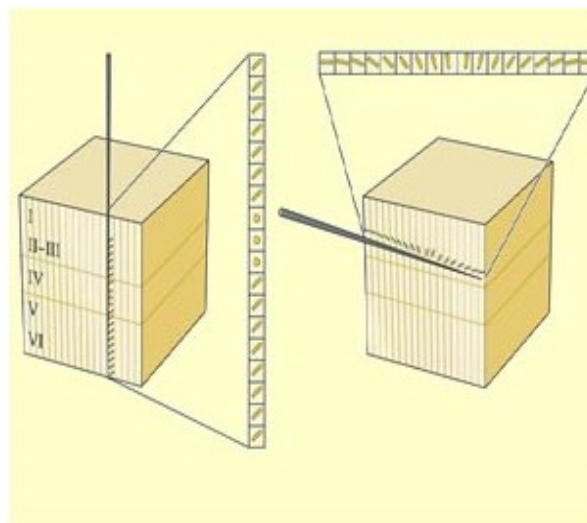


Figure 1.7: *Pénétrations d'électrodes perpendiculairement (gauche) ou parallèlement à la surface corticale. Les orientations suscitant le plus de réponse à chaque progression de l'électrode sont indiquées dans les barres verticales et horizontales (Bear et al., 2007)*

1 Introduction générale

En effectuant des coupes histologiques perpendiculaires à la surface du cortex au niveau de la couche IV (préalablement marquée avec un acide aminé radioactif injecté dans un œil), ils ont pu également mettre en évidence des colonnes de dominance oculaire (Figure 1.8). En coupe, ces colonnes se présentent sous la forme de bandes espacées de 0.5 mm répondant alternativement à l'œil droit et à l'œil gauche.



Figure 1.8: *Autoradiographie d'une coupe transversale de cortex visuel primaire. Les bandes claires sont les bandes correspondent aux emplacements marqués suite à l'injection d'un acide aminé radioactif dans l'un des deux globes oculaires d'un singe (Hubel et al., 1977).*

Une troisième organisation (Figure 1.9) a été par la suite découverte par d'autres chercheurs à la fin des années 70 chez le primate : en utilisant un marquage de la cytochrome oxydase (enzyme mitochondriale intervenant dans le métabolisme cellulaire), ils notèrent la présence de taches régulièrement espacées dans les couches II et III du cortex visuel primaire et centrée sur des colonnes de dominance oculaire. Les cellules contenues dans ces taches répondaient aux couleurs mais pas à l'orientation. Ces structures ont par la suite été retrouvées chez le chat dans les aires 17 et 18 (Murphy et al., 1995; Boyd & Matsubara, 1996).

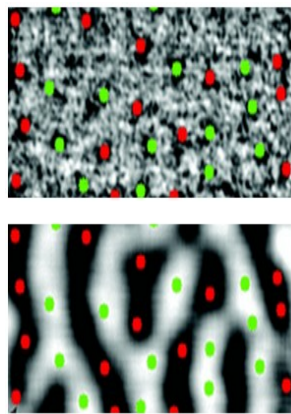


Figure 1.9: *Alignement des taches dans le cortex visuel primaire du macaque (haut) avec les colonnes de dominance oculaire (bas). La position des taches est marquée en rouge pour l'œil gauche et en vert pour l'œil droit (Lu & Roe, 2007).*

1 Introduction générale

Finalement, en combinant ces trois types d'organisation, il a été possible de construire un modèle d'unité corticale suffisante à l'analyse de l'image provenant d'un point de l'espace visuel (Figure 1.10). Cette unité contient deux alternances de colonnes de dominance oculaire dans la couche IV, deux séries de colonnes d'orientations allant de 0° à 180° , seize taches sensibles à la couleur mais pas à l'orientation (les inter-taches étant quant à elles sensibles aux orientations mais pas à la couleur). A l'intérieur de cet unité, environ quatre modules élémentaires ou hypercolonnes, comprenant une représentation entière des orientations et de la binocularité ainsi que quelques taches, peuvent être définis (Figure 1.10, coupe au-dessus du cortex) (Bartfeld & Grinvald, 1992).

De manière générale, il est courant de constater que les neurones aux propriétés similaires sont regroupés au niveau du cortex. Ainsi, il existe dans le cortex visuel ce que l'on appelle des « cartes fonctionnelles » pour la dominance oculaire et l'orientation comme on vient de le voir, mais aussi pour la direction, la position (rétinotopie) et la fréquence spatiale du stimulus (Tusa et al., 1978, 1979; Swindale et al., 2003; Ribot et al., 2013).

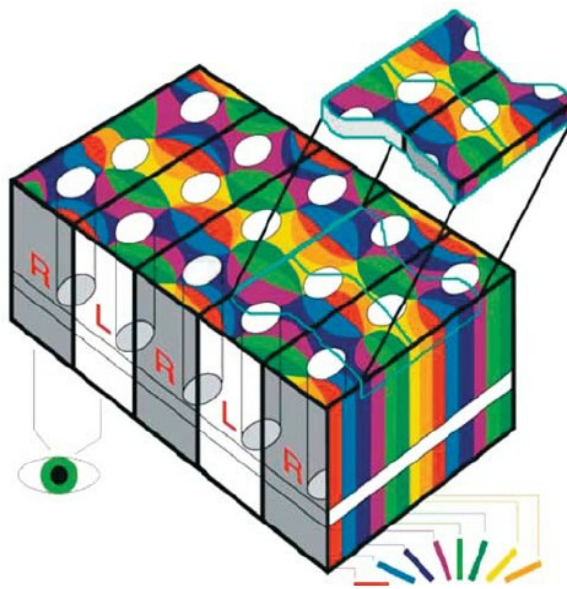


Figure 1.10: Organisation d'une unité corticale. Les traits noirs épais indiquent les colonnes de dominance oculaire pour l'œil droit (R) et gauche (L), les taches sont figurées par des cercles blancs, les bâtonnets colorés au bas de l'image indiquent l'orientation globale à laquelle répond chaque colonne d'orientation. Au dessus du cortex, une coupe représentant une hypercolonne a été isolée. Cette coupe contient la gamme complète des neurones codant pour les orientations, la profondeur (œil droit et gauche) et la couleur d'une petite partie du champs visuel (Vanzetta & Grinvald, 2008).

Après le cortex visuel primaire, les projections se séparent en deux grandes voies faisant intervenir des aires du cortex extrastrié : la voie dorsale et la voie ventrale.

1.1.4 Projections vers les aires visuelles extrastriées

Les voies ventrales et dorsales, activées via le cortex visuel primaire (surtout A17 et A18 chez le chat), sont classiquement désignées respectivement comme les voies du « quoi? » et du « où?/comment? ». La première relaie des afférences provenant de fibres non-Y (probablement principalement des fibres X) et est impliquée dans la reconnaissance des formes. Elle fait principalement intervenir l'aire 17 et l'aire 21a. La deuxième relaie majoritairement des inputs des fibres Y et est impliquée dans la perception du mouvement (Burke et al., 1998). Elle comprend l'aire 18, l'aire postéro-médiane du sulcus suprasylvien latéral (PMLS) et l'aire visuelle antérieure du sulcus ectosylvien (AEV) (Burke et al., 1998, Figure 1.11).

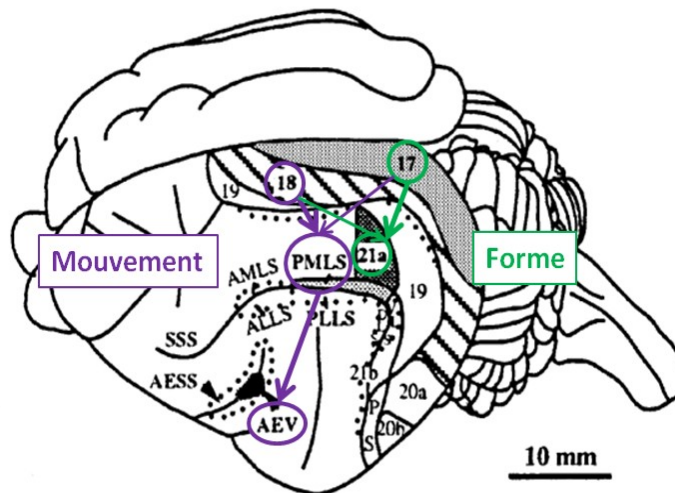


Figure 1.11: *Vue latérale gauche d'un cerveau de chat. Les principales aires intervenant dans la perception des mouvements sont entourées en violet, celles concernant la perception des formes en vert (Burke et al., 1998).*

Il faut cependant considérer que la Figure 1.11 ne représente qu'une petite partie des connexions existantes entre les aires corticales visuelles. En effet, le système visuel inclut un grand nombre d'aires connectées de façon ascendante (connexions vers des aires hiérarchiquement plus hautes), descendante (connexions vers des aires hiérarchiquement plus basses) ou latérales (entre aires de même niveau hiérarchique). Une étude menée par Scannel

1 Introduction générale

et al. (1995) répertoriant les connexions neuroanatomiques figurant dans la littérature scientifique a aboutis à un ensemble de 224 connexions (dont 168 sont réciproques) entre 22 aires du cortex visuel (Figure 1.12). Plusieurs études se sont penchées sur le rôle des connexions ascendantes et descendantes entre ces aires cérébrale en désactivant (par refroidissement) tout ou partie de ces aires. Ainsi, il a été montré que la désactivation de l'aire 17 conduit à une diminution des réponses visuelles dans l'aire 18, en particulier pour des stimuli bougeant lentement, mais n'affecte pas la sélectivité à l'orientation (Sherk, 1978). L'inactivation des aires 17 et 18 produit également une forte diminution de la réponse des neurones de l'aire 21b, là encore sans affecter la sélectivité à l'orientation des neurones de cet aire (Michalski et al., 1993). Ceci suggère que les connexions ascendantes sont importante pour la détermination de la sélectivité à l'orientation dans les aires visuelles supérieures. En ce qui concerne les connexions descendante, il a été montré que la désactivation de l'aire suprasylvienne moyenne antérieure (AMLS et ALLS sur la Figure 1.12) altère la perception du mouvement, celle de l'aire 21a la perception des objets et des formes, et celle de l'aire suprasylvienne moyenne postérieure (PLLS et PMLS sur la figure 1.12) la perception du mouvement, la discrimination spatiale et l'attention visuelle. En revanche, l'aire 7 ne semble pas impliquée dans les taches énoncées (Chalupa & Werner, 2004).

Nous pouvons observer, Figure 1.12, que les aires 17 et 18 présentent des connections très semblable avec le reste du cortex visuel. Il est cependant possible que les afférences spécifiques à l'aire 18 (aires 7 et suprasylvienne ventro-laterale notée VLS) ainsi que les afférences provenant des fibres Y (vues précédemment), conduisent à des comportements différents dans ces deux aires suite à un apprentissage. Cette question sera adressée dans le chapitre trois.

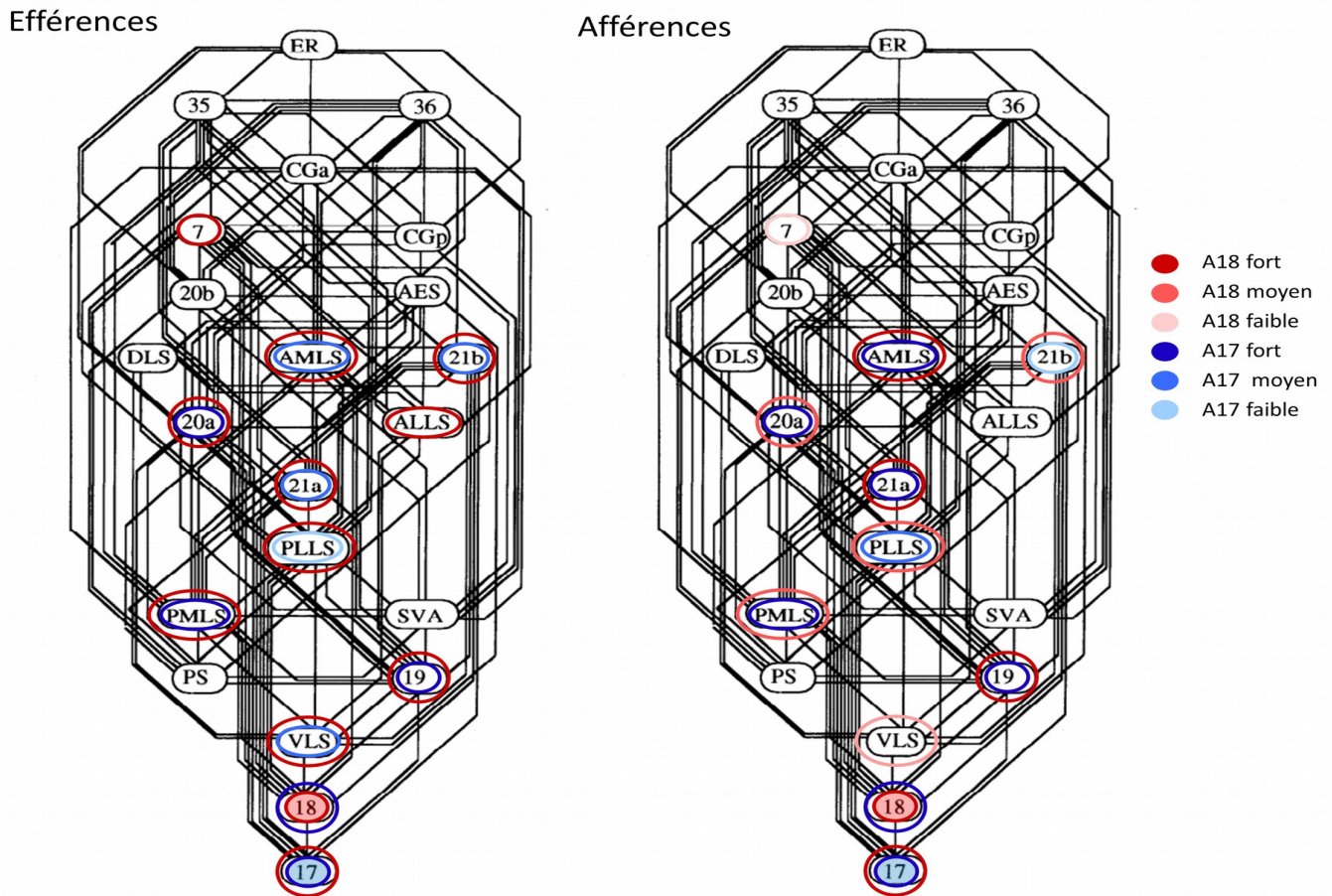


Figure 1.12: *Connexions hiérarchiques dans le cortex visuel du chat. A gauche: connexions ascendantes entre les aires 17 (en bleu), 18 (en rouge) et 20 autres aires du cortex visuel. A droite: connexions descendante vers les aires 17 et 18. Les connexions fortes, moyennes et faibles sont indiquées par une gradation du code de couleur. Adapté de la table 1 et de la figure 2 de Scannell et al. (1995).*

1.2 Plasticité des réseaux neuronaux adultes

1.2.1 Induction expérimentale de la plasticité synaptique

Lors de la transmission synaptique dans une synapse chimique, l'arrivée d'un potentiel d'action (PA) dans le bouton présynaptique déclenche, par l'intermédiaire d'une entrée de calcium dans la cellule, l'exocytose de vésicules contenant des neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs vont se fixer à des récepteurs spécifiques sur le bouton post-synaptique, induisant une hyperpolarisation ou une dépolarisation (selon le type de récepteur) de la

1 Introduction générale

membrane du neurone post-synaptique. Si la somme des dépolarisations et hyperpolarisations en provenance de l'ensemble des boutons synaptiques génère une dépolarisation assez importante au niveau du corps cellulaire du neurone, un nouveau PA sera produit. L'efficacité (ou force, ou poids) d'une synapse est donc évaluée en fonction de l'ampleur de la dépolarisation (ou de l'hyperpolarisation) qu'elle produit, car cela augmente (ou diminue) les chances de génération d'un PA au niveau du cône d'émergence de l'axone. Elle est déterminée par deux principaux facteurs : le nombre de vésicules de neurotransmetteurs exocytés, et le nombre de récepteurs post-synaptiques (le tout dépendant des concentrations pré- et post-synaptiques de calcium intracellulaire). La variation de ces paramètres suit des décours temporels différents : les changements de la libération de neurotransmetteurs donne lieu à une modulation de l'activité synaptique durant quelques minutes ou moins, le changement du nombre de récepteurs post-synaptique s'obtient après une à deux heures. A plus long terme (jours, mois) les synapses peuvent grossir et augmenter en nombre ou à l'inverse, régresser (Purves, 2005, p 582-583; Vitureira & Goda, 2013). Les formes de plasticité menant à une augmentation durable (quelques heures ou plus) de l'efficacité synaptique sont collectivement appelées potentialisation à long terme (PLT), celles menant à une diminution de l'efficacité synaptique étant appelées dépression à long terme (DLT) (Figure 1.13). Cependant les mécanismes moléculaires précis de la PLT et de la DLT peuvent différer selon les espèces, les aires cérébrales et même le type cellulaire (Malenka & Bear, 2004; Purves, 2005, chapitre 24; Larsen & Sjöström, 2015). La connaissance de ces différents types de plasticité dérive de nombreuses expériences de stimulations électriques réalisées in vivo ou sur des coupes de cerveau. L'induction d'une PLT ou d'une DLT nécessite l'application de protocoles précis de stimulations électriques. Par exemple la stimulation haute fréquence (10 à 100 Hz pendant 10 s) des fibres perforantes provenant du cortex anthorhinal d'un lapin anesthésié induit une PLT dans les cellules granulaires du gyrus denté d'environ 10 h (Bliss & Lomo, 1973). En revanche, la stimulation basse fréquence (1-3 Hz pendant 10-15 min) des collatérales de Schaffer d'une coupe d'hippocampe de rat induit une DLT dans une populations de neurones de l'aire CA1 (Dudek & Bear, 1992).

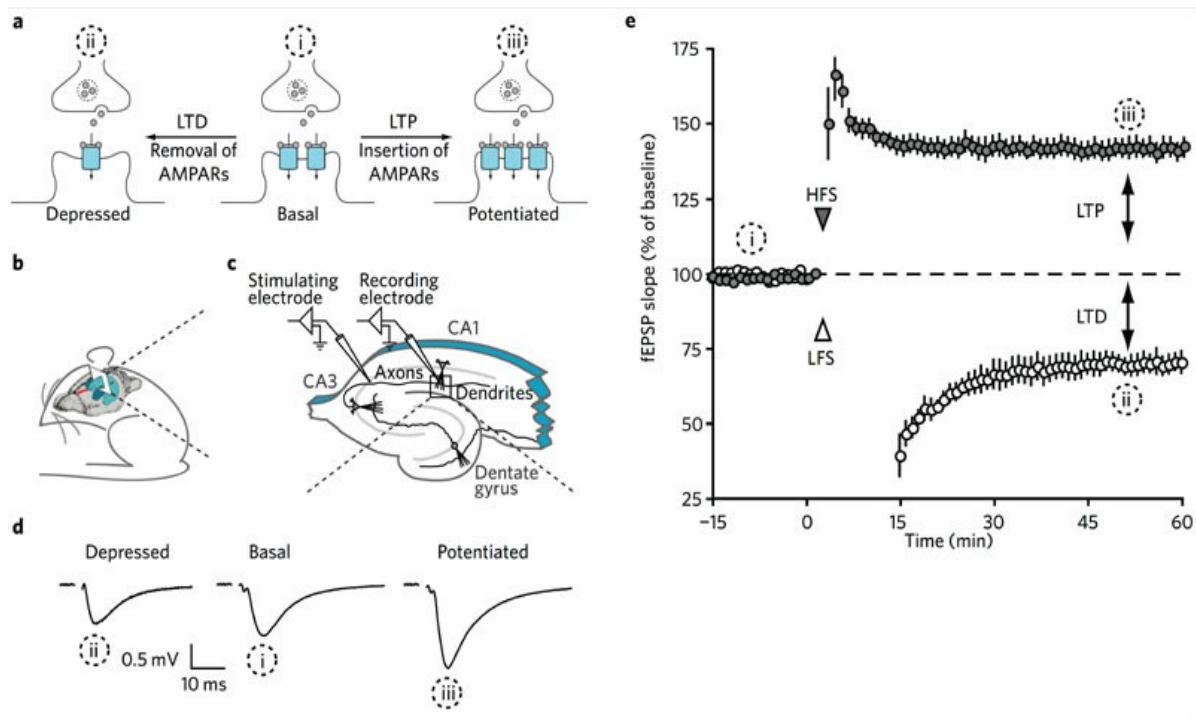


Figure 1.13: *Processus d'induction d'une PLT ou d'une DLT. (a) La PLT et la DLT induisent respectivement une augmentation et une diminution des récepteurs AMPA post-synaptiques. (b) L'animal est euthanasié puis le cerveau est extrait et coupé en tranches d'environ 500 µm d'épaisseur. (c) Tranche d'hippocampe utilisée pour l'enregistrement. Une électrode de stimulation est placée dans une région riche en axones pour stimuler des synapses, une électrode d'enregistrement est placée au niveau de synapses actives ou directement dans un neurone post-synaptique. (d) Potentiels post-synaptiques excitateurs (fEPSPs) mesurés par l'électrode d'enregistrement dans des conditions normales (basales) ou suite à l'induction d'une dépression ou d'une potentialisation. (e) fEPSPs lors de l'induction d'une PLT (cercles noirs) ou d'une DLT (cercles blancs). HFS : stimulation haute fréquence ; LFS : stimulation basse fréquence (Fleming & England, 2010).*

1.2.2 Relation entre plasticité synaptique et apprentissage

Il est peu probable que les protocoles de stimulations électriques utilisés pour induire une plasticité synaptique se reproduisent naturellement lors d'un apprentissage. C'est pourquoi le type de plasticité mise en jeu dans le fonctionnement normal du cerveau est encore étudié et débattu. Il existe cependant de nombreuses études montrant que la plasticité observée par stimulation électrique et celle induite par un apprentissage reposent sur des bases communes (voir Feldman, 2009, pour une revue). Il a en effet été récemment démontré chez le rat qu'un conditionnement à la peur (ici, un stimulus auditif est associé à un choc

électrique, ce qui déclenche, après apprentissage, une réaction de peur chez l'animal lorsque le stimulus auditif est perçu seul) peut être oublié après l'induction d'une DLT et réactivé par une stimulation produisant une PLT (Nabavi et al., 2014). Par ailleurs, de nombreuses expériences principalement menées chez le rat montrent qu'un grand nombre de molécules sont impliquées dans la plasticité du cortex visuel, notamment la plasticité de la réponse des neurones à la dominance oculaire (Tropea et al., 2009, leur Tableau 1). Parmi ces molécules ont été trouvés des récepteurs membranaires (AMPA, NMDA, GABAA- α 1), la protéine Arc, impliquée dans le trafic de ces récepteurs, des protéines calcium dépendantes (CamkII, calcineurine, tropC) détectant le calcium post-synaptique entrant par les canaux NMDA, des protéines kinase (PKA, PKC, ERK) impliquées dans des cascades de signalisation dépendantes de l'influx de calcium, le facteur de transcription CREB dont la transcription est activée par les protéines kinases, ainsi que des facteurs de croissance (BDNF, IGF1) (Tropea et al., 2009, leur Figure 2).

En ce qui concerne la plasticité de la réponse des neurones aux orientations, Tananaka et al. (2009) ont montré chez le chaton que l'infusion d'un antagoniste des récepteurs NMDA supprimait fortement la plasticité de la réponse aux orientations. Frenkel et al., (2006) ont également montré que l'augmentation des réponses dans le cortex visuel de la souris suite à l'apprentissage d'un stimulus orienté est liée aux récepteurs NMDA, leur blocage rendant impossible toute augmentation de réponse en relation avec le stimulus appris. Les récepteurs NMDA semblent donc particulièrement impliqués dans la détermination de la réponse des neurones à l'orientation.

1.2.3 Plasticité de la réponse aux orientations

Nous avons vu que les neurones du cortex visuel primaire sont sélectifs à l'orientation, i.e. qu'ils répondent à une orientation d'avantage qu'aux autres. Les préférences des neurones en terme d'orientation sont assez stables au cours du temps, que ce soit pendant le développement du cortex visuel ou à l'âge adulte (Chapman et al., 1996; Gödecke et al., 1997; Shtoyerman et al., 2000). Cependant, il est possible de modifier cette préférence en induisant artificiellement un changement drastique de l'environnement (dans lequel toutes les orientations habituellement coexistent) en présentant dans l'ensemble du champ visuel une

1 Introduction générale

série de barres parallèles de même orientation (qualifiée d'« adaptante »). Ce processus, appelé « adaptation », conduit à une modification de l'orientation à laquelle répondent les neurones du cortex visuel primaire (Dragoi et al., 2000; Crowder et al., 2006; Bachatene, Bharmauria, Rouat, et al., 2012; Maya-Vetencourt & Origlia, 2012; Jeyabalaratnam et al., 2013; Patterson et al., 2013). En enregistrant électrophysiologiquement l'activité de neurones individuels, il est possible d'observer, après la présentation d'une orientation adaptante à laquelle les neurones répondent originalement peu, deux types de comportements : soit les neurones répondent maximalement à une orientation plus proche de l'orientation adaptante - on parle alors de déplacement « attractif »; soit les neurones répondent à une orientation plus éloignée - dans ce cas on parle de déplacement « répulsif » (Figure 1.14). Il semblerait que la présentation de l'orientation adaptante pour une durée inférieure à 6 minutes conduise à des déplacements majoritairement répulsifs; au-delà, les déplacements seraient généralement attractifs (Dragoi et al., 2000; Ghisovan et al., 2009). Cela suggère que la modification de la sélectivité à l'orientation ne repose pas sur un unique mécanisme, mais sur différents types de plasticité intervenant à court ou à long terme. Dans cette thèse, l'amplitude des déplacements attractif et répulsif a été utilisée comme valeur quantitative de la plasticité des neurones concernant la propriété testée, e.i. la réponse à l'orientation.

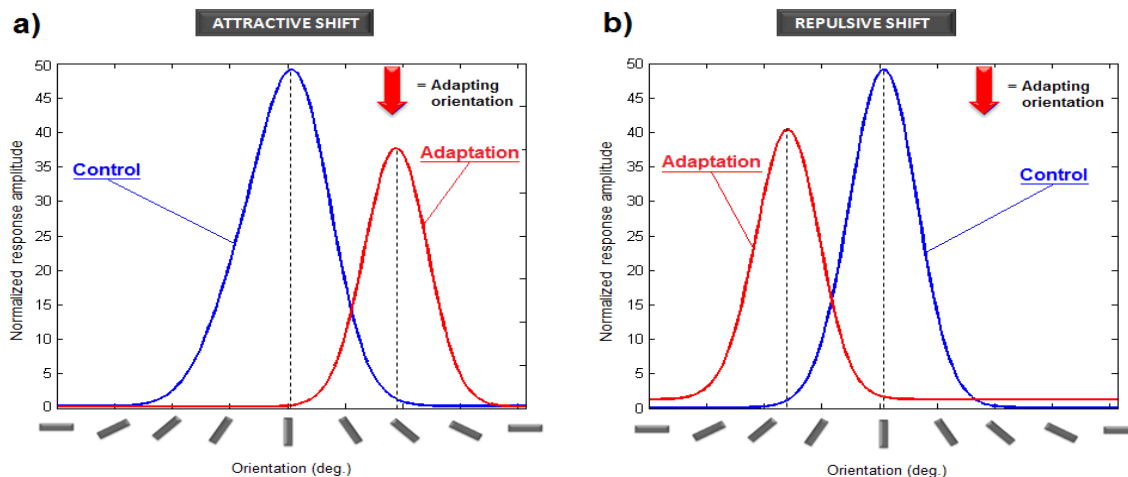


Figure 1.14: Réponse neuronale pour chaque orientation. La courbe bleue est obtenue avant adaptation, la courbes rouge après une adaptation avec une orientation de 135° (flèche rouge) (a) Déplacement attractif de l'orientation optimale. (b) Déplacement répulsif (Bachatene et al., 2012).

Il a également été constaté, en utilisant des enregistrements en imagerie optique intrinsèque (méthode utilisée pour nos propres enregistrements), que l'adaptation, même locale, réorganisait à grande échelle la sélectivité des neurones à l'orientation (Dragoi et al., 2000; Godde et al., 2002; Bachatene, Bharmauria, Cattan, Rouat, et al., 2015). Ces modifications s'étendaient sur 4 mm de surface corticale dans le cas de l'étude réalisée par Godde et al. (2002) (Figure 1.15). Les connexions locales entre neurones jouent donc probablement un rôle majeur dans les phénomènes de plasticité.

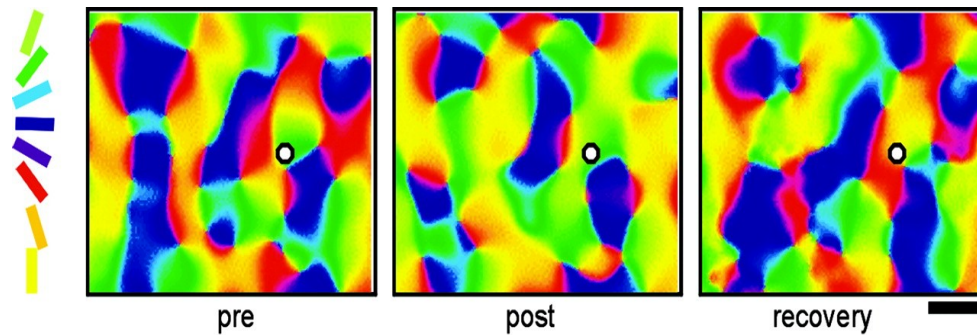


Figure 1.15: Ces cartes sont des enregistrements de l'activité de la surface corticale. Chaque couleur représente une orientation présentée visuellement et chaque zone de la carte est colorée en fonction de son orientation optimale. (gauche) Carte d'orientation contrôle. (centre) La même zone du cortex après une stimulation électrique localisée (point blanc). Notez que la carte subit une large réorganisation. (droite) Carte d'orientation après 4 h de repos. Notez que les orientations d'origine ne sont que partiellement récupérés. Echelle : 1 mm (Godde et al., 2002)

1.3 L'imagerie optique des signaux intrinsèques

La quasi-totalité des résultats présentés dans cette thèse sont issus de données d'imagerie optique. Cette technique d'enregistrement a été choisie car elle permet de visualiser l'activité de populations de neurones sur une surface corticale, ce qui est idéal pour étudier l'organisation et la plasticité des cartes d'orientation. Nous ne décrivons ici que les aspects généraux de la technique, les détails figurant dans les méthodes des chapitres deux et trois (voir également Zepeda et al., 2004, pour une revue sur la méthodologie et les applications de l'imagerie optique des signaux intrinsèques).

1.3.1 Principe de la technique

Le principe de l'imagerie optique est fondé sur le constat que l'activité neuronale engendre une augmentation du volume et du flux sanguin dans l'entourage étendu des neurones actifs (Dunn et al., 2005; Hillman et al., 2007). Les neurones actifs consommant de l'oxygène pour leur fonctionnement, on observe une déplétion transitoire en oxyhémoglobine (HbO_2) dont la localisation semble précisément correspondre avec l'emplacement des neurones actifs (Malonek & Grinvald, 1996; Vanzetta et al., 2005). Or, l'absorbance de l'hémoglobine (Hb) est différente de l'absorbance de l' HbO_2 sur certaines parties du spectre (Figure 1.16).

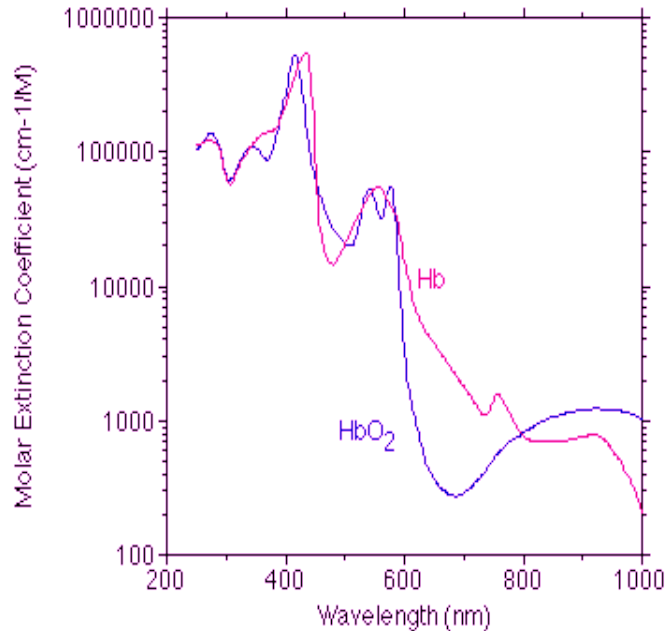


Figure 1.16: *Spectre d'absorption de l'hémoglobine oxygénée (HbO_2) et réduite (Hb) (Prahl, 1999)*

Par exemple, entre 600 et 800 nm, l'absorbance de l'Hb est nettement supérieure à celle de l' HbO_2 . Par conséquent, si l'on éclaire le cortex avec une lumière dont la longueur d'onde est de 630 nm par exemple, l'absorption de la lumière sera principalement corrélée avec la concentration d'Hb dans le sang. Les neurones actifs consommant transitoirement de l'oxygène, la concentration et donc l'absorbance de l'Hb augmentent avec l'activité neuronale, ce qui diminue également transitoirement la lumière réfléchie par le cortex. Ainsi, si l'on capte la lumière réfléchie à l'aide d'une caméra, on verra apparaître sur les images (après

1 Introduction générale

traitement du bruit) des taches sombres correspondant aux zones actives du cortex (Figure 1.17A). Les zones actives étant différentes pour chaque stimulus orienté présenté, on peut construire une carte d'orientation représentant l'orientation activant maximale chaque zone du cortex, telle que présentée Figure 1.17C.

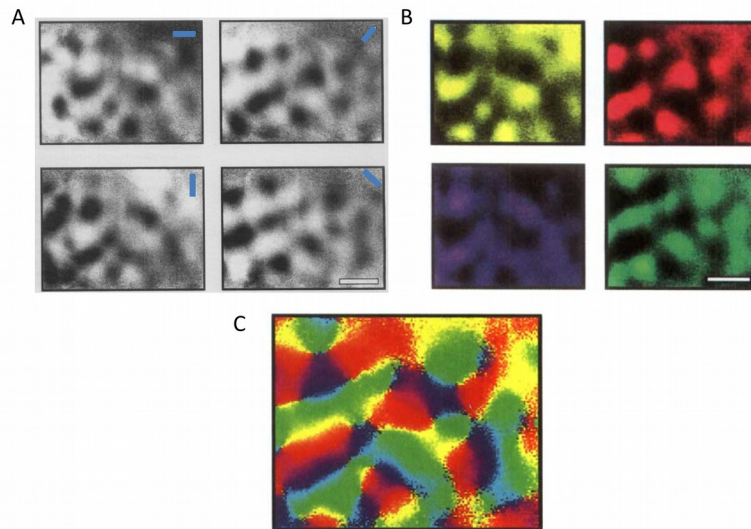


Figure 1.17: *Construction des cartes d'orientation. (A) Cartes obtenues chez le chat par imagerie optique pour chaque orientation indiquée dans le coin supérieur droit. Les taches noires correspondent aux zones d'activité neuronale (faible concentration en Hb) (B) Cartes obtenues pour les mêmes orientations sur un autre animal. Chaque carte a été colorée de façon à ce que les zones les plus actives soient les plus vives et les zones les moins actives les plus foncées. (C) Carte d'orientation obtenue par la superposition des cartes présentées en B. Echelle : 1mm. Adapté de Bonhoeffer et al. (1995).*

1.3.2 Montage expérimental

La zone du cortex correspondant aux aires visuelles primaires est éclairée par deux lasers émettant une lumière rouge de longueur d'onde 630 nm. Afin que la lumière puisse être absorbée par le cortex, l'os et la dure mère sont retirés au dessus de la zone d'intérêt. Le cortex ne reste toutefois pas exposé : une chambre (anneau de métal rond) est fixée sur l'os du crâne entourant l'ouverture par du ciment dentaire. Cette chambre est ensuite remplie avec de l'huile minérale et celée par un vitre en verre (Figure 1.18A).

Pendant les stimulations visuelles, la lumière réfléchiée par le cortex est captée par une caméra CCD focalisée 500 μm sous la surface corticale afin d'enregistrer l'activité de la

1 Introduction générale

couche III du cortex. Les images sont digitalisées par un boîtier spécialement conçu pour l'imagerie puis stockées dans un ordinateur pour traitement ultérieur (Figure 1.18B). Les spécifications techniques du montage sont décrites dans la méthodologie des chapitres deux et trois.

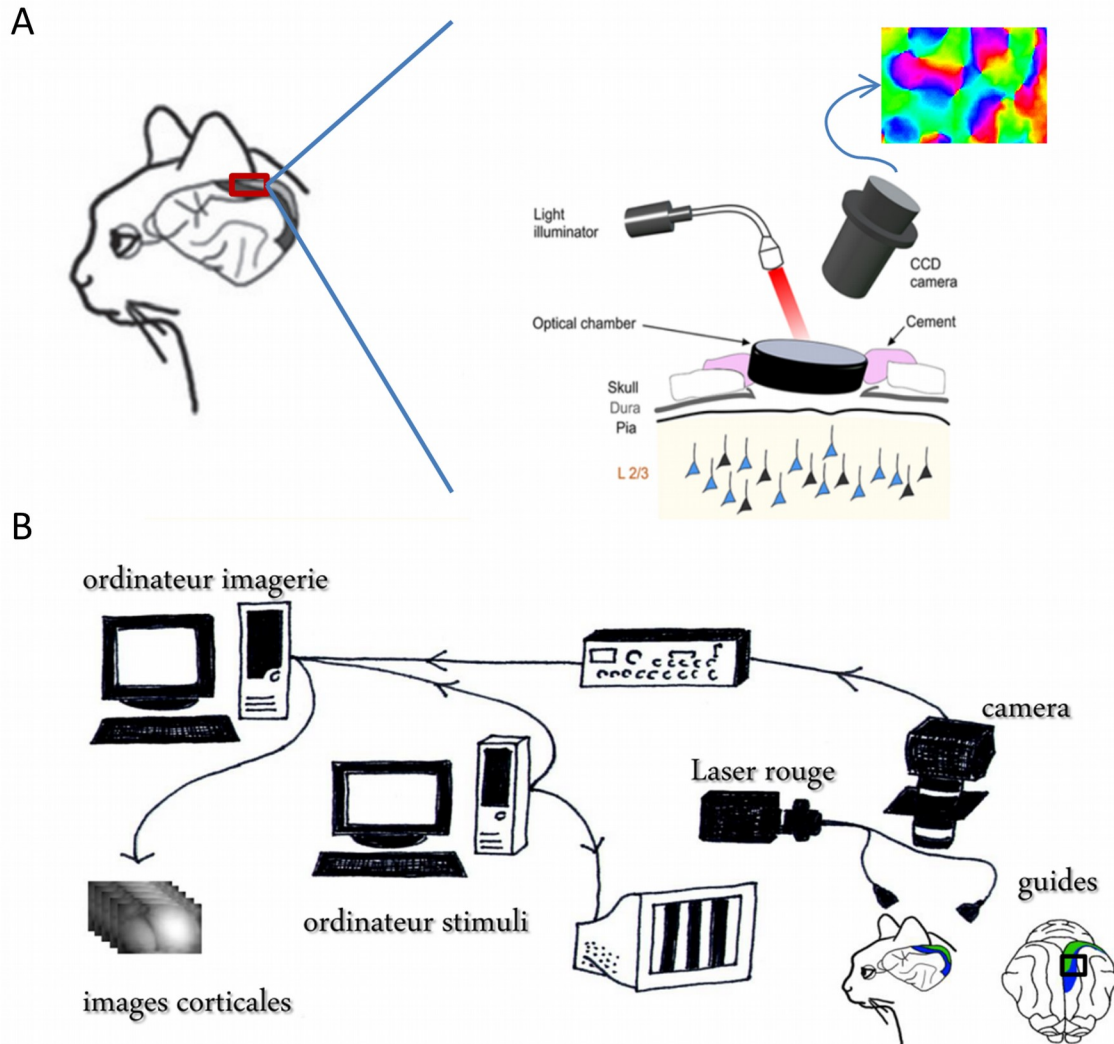


Figure 1.18: Montage expérimental pour l'imagerie optique. (A) Montage de la chambre au dessus du cortex visuel primaire. La chambre est posée sur l'os et fixée avec du ciment dentaire. A l'intérieur de la chambre, l'os la dure-mère sont enlevés. Adapté de Bachatene et al. (2015) (B) Montage général pour la génération des stimuli et l'acquisition des images. Pendant que l'animal regarde les stimuli présentés sur un écran, la zone du cortex exposée dans la chambre est éclairée par une lumière rouge (630 nm). La lumière réfléchie par le cortex est captée par un caméra CCD.

1.3.3 Structure des cartes d'orientation

Nous avons vu, dans la partie traitant des aires visuelles primaires (Figure 1.7), que la réponse des neurones à l'orientation variait de manière continue sur un plan tangentiel au cortex, avec cependant des discontinuités en certains points ou lignes de fractures. Ces caractéristiques s'observent également sur les cartes d'imagerie optique : les changements d'orientations se font de manière graduelle et semblent tourner autour d'un centre, point auquel les orientations se rencontrent (Figure 1.19). Pour cette raison, on dit que les cartes sont composées d'une succession de pinwheels (tourniquets), le centre de ces pinwheels correspondant aux points de discontinuité observés électrophysiologie. Les neurones ont donc des voisinages différents en termes de connectivité : certains, situés en périphérie des « pinwheels », ne sont connectés qu'avec des neurones répondant à des orientations proches; d'autres, situés au centre des « pinwheels », sont connectés avec des neurones répondant à des orientations optimales très différentes (Mariño *et al.*, 2005; Levy *et al.*, 2014). Dans le chapitre deux, nous chercherons à savoir si cette différence de voisinage a un impacte sur le changement de sélectivité à l'orientation des neurones après apprentissage.

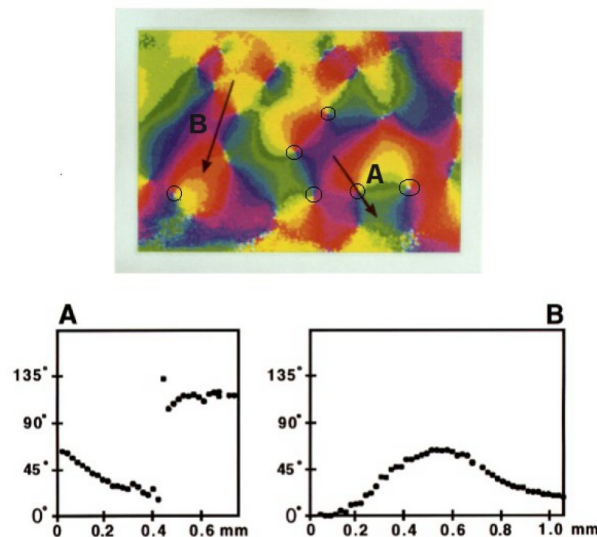


Figure 1.19: Orientations rencontrées sur les segments A et B de la carte d'orientation en haut de la figure. Le centre de certains pinwheels a été encerclé en noir. Ces centres sont des points de discontinuité dans l'évolution régulière des orientations. Ainsi, le chemin A, qui passe à travers le centre d'un pinwheel, montre un brusque changement d'orientation préférée de 90° vers $0,4$ mm, contrairement au chemin B qui montre une variations graduelle de l'orientation préférée tout au long de sa longueur (Bonhoeffer & Grinvald, 1993).

1.4 Modéliser le système visuel

La modélisation informatique de réseaux de neurones permet de passer d'un système de biologique complexe dont le fonctionnement est en parti inconnu à un système plus simple à appréhender dont les règles de fonctionnement sont connues (le modèle). L'intérêt de cette simplification est double. D'une part, elle permet de cerner les règles qui doivent obligatoirement figurer dans le modèle pour que celui-ci correspondent plus ou moins à ce qui est observé expérimentalement. La modélisation apporte donc des enseignements sur le fonctionnement du système complexe de départ (système biologique). D'autre part, elle permet de faire des prédictions sur le fonctionnement du système biologique pour des conditions qui n'ont pas été expérimentalement observées. Dans cette thèse, seul l'aspect « compréhension du système » a été exploité. En effet, nous avons tenté de comprendre quelles étaient les règles de connectivité entre les neurones nécessaires à la modifications des cartes d'orientation telle qu'observée expérimentalement (voir chapitre 4). Dans cette partie, nous allons décrire différentes façons de modéliser un neurone, de connecter plusieurs neurones, puis de les faire interagir entre eux. A chaque étape, nous indiqueront nos choix de modélisation.

1.4.1 Neurone biologique et neurone formel

Les réseaux neuronaux peuvent être modélisés à plus ou moins grande échelle (voir la première partie du livre écrit par Miikkulainen et al., 2006, pour une revue de la littérature). Certains modèles essaient de coller au plus près du fonctionnement du neurone biologique et tiennent compte des mouvements, à travers la membrane cellulaire, des ions responsables du potentiel d'action. Ces modèles sont dérivés du modèle d'Hodgkin & Huxley (1952) qui décrit la génération des potentiels d'action dans l'axone géant de calmar en fonction des conductances des ions sodium et potassium. Le modèle d'Hodgkin-Huxley est cependant trop complexe pour permettre une modélisation du fonctionnement d'un réseau de neurones sur ordinateur. Plusieurs simplifications prenant en compte moins d'ions ou uniquement l'évolution du potentiel membranaire ont donc été développés (Fitzhugh, 1961; Morris & Lecar, 1981; Hindmarsh & Rose, 1984; Izhikevich, 2003). De manière générale, ces modèles tiennent compte du potentiel de membrane et génèrent des potentiel d'action lorsque le

potentiel de membrane dépasse un certain seuil. Ils font partie de ce que l'on appelle les modèles de réseaux de neurones à décharge. La modélisation du potentiel membranaire demande néanmoins de grandes ressources en mémoire, ce qui limite de beaucoup (selon la complexité du modèle) la taille des réseaux. Or, la modélisation de cartes topographiques s'étendant sur la surface corticale, comme les cartes d'orientation, nécessite la modélisation de millions de neurones établissant chacun des centaines de connexions (Wandell, 1995). Aussi, la plupart des modèles de cartes topographiques sacrifient-ils le neurone d'inspiration biologique au neurone formel, d'inspiration mathématique. Le neurone formel n'a pas de variables internes comme le potentiel de membrane ou la conductance de certains ions. C'est une unité abstraite qui produit une sortie (équivalente à une fréquence de décharge) à partir d'entrées (les fréquences de décharge des neurones pré-synaptiques). Cette simplification permet de réduire les temps de simulations et la mémoire nécessaire et ainsi, d'augmenter le nombre d'unités (ou neurones) modélisées. Le modèle présenté dans cette thèse repose donc sur un réseau de neurones formels. Dans la partie suivante nous allons décrire plus en avant la structure et le fonctionnement général de ces derniers.

1.4.2 Modéliser un réseau de neurones formels

Il existe différentes manières de représenter mathématiquement un neurone. Le modèle qui se rapproche le plus des propriétés biologiques des neurones est celui de McCulloch & Pitts, (1943), et c'est celui que nous avons choisi de développer dans la suite de cette section. D'autres modèles (neurone à base radiale, neurone sigma-pi) ont également été développés dans le but d'obtenir des réseaux plus efficaces mais biologiquement moins réalistes (Plate, 2000; Kovács, 2005).

Formellement, un réseau de neurones peut-être représenté par un graphe dont les nœud symbolisent les neurones et les arêtes les connexions synaptiques entre ces neurones. Par exemple, dans la Figure 1.20, le neurone x_1 , qui peut être un neurone de la rétine, est connecté par une synapse au neurone y du CGLd. Cette synapse a un poids, w_1 , qui caractérise l'efficacité de la transmission synaptique entre les neurones x_1 et y . Ce poids n'est pas fixe et peut augmenter si la synapse est renforcée, ou diminuer si elle est affaiblie. Si a_1 , a_2 et a_3 sont les activités des neurones x_1 , x_2 et x_3 , l'activité a_y du neurone y est classiquement

1 Introduction générale

calculée en faisant la somme des activités a_1 , a_2 et a_3 pondérées par leur poids synaptique, c'est à dire:

$$a_y = a_1 w_1 + a_2 w_2 + a_3 w_3$$

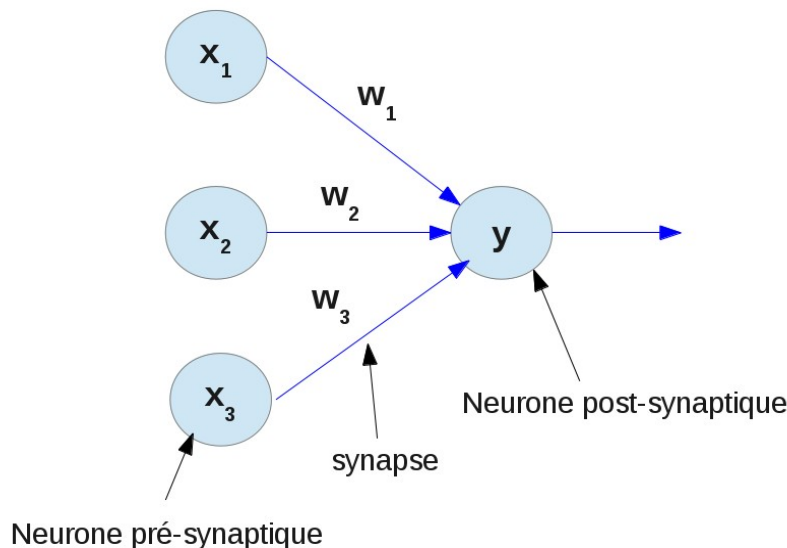


Figure 1.20: *Neurone formel avec trois entrées (x_1 , x_2 et x_3) et une sortie (y). w_1 , w_2 et w_3 sont les poids synaptiques respectifs de ces 3 entrées.*

Une fonction φ dite d'activation, de sortie ou de transfert, est alors appliquée à l'activité a_y . Cette fonction représente le fait qu'il faille un certain niveau de dépolarisation post-synaptique dans un neurone biologique pour que celui-ci produise un potentiel d'action. Cette fonction d'activation peut prendre différentes formes (fonctions sigmoïde, identité, en marche d'escalier, gaussienne, linéaires). Cependant, le principe d'application de la fonction reste le même : si θ est le seuil d'activation du neurone y , l'activité sortant du neurone y est définie par $\varphi(a_y - \theta)$. Prenons l'exemple de la fonction en marche d'escalier. Cette fonction vaut 1 pour tout réel positif et 0 pour tout réel négatif (voir Figure 1.21). Si a_y dépasse le seuil θ , $a_y - \theta$ est positif et le neurone y a pour sortie 1 (neurone actif). Si a_y ne dépasse pas le seuil, $a_y - \theta$ est négatif et le neurone y a pour sortie 0 (neurone silencieux). Dans le cas de l'utilisation de la fonction en marche d'escalier, la réponse du neurone y est assez caricaturale

(0 ou 1). L'utilisation de fonctions de sortie linéaires ou sigmoïde permet de produire une large gamme de réponses neuronales.

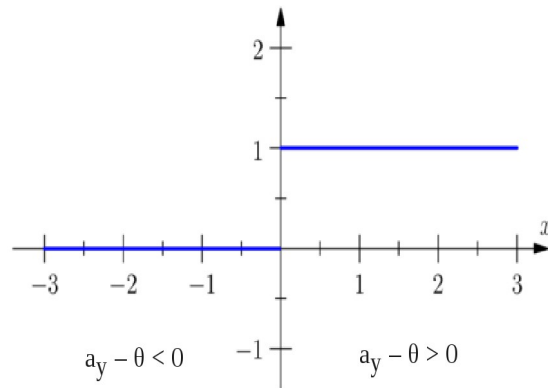


Figure 1.21: *Fonction d'activation en marche d'escalier. Si l'activité a_y du neurone y est supérieure au seuil θ , la réponse est 1, sinon elle est nulle.*

1.4.3 Différentes architectures de réseaux de neurones

L'architecture d'un réseau de neurones est la façon dont les neurones sont ordonnés et connectés entre eux. Généralement, les neurones d'un réseau sont organisés en « couches » contenant un nombre variable de neurones (Figure 1.22). La couche dite « d'entrée » est la couche constituée des neurones à l'origine du signal. Cette couche d'entrée peut être connectée à une ou plusieurs couches « cachées » par lesquels le signal transite avant d'aboutir sur une couche de « sortie ». L'activité neuronale de la couche de sortie est le résultat de la transformation par le réseau du signal émis par la couche d'entrée.

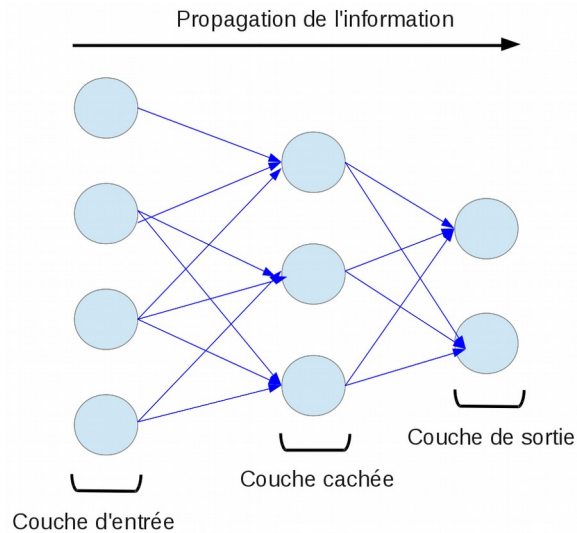


Figure 1.22: *Structure générale d'un réseau de neurones.*

Au delà de cette organisation en couches, il existe de multiples façons de connecter les neurones selon la structure cérébrale dont on veut étudier le fonctionnement (Figure 1.23). On peut grossièrement regrouper ces architectures en deux classes : celles qui contiennent des boucles et celles où l'information se propage majoritairement en sens unique. Les premières incluent des connexions afférentes et « en retour » (réseaux « feed-forward » et « feed-back » réciproquement); les secondes uniquement des réseaux « feed-forward ». Si on veut étudier la génération du mouvement volontaire, on choisira une architecture en boucle car les structures cérébrales impliquées (cortex, ganglions de la base et thalamus) sont connectés en boucle dans le cerveau. Si l'on veut au contraire étudier la mémoire à long terme, on utilisera un réseau « feed-forward » car l'organisation des relais neuronaux dans l'hippocampe (gyrus denté \rightarrow CA3 \rightarrow CA1) est elle-même linéaire (Andersen, 1975).

En ce qui nous concerne, les afférences visuelles sont principalement organisées de manière « feed-forward » (les neurones rétiniens projettent sur le CGLd qui projette sur le cortex visuel primaire). De plus, comme nous voulons étudier le comportement des neurones sur une portion de la surface corticale, nous avons choisi une structure de type « carte auto-organisatrice » (visible sur la Figure 1.23). Ce type de structure présente l'avantage d'avoir des couches de neurones organisées en deux dimensions, ce qui permet de modéliser des cartes fonctionnelles, comme les cartes d'orientation.

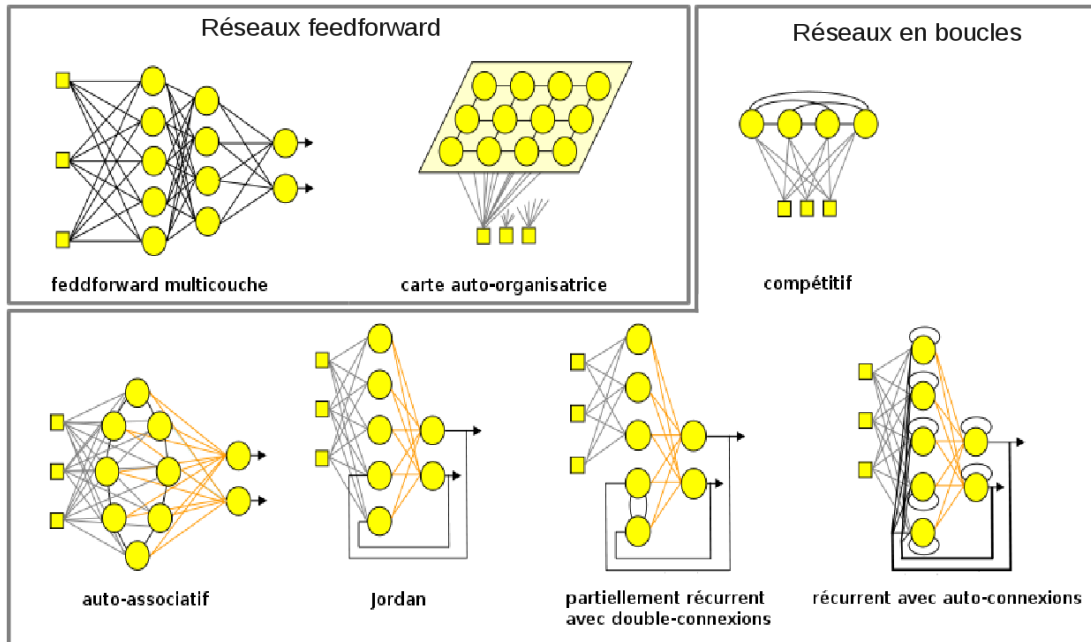


Figure 1.23: *Différentes architectures de réseaux neuronaux. Dans cette thèse, nous avons utilisé des cartes auto-organisatrices (Wira, 2009).*

1.4.4 Plasticité des réseaux de neurones artificiels

Nous avons vu précédemment que chaque synapse est caractérisée par un poids synaptique (noté w Figure 1.20). Ce poids peut diminuer ou augmenter au cours du temps de façon à mimer la diminution ou l'augmentation de l'efficacité synaptique des synapses biologiques. Ce processus de modification des poids w est appelé « apprentissage » et existe sous deux formes principales : « supervisé » ou « non-supervisé ».

1.4.4.1 L'apprentissage supervisé

Dans le cas de l'apprentissage supervisé, on connaît l'activité idéale de la couche de sortie du réseau et l'on veut modifier les poids synaptiques de façon à ce que cette sortie idéale soit obtenue (Savioz et al., 2010). Cela correspond biologiquement à l'apprentissage comportemental par « conditionnement ». Par exemple, dans la célèbre expérience de Pavlov (1927) réalisée chez le chien, le son d'une cloche, qui normalement n'induit aucune réponse comportementale, a été couplé à un stimuli olfactif (la présence de viande), qui induit une réponse comportementale non conditionnelle (la salivation du chien). Après apprentissage, le son de cloche a été associé au stimuli olfactif et déclenche à lui seul la salivation (Pavlov &

1 Introduction générale

Anrep, 2003). Si l'on transpose cette expérience dans le cadre d'un réseau neuronal, la sortie connue du réseau serait la « salivation » et l'entrée le « son de cloche ». L'apprentissage supervisé reviendrait alors à modifier les poids synaptiques entre la couche d'entrée et de sortie pour qu'à la fin de l'apprentissage l'entrée « son de cloche » donne toujours l'activité « salivation » sur la couche de sortie.

A titre d'exemple concret, la loi d'apprentissage supervisée la plus connue est celle de Widrow-Hoff également appelée « règle delta » (Widrow, 1960). Le principe en est simple : les poids synaptiques w sont modifiés en fonction de l'écart qui sépare les valeurs de la sortie idéale du réseau des valeurs actuelles émises par la couche de sortie. Si l'écart est grand, les poids sont largement modifiés pour permettre aux sorties du système de se rapprocher des valeurs désirées. Si l'écart est petit, cela signifie que le système est déjà proche de l'état désiré et les poids sont peu modifiés. De manière plus formelle :

$$W_{\text{nouveau}} = W_{\text{ancien}} + \text{delta}$$

$$\text{delta} = \alpha(\text{sortie}_{\text{désiré}} - \text{sortie}_{\text{actuel}}) * \text{entrée}$$

où α est le taux d'apprentissage (sa valeur est généralement faible, par exemple 0,1).

1.4.4.2 L'apprentissage non supervisé

Certains circuits corticaux ne sont pas conditionnables. Par exemple, on ne peut pas conditionner un chien à voir uniquement les objets se déplaçant vers la droite au son d'une cloche. Ces réseaux n'ont donc pas de sortie déterminée et s'auto-organisent au moyen de lois locales. Nous avons choisi d'utiliser pour notre modèle un apprentissage non supervisé, car il convient bien au fonctionnement des aires de bas niveau, comme le cortex visuel primaire, répondant à des propriétés visuelles élémentaires non conditionnables (forme, direction, couleur...). Parmi les nombreuses règles d'apprentissage existantes, nous avons choisi un type d'apprentissage Hebbien, en raison de sa pertinence biologique.

Les règles d'apprentissage Hebbien sont fondées sur un postulat émis par Donald Hebb en 1949 qui stipule que deux neurones conjointement actifs voient leurs liens renforcés par l'augmentation de l'efficacité des synapses qui les unissent (Hebb, 1949). Cette théorie est fondamentale en neuroscience computationnelle car elle constitue une première proposition

1 Introduction générale

de modèle pour la formation des réseaux neuronaux. Biologiquement, elle peut s'apparenter aux mécanismes de PLT vu plus haut.

Mathématiquement, la modification des poids w du réseau est effectuée de la façon suivante :

$$W_{\text{nouveau}} = W_{\text{ancien}} + \alpha a_y a_x$$

où α est le taux d'apprentissage, a_y l'activité du neurone post-synaptique y et a_x l'activité du neurone pré-synaptique x . Si les neurones x et y sont actifs en même temps, la valeur du produit $a_y a_x$ est élevée et le poids associé à la synapse reliant x et y est augmenté.

1.4.5 Modèles de cartes d'orientation

Bien qu'il existe une douzaine de modèles de cartes auto-organisatrice, ceux-ci se ressemblent par de nombreux aspects (voir Swindale, 1996, pour une vue d'ensemble des types de modèles existant). Leur architecture est généralement constituée de deux couches d'unités neuronales représentant la rétine et le cortex visuel primaire (Figure 1.24). Ces couches sont appelées « feuilles » car elles s'étendent sur une surface en deux dimensions assimilable à la surface corticale. Certains modèles (dont le notre) insèrent une ou deux couches représentant le CGLd entre la rétine et le cortex. Mais, la plupart de temps, cette structure est court-circuitée par simplicité. Les unités de la rétine et du cortex sont invariablement connectées entre elles, mais le patron de ces connexions, leur plasticité ou leur caractère excitateur ou inhibiteur peut varier. De même, les unités corticales peuvent être connectées entre elles pour simuler les connexions latérales excitatrices et inhibitrices présentes dans le cortex véritable.

Le premier modèle de carte auto-organisatrice fut développé par Von der Malsburg en 1973. Il était constitué de deux couches (rétine et cortex) entièrement interconnectées. La couche corticale contenait deux types de connexions, visibles sur la Figure 1.24 : des connexions excitatrices à courte portée (en anglais « short-range connections », ces connexions se font à l'intérieur d'une colonne corticale) et des connexions inhibitrices à longue portée (« long-range connections », ces connexions impliquent différentes colonnes corticales). Lorsque des stimuli orientés étaient présentés sur la rétine, certaines unités

1 Introduction générale

corticales apprenaient à y répondre selon un apprentissage Hebbien. En raison des connexions excitatrices locales, les unités corticales voisines répondaient à des orientations proches alors que les unités plus lointaines, connectées par des liaisons inhibitrices, répondaient à des orientations perpendiculaires. Pris dans son ensemble, le patron des réponses sur la feuille corticale était assez proche des cartes d'orientation expérimentales. Dans le modèle de Von der Malsburg, l'interaction des connexions excitatrices à courte portée et des connexions inhibitrices à longue portée est responsable de l'alternance des orientations sur la feuille corticale. Ce principe a par la suite été maintes fois repris sous de nombreuses formes (Tanaka, 1990; Miller, 1992, 1994; Swindale, 1996).

Une deuxième classe de modèle très représentée est celle dérivée des « cartes de Kohonen » (Obermayer et al., 1990; Goodhill, 1993). Ces cartes sont développées en utilisant un apprentissage Hebbien compétitif proposée par Kohonen en 1982. Selon la règle d'apprentissage de Kohonen appelée aussi «winner takes all», seule l'unité corticale qui répond maximalement aux stimuli rétiniens ainsi que les cellules corticales voisines voient leurs synapses renforcées. En conséquence, la cellule déjà maximalement activée ainsi que son entourage répondent davantage au stimulus présenté sur la rétine, ce qui crée des plages sélectives à une même orientation sur la feuille corticale.

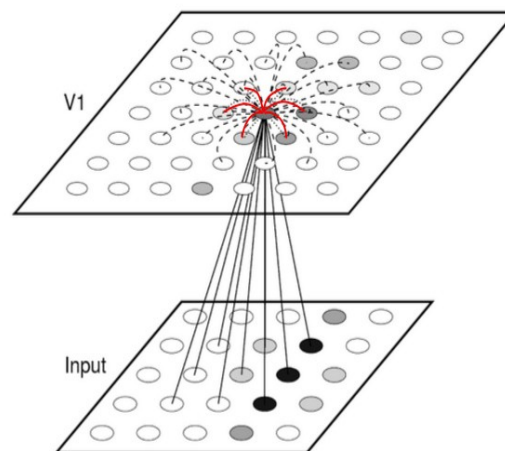


Figure 1.24: Architecture générale d'un modèle de cartes auto-organisatrices. La feuille du bas représente la rétine, celle du haut le cortex visuel primaire (V1). Les cercles représentent les unités neuronales. Plus les cercles sont foncés, plus l'unité est activée. Chaque unité de V1 reçoit des afférences excitatrices provenant de la rétine (connexions représentées par des lignes continues) et active les unités voisines (les connexions à courte portée sont en rouge, celle à longue portée en pointillés) (Miikkulainen et al., 2006).

Ces modèles ont cependant des connexions latérales à architecture fixe (c'est à dire que si deux unités corticales sont connectées, elles le sont pendant tout le temps de la simulation). Cette architecture est incompatible avec ce que l'on sait de la plasticité cérébrale, des boutons synaptique pouvant se créer ou disparaître sur une base journalière (Villa et al., 2016). Ce n'est que relativement récemment que sont apparus des modèle avec connexions latérales plastiques (Burger & Lang, 1999; Bartsch & van Hemmen, 2001; Weber, 2001; Kalarickal & Marshall, 2002; Alexander et al., 2004). Le premier d'entre eux, le modèle LISSOM (« Laterally Interconnected Synergetically Self-Organizing Map », Sirosh & Miikkulainen, 1994), a servi de modèle de départ au modèle GCAL (« Gain Control, Adaptation, Laterally connected », Stevens et al., 2013) présenté dans le chapitre quatre et dont nos modèles sont eux même dérivés. Nous avons choisi le modèle GCAL comme modèle de base car il produit des cartes d'orientation biologiquement réalistes particulièrement stables. Les règles implémentées dans ce modèle semblent donc suffisantes pour expliquer l'émergence de la sélectivité neuronale à l'orientation. Mais suffisent-elle également à reproduire le changement de sélectivité neuronale engendré par un apprentissage visuel ? Cette question sera investiguée dans le chapitre quatre.

1.5 Objectifs de recherche

1.5.1 Plasticité et connexions locales

Nous avons vu dans la partie «structure des cartes d'orientation» (Figure 1.19) que les neurones ont donc des voisinages différents en termes de connectivité: certains, situés en périphérie des « pinwheels », ne sont connectés qu'avec des neurones d'orientations proches ; d'autres, situés au centre des « pinwheels », sont connectés avec des neurones ayant des orientations optimales très différentes (Mariño et al., 2005; Levy et al., 2014). Nous nous sommes intéressés aux effets de l'adaptation dans ces deux environnements: les neurones changent-ils plus d'orientation lorsqu'ils sont en milieu hétérogène? Dans ce cas, cela voudrait dire que les connexions entre neurones dans ces régions sont facilement modifiables et non spécifiques (contactant des neurones d'orientation différentes). Dans le cas contraire, cela indiquerait des connexions fonctionnelles locales moins plastiques et plus sélectives

(contactant un nombre réduit d'orientations). Cette question a été abordée dans le cadre de l'article « Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex. », qui constituera notre deuxième chapitre.

1.5.2 Plasticité et connexions entre aires cérébrales

Chez le chat, les aires 17 et 18 ne sont pas uniquement connectés de façon ascendantes (l'aire 17 projetant sur l'aire 18 qui lui est hiérarchiquement supérieure) et ceci pour deux raisons : (i) les aires 17 et 18 reçoivent en parallèles des afférences des fibres Y provenant du LGNd (Humphrey *et al.*, 1985), (ii) l'aire 17 reçoit de nombreux « feed-backs » de l'aire 18 (Symonds & Rosenquist, 1984; Salin *et al.*, 1995). Il est donc possible que, certaines afférences provenant du LGNd différant entre les aires 17 et 18, les neurones de ces deux aires répondent différemment lors d'un processus d'adaptation. Il est aussi probable que l'aire 18 influence par des connexions descendantes la perception des orientations dans l'aire 17. Afin de mieux comprendre le rôle des différences de connectivité entre les aires 17 et 18, nous avons comparé l'effet de l'adaptation sur les réponses neuronales à l'orientation entre ce deux aires. Les résultats de cette étude sont présentés dans l'article « Comparative analysis of orientation maps in areas 17 and 18 of the cat primary visual cortex following adaptation. », qui constituera notre troisième chapitre (Cattan *et al.*, 2014). Le code informatique ayant servi à l'analyse des résultats de l'article est publié sur la base de données Zenodo au lien suivant : <https://zenodo.org/record/20822>

1.5.3 Modélisation de l'adaptation

A notre connaissance, seuls les modèles de type LISSOM sont capables de produire à la fois des déplacements attractifs et répulsifs lorsqu'ils sont soumis à un processus d'adaptation (Miikkulainen *et al.*, 2006). Cependant, contrairement au cerveau vivant qui a une capacité limitée d'adaptation mais une bonne capacité de récupération, les réseaux artificiels produisent des déplacements d'orientation exagérés et les neurones ne retrouvent jamais leur orientation d'origine. En conséquence, les cartes post-adaptation produites par ces modèles sont assez irréalistes (voir Figure 1.25). Nous avons alors entrepris d'améliorer le modèle GCAL, qui fonctionne sur les mêmes principes que LISSOM, tout en ayant l'avantage

1 Introduction générale

de produire des cartes d'orientations plus robuste et plus stables (Stevens et al., 2013) afin d'améliorer l'exactitude des cartes post-adaptation. Les modèles développés sont présentés dans l'article « Models of adaptation to orientations in the cat primary visual cortex », qui constituera notre quatrième chapitre.

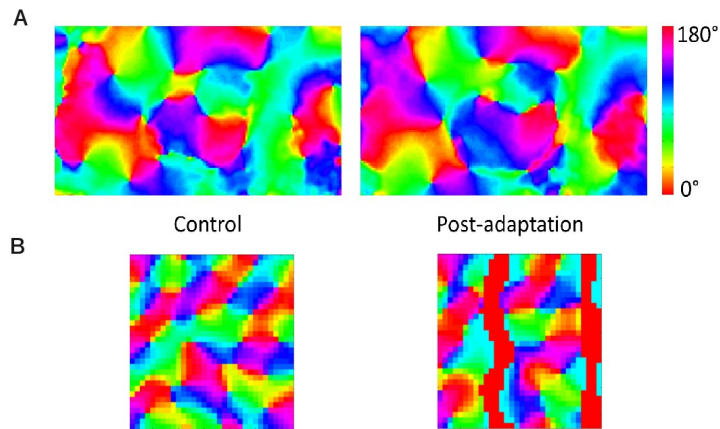


Figure 1.25: (A) Cartes d'orientation pre- et post-adaptation obtenues expérimentalement. (B) Cartes pre- et post-adaptation produites par le modèle GCAL. On constate un fort biais pour les orientations proches de 0° (l'orientation adaptante était 90° dans les deux cas).

1.5.4 Contribution de l'auteure aux articles

L'auteure a conçu le deuxième et le quatrième chapitre de cette thèse, a participé à la préparation des animaux pour les expériences, a réalisé la partie imagerie optique des expériences, a analysé les résultats, a réalisé la partie modélisation et a écrit les articles.

2 PINWHEEL CENTERS EXHIBIT MORE PLASTICITY THAN ISO-ORIENTATION DOMAINS IN THE CAT PRIMARY VISUAL CORTEX.

Sarah Cattan^a, Lyes Bachatene^a, Vishal Bharmauria^a, Nayan Chanauria^a, Jérôme Ribot^b, Chantal Milleret^{c, a}, Stéphane Molotchnikoff^{a,*}

^a Département de sciences biologiques, Université de Montréal, Pavillon Marie-Victorin, C. P. 6128, succ. Centre-ville, Montréal QC H3C 3J7, Canada

^b Collège de France, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Mathematical Neuroscience Laboratory, Paris, France

^c Collège de France, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Spatial Navigation and Memory Team, Paris, France

This article is under review in *Experimental Brain Research*

2.1 Abstract

In the primary visual cortex of cats, orientation preference of neurons smoothly and gradually changes around a center, forming a structure called a pinwheel. At the center of the pinwheel, and in occasional failures in the organization, the orientation-gradient is higher than in the periphery. It has been previously shown that adaptation changes (shifts) the responses of most of the neurons. Using intrinsic optical imaging, we compared response-shifts in relation to increasing orientation-gradients. We found that shift-amplitude followed a logarithmic curve in relation to increasing gradients. Since logarithmic curves present a steeper slope for small x-values, it follows that orientation changes were facilitated when preferred orientations encoded by proximal neurons were similar, i.e., in orientation-domains). We also observed that the shift-amplitude of the preferred orientation of pixels after adaptation was restricted, suggesting the existence of mechanisms limiting neuronal plasticity. We also established that the neuronal preferred orientation is likely not determined by remote lateral connections, but by local interactions in the range of 40 μm surrounding each neuron.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

2.2 Introduction

In many mammals such as primates, cats and tree shrews (Hubel & Wiesel, 1962, 1968; Humphrey & Norton, 1980), the perception of object orientation arises from very specific neural properties and highly organized structures all along the visual system. In the primary visual cortex, most neurons respond optimally to a specific orientation. Orientations change smoothly and gradually around a center (Bonhoeffer & Grinvald, 1993; Ohki et al., 2006). This organization, called a pinwheel, presents orientation discontinuities in the center of the pinwheel and occasionally in the periphery following fracture lines. Across these discontinuities, the orientation gradient was found particularly high (Blasdel & Salama, 1986; Blasdel, 1992).

To visualize the neurons' preferred orientations, we used the optical imaging technique developed by Bonhoeffer & Grinvald (1993) that allows recording neural activity *in vivo* from the surface of the brain. The obtained pictures are called orientation maps. Within these maps, the low gradient areas, also referred to as orientation-domains or iso-orientation domains, correspond to the previously described periphery of pinwheel (excluding fracture lines). High gradient areas correspond to pinwheel centers and fracture lines located in the pinwheel periphery.

Depending on stimuli and conditions, the above described properties are far from stable. This is fundamental in terms of perception since it allows the brain, and thus the subject, to “adapt” to various situations, whether normal or pathological. For example, every day in normal viewing conditions, the perceived orientation of a border may be affected by the orientation structure of the surrounding environment. This is called the “tilt illusion” (see Clifford, 2014, for review). In the case of pathological vision, such as astigmatism, the resulting meridian amblyopia is partially compensated: astigmatic subjects adapt themselves to their astigmatism and perceptually recalibrate after its correction (Vinas et al., 2013). In the present context, this implies that orientation encoding is altered for the involved neurons in the visual cortex leading to meridian amblyopia, and that surrounding healthy neurons compensate for this at least partially. Accordingly, it has been shown that properties of single neurons in the visual cortex may be modified by presenting an unusual stimulus in the visual field. Thus,

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

for example, in the cat primary visual cortex, the presentation of a drifting sine-wave grating (called “adaptor”) for variable amounts of time (from a few milliseconds to several hours) within the receptive fields of neurons (in area 17 or 18), changes (“shifts”) their original preferred orientation to a newly acquired optimal orientation (Harris & Calvert, 1989; Dragoi et al., 2000; Kohn, 2007; Ghisovan et al., 2009; Zhang et al., 2009; Bachatene et al., 2013; Cattani et al., 2014). This process of imposition of a stimulus has been called « adaptation » by Kohler (1962).

Changes at the level of populations of neurons have also been observed after 3 and 12 min adaptation (Cattani et al., 2014). However, what happens specifically at the level of the orientation-domains and the pinwheel centers within these maps has been investigated in only one study, which found a linear increase in the change of amplitude of shifts as a function of the orientation-gradient (Dragoi et al., 2001). However, this analysis focussed on electrophysiological recordings of single neurons and the gradient was calculated in a limited space excluding, at least partially, the influences of long range connections. To solve this problem, we have investigated changes induced by adaptation using both local and extended spatial areas (covering 500 μm of the cortical surface) to calculate the orientation-gradients. These gradients were computed from orientation cortical maps recorded using optical imaging of intrinsic signals in cat primary visual cortex. Contrary to the Dragoi et al. (2001) study, we found a logarithmic relation between shifts in orientation and local orientation gradients. Additionally, using extended gradient computation, we observed that the influence of lateral connections beyond 40 μm could be limited.

We also sought to determine if the bandwidths of the neuronal tuning curves vary differently after adaptation in low and high gradient areas. It is still unclear how the orientation tuning of neurons is related to their position in pinwheel centers or in orientation-domains. Several studies have shown that all neurons were sharply tuned (Maldonado et al., 1997; Dragoi et al., 2001), while others found that neurons were broadly tuned in high gradients areas only (Swindale et al., 2003; Ohki et al., 2006; Nauhaus et al., 2008; Ikezoe et al., 2013). We did not find any differences in neuronal tuning between low and high orientation-gradients using optical imaging technique. Post-adaptation tuning curves for different pre-adaptation gradients were also similar. However, we discovered that the

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

variability of responses to orientation was reduced for the neuronal preferred orientation in post-adaptation conditions.

2.3 Methods

2.3.1 Animal preparation

We used five anesthetized adult cats of either sex, supplied by the Division of Animal Resources of the University of Montreal. The experiments were carried out in accordance with the guidelines approved by the National Institutes of Health (USA) and the Canadian Council on Animal Care and were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Montréal.

Animals were first sedated with acepromazine maleate (1 mg.kg⁻¹, i.m.) and atropine sulfate (0.04 mg.kg⁻¹, i.m.) and anesthetized with ketamine hydrochloride (25 mg.kg⁻¹, i.m.). Anesthesia was sustained during surgery using isoflurane-ventilation (2%). After surgery, animals were paralyzed by perfusing gallaminetriethiodide (40mg, i.v.), fixed in a stereotaxic apparatus, and artificially ventilated with a mixture of O₂/N₂O (30:70) containing isoflurane (0.5%). Paralysis was maintained by a perfusion of gallaminetriethiodide (10 mg.kg⁻¹h⁻¹) in 5% dextrose lactated Ringer's nutritive solution.

A round chamber (15 mm in diameter) was fixed with dental cement above A17 and A18 of one hemisphere (AP -5 to 5, LM 0 to -10) according to the Tusa et al. (1979) stereotaxic map. After the craniotomy, the dura mater was removed and the chamber was filled with mineral oil (150 mPa.s viscosity) and closed with a cover glass.

The pupils were dilated with atropine sulfate (1%) and the nictitating membranes were retracted with phenylephrine hydrochloride (2.5%). Contact lenses with artificial pupils (5 mm diameter) were placed on the cat's eyes to prevent the cornea from drying. The contralateral eye was covered with a mask.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

2.3.2 Visual stimuli

The entire visual stimulation sequence proceeded as follows (Figure 2.1a): an initial pre-adaptation session directly followed by a 3 or 12 min adaptation and a post-adaptation session. A recovery session was performed 90 min after the post-adaptation session. The recording of each session lasted 30 min. Typically, results of the pre-adaptation session were compared with those of post-adaptation session to estimate the effect of the adaptation process.

Visual stimuli were all presented on a full-screen of a 21-inch monitor placed at 57 cm from the cat's eyes. Achromatic gratings with contrast at 75%, spatial frequency at 0.3 cycle/° and temporal frequency at 1 Hz, were used to stimulate cortical activity during pre- and post-adaptation sessions. They were presented pseudo-randomly in eight different orientations: 0, 22.5, 45, 67.5, 90, 112.5, 135 and 157.5° (Figure 2.1b top). Each trial started with the presentation of a black screen for 15 s followed by the presentation of every orientation. During the presentation of an orientation, the grating was kept stationary during the first 6 s to remove the cortical activity due to stimulus-onset, drifted to the left for the next 3 s, and then to the right for the last 3 s to maximize cortical responses (Figure 2.1b bottom). Cortical responses for each orientation were recorded across fifteen trials, for which average responses were calculated.

A 90° grating drifting alternatively in left and right directions during 3 or 12 min was used for the adaptation session. We used indistinctly one duration or the other since we have previously shown that the duration of the adaptation session does not affect shift-magnitudes (Cattan et al., 2014).

2.3.3 Data acquisition

The cortex was illuminated with a 630 nm light, because at this wavelength optimal cortical activation was reflected by light-absorption (Cohen, 1973). Cortex-images were captured with a CCD camera, composed of two 50 mm f1.2 lenses arranged in tandem, and focused at 500 µm below the cortical surface (corresponding approximately to the cat's cortical layer III). Images were digitized using a spatial resolution of 1024 x 1024 pixels (px).

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

Since images are binned 2 x 2, the final resolution is about 20 $\mu\text{m}/\text{px}$. The cortical activity caused light-absorption, thus the areas activated by the presentation of an orientation appeared darker on the picture taken by the camera (single condition maps Figure 2.1c).

2.3.4 Image filtering

During a trial, thirty images were recorded for every orientation. As the last images displayed more activity than initial pictures, the average of the last ten images (21 to 30) was divided by the average of the first twenty frames (1 to 20) pixel by pixel. This calculation was done in order to remove the non-specific activity seen for initial images while preserving the specific activity recorded in the last frames. Then the generalized indicator function method, which extracted the frames that accounted for most of the signal by way of principal component analysis and optimized the differences between the signal and noise was applied (Yokoo et al., 2001). For each orientation, a single condition map (maps showing the cortical activity in response to the presentation of one orientation) was generated by summing the resulting image for this orientation across all trials.

2.3.5 Polar maps

Individual pixels for each of the single-condition maps were associated to vectors with two coordinates: (1) a magnitude corresponding to pixel (px) values (i.e., the amount of light received by the camera), and (2) a direction representing the presented orientation multiplied by two (so that orientations were equally distributed on a 360° trigonometrical circle). The vectors situated at the same position on all single-condition maps were added. The resulting directions of the vectorial summations for one position on the map represented the preferred orientation of neurons at this cortical location. Gaussian low-pass filtering with 40 μm standard deviation (SD) and 100 μm radius was applied to all polar maps to eliminate high-frequency noise. An area of interest was then determined on polar maps (black rectangle Figure 2.1d), based on the presence of a clear pinwheel organization and the remoteness from large blood vessels. Polar maps of the preferred orientation of pixels were generated for pre-adaptation, post-adaptation and recovery sessions (Figure 2.1e).

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

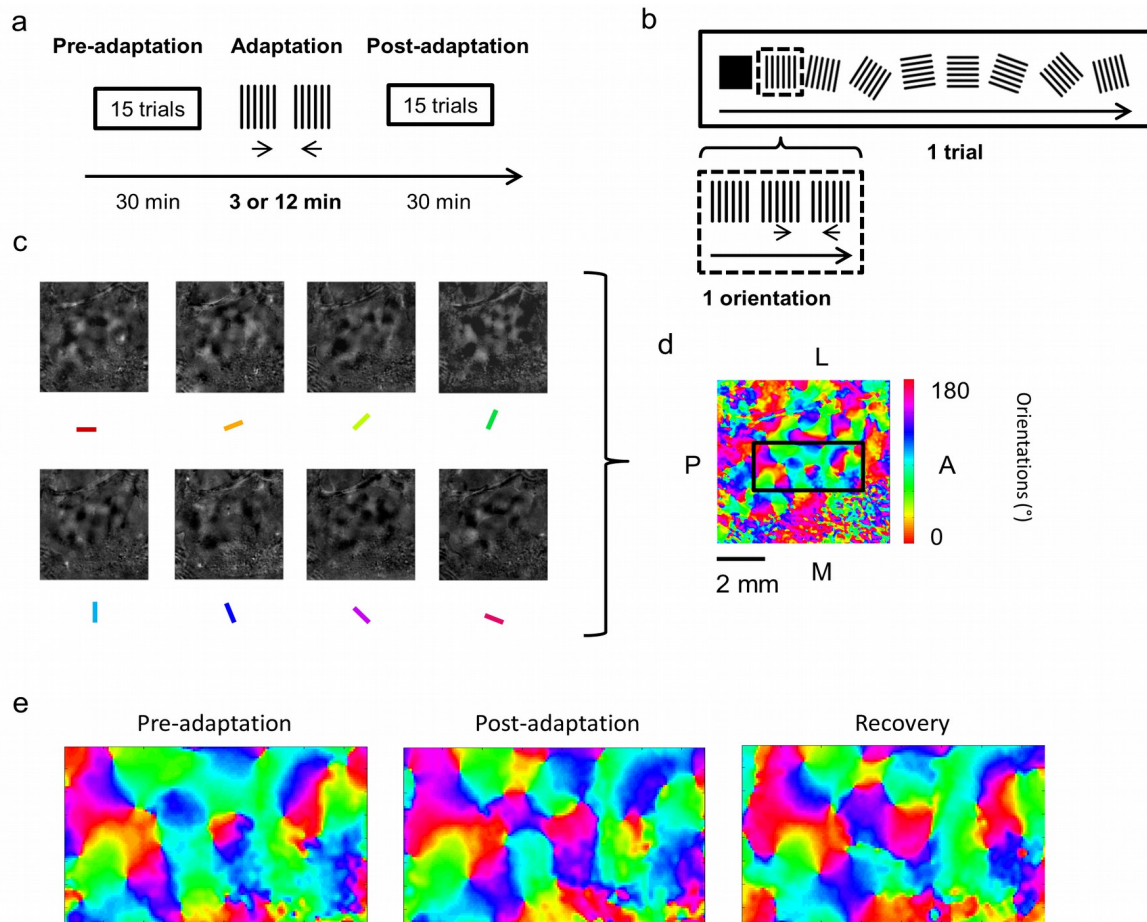


Figure 2.1 : *Sequence of stimulation and polar-map construction. (a) Succession of all presented stimuli in a recording session. Stimuli-durations are indicated under the black arrow. Small black arrows under adaptation gratings indicate the direction of the drift. (b) Stimuli sequence presented during one trial. Stimuli-details for the presentation of an orientation are framed in the dashed rectangle. (c) Obtained filtered single-condition maps showing areas (dark patches) activated by the presentation of each orientation (specified by colored bars under images). (d) Polar map resulting from the vectorial sum of maps in (c). The color scale (elaborated with colors matching those of orientations in (c)) represents the preferred orientation of pixels. The area of interest is delimited by the black rectangle. L, lateral; M, median; A, anterior; P, posterior. (e) Pre-adaptation, post-adaptation and recovery polar maps.*

2.3.6 Gradients of orientation

To evaluate the variation of orientations within pre-adaptation maps, we constructed two types of gradient maps. A local gradient between adjacent pixels was first computed as in Dragoi et al.'s study (Figure 2.2a) (Dragoi et al., 2001). Then an extended gradient was calculated over 625 px^2 ($25 \times 25 \text{ px}$) to take account of the lateral connections between cortical

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

neurons (Figure 2.3). We chose 25 px to calculate the extended gradient (i.e., 500 μm) because they correspond to the natural extent of connections in the cat visual cortex (Kisvárdy et al., 1997; Yousef et al., 2001; Mariño et al., 2005).

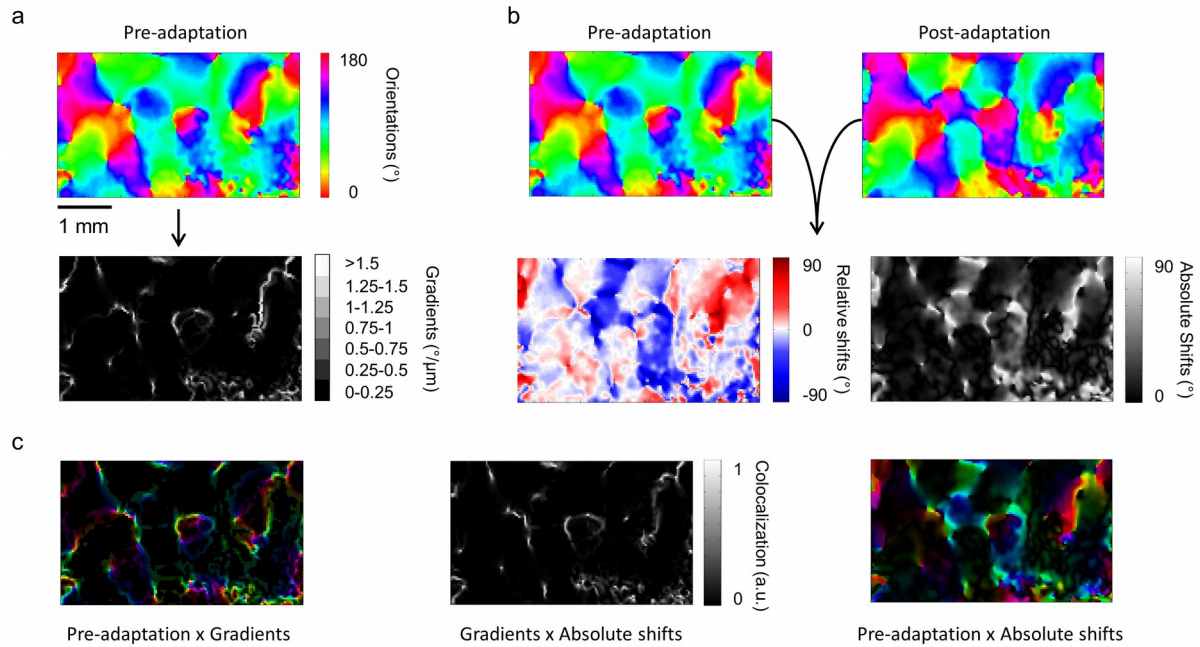


Figure 2.2 : *Local-gradient and shift-map computation.* (a) *Local-gradient map (bottom) extracted from the pre-adaptation polar map (top) corresponding to the delimited area of interest shown in Fig. 1d. Gradients are represented on a black scale. The pre-adaptation and gradient maps were multiplied ((c) left) to allow the comparison between both maps.* (b) *Relative shift map (bottom left) and absolute shift map (bottom right) computed from differences between pre- and post-adaptation maps (top). Attractive relative shifts are represented on a red scale and repulsive relative shifts on a blue scale. The adapting orientation was 90°. As in (a), pre-adaptation and absolute shift maps were multiplied ((c) right).* (c) *Localization of gradients and absolute shifts compared to the pre-adaptation map (respectively left and right) and co-localization of gradients and absolute shifts (middle). Middle, bright grey levels indicate that both gradient and shift are high, dark colors indicates that gradient or shift is low. By comparing gradient and absolute shift maps, high gradients and high shifts seem to be collocated.*

2.3.6.1 Local gradient

The local gradient was computed for each pixel and each dimension of the image using:

$$g_{i,j}^x = p_{i+1,j} - p_{i,j} \quad (1)$$

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

$$gy_{i,j} = P_{i,j+1} - P_{i,j} \quad (2)$$

where gx is the horizontal gradient, gy , the vertical gradient, i , the line index, j , the column index, p , the pixel-orientation. Since p and $p + 180^\circ$ are in our case the same orientation, the gradient g cannot exceed $90^\circ/\text{px}$. We brought gx and gy under $90^\circ/\text{px}$ using the following equation:

$$\begin{aligned} gx_{i,j} &= \min(gx_{i,j}, 180 - gx_{i,j}) \\ gy_{i,j} &= \min(gy_{i,j}, 180 - gy_{i,j}) \end{aligned} \quad (3)$$

Finally, the gradient map was constructed by calculating the gradient-norm G for each position (i, j) using:

$$G_{i,j} = \sqrt{gx_{i,j}^2 + gy_{i,j}^2} \quad (4)$$

We chose to express the gradient in degree by micrometer of cortical surface. As one pixel cover $20 \mu\text{m}$, the gradient values were divided by 20. To allow statistical comparison, gradients were grouped into seven classes : 0-0.25, 0.25-0.5, 0.5-0.75, 0.75-1, 1-1.25, 1.25-1.5 and $>1.5^\circ/\mu\text{m}$. Figure 2.2a presents an example of a gradient map (bottom) derived from a pre-adaptation polar map (Figure 2.2a top) with accompanying legend for gradients classes. To enable the comparison between polar and gradient maps, we multiplied them. Consequently, this resulted in darker areas that corresponded to low gradients and brighter areas representing high gradients. Note, theoretically, that high gradients corresponded either to pinwheel centers or borders between iso-orientation domains. Since the smallest orientation-gradients are found in iso-orientation domains and the higher ones are found in the pinwheel centers, we will refer indistinctly to the structure (orientation-domain vs. pinwheel-center) or the gradients of orientation (low vs. high).

2.3.6.2 Extended Gradient

We computed the gradient on a 625 px^2 area (square shape) around each pixel. The extended gradient could be construed as an average of differences of pixels in orientation between the left and the right (the top and the bottom, respectively) of the square shaped area. As a result, in areas with homogenous orientations, pixel-differences inside the square are

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

small, leading to a small gradient. On the contrary, if orientations are heterogeneous, differences in the orientation of pixels are greater, leading to a larger gradient.

In addition, pixels were weighted: orientation of pixels close to the area center had greater weight than the peripheral pixels. This was done to model the fact that local connections found with retrograde tracers decrease with the distance (Kisvárdy et al., 1997; Yousef et al., 2001; Mariño et al., 2005). In this study, we adapted the slope of this decline by determining how far from the center of the squared area we could assign the greater weight to the orientation of pixels.

Mathematically, the extended gradient was obtained by convolving pre-adaptation maps (Figure 2.3b) with two 625 px² kernels (horizontal and vertical kernels, Figure 2.3a). The convolution with one kernel is given by the following equation:

$$g_{i+c-1, j+c-1} = \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n q_{k,l} p_{k+i-1, l+j-1} \quad (5)$$

$$c = \left\lfloor \frac{n+1}{2} \right\rfloor \quad (6)$$

where g is the gradient for one image-pixel, q , the kernel-pixel orientation, p , the image-pixel orientation, i , the image line, j , the image column, k , the kernel line, l , the kernel column, n , the kernel number of lines and columns (here $n = 25$ px), c , the line and column coordinate of the kernel center in kernel coordinates.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

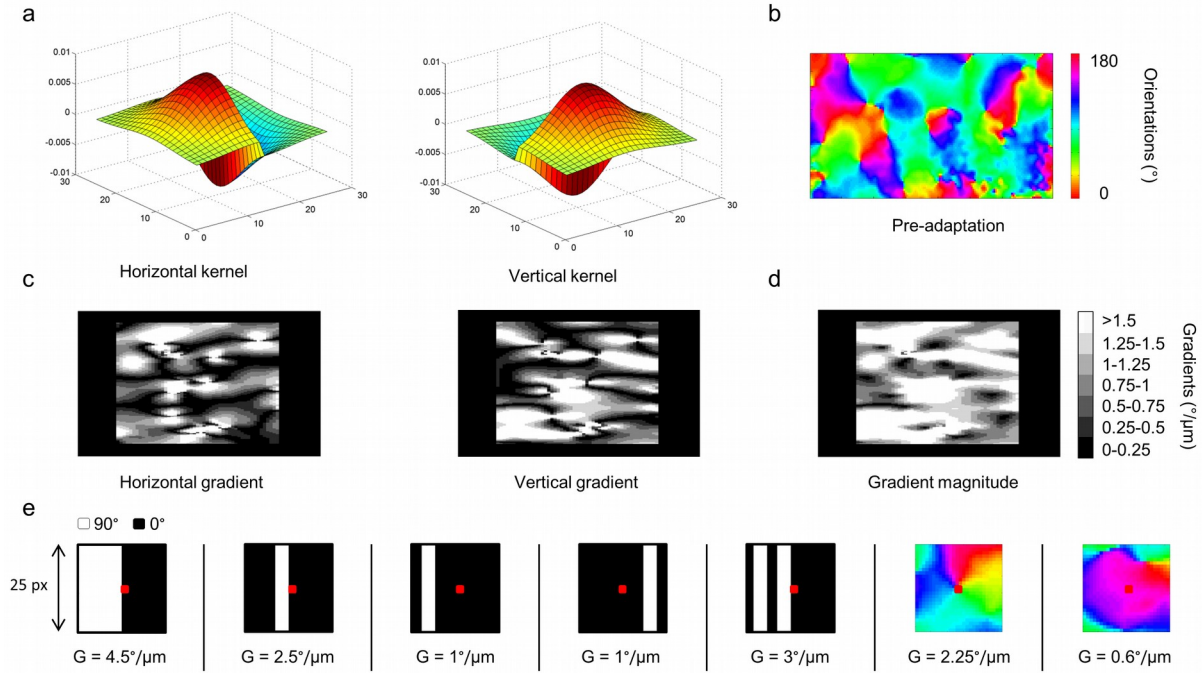


Figure 2.3 : *Extended-gradient computation. (a) Horizontal and vertical kernel used for the convolution (diameter = 25 px, SD =120 μ m). (b) Original image to convolve. Here we took a pre-adaptation polar-map as an example. (c) Results of the convolution of the image in (b) by the kernels in (a). Left, convolution with the horizontal kernel; right, convolution with the vertical kernel. (d) Gradient-norm computed from the maps in (c). Gradients are represented on a black scale. (e) Examples of gradient calculation. The gradient-norm (G) of the central pixel (red square) of 25 x 25 px maps was calculated. The first five maps are artificially made with different patterns of two contrasting orientations (0° in black and 90° in white). The last two maps are selected regions from the control map in (b). The first map is centered on a pinwheel, and the other one is centered on an orientation domain.*

Since orientations are cyclic values (0° and 180° are the same orientation), we applied the following algorithm before computing the convolution product to avoid non-linearity with the pixel-orientation of image at the center of the kernel:

```

If  $p_{k,l} - p_{c,c} > 90$ 
  If  $p_{k,l} > 90$ 
     $p_{k,l} = p_{k,l} - 180$ 
  else
     $p_{k,l} = p_{k,l} + 180$ 
end
end

```

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

where $p_{c,c}$ is the image-pixel orientation corresponding to the kernel center and $p_{k,l}$ the image-pixel orientation at the kernel coordinates (k,l) . This manipulation redistributed orientations in the interval $[p_{c,c} - 90, p_{c,c} + 90]$, giving rise to gradients potentially larger than $90^\circ/\text{px}$. Thus we used the equation (3) to bring gradients under $90^\circ/\text{px}$.

The first kernel (horizontal kernel Figure 2.3a) consists of two concatenated semi-gaussians with the same height and bandwidth, but with opposite signs. We have not made a smooth transition between the two semi-gaussians to attribute more weights to the central pixels. The second kernel (vertical kernel Figure 2.3a) is a 90° left rotation of the last one. In each kernel, the sum of positive values equals the sum of negative values in order to maintain representative gradients. We varied the gaussian SD from one to six pixels (20 to 120 μm) to model the influence of horizontal connections. A SD of six pixels corresponds to a realistic spread of lateral connections (see Mariño et al., 2005, supplementary notes relative to network model). An SD of one pixel corresponds approximately to the local gradient method.

For both kernels, the convolution result can be seen in Figure 2.3c. The horizontal kernel detects horizontal variations in orientation while the vertical kernel detects vertical variations. Note that images are outlined in black because convolution product was not calculated on the edges to avoid analyzing inexact gradient values (for edge values, part of the kernel is outside the image). The final gradient (Figure 2.3d) was obtained by calculating the norm of the sum of the horizontal and vertical gradients, as in equation (4). Finally, we grouped the gradient in seven classes (0-0.25,0.25-0.5,0.5-0.75,0.75-1,1-1.25,1.25-1.5 and $>1.5^\circ/\mu\text{m}$) as previously described.

To make the gradient computation easily understandable, we presented some examples of gradients calculated on small and simple maps in Figure 2.3e. The first five maps are composed of 0° and 90° strips varying in width and position. On the first map (left), a 90° strip (white) covers all the left side, and a 0° strip (black) covers all the right. In this configuration, the gradient (G) measured for the pixel at the center of the map is maximal ($4.5^\circ/\mu\text{m}$). If the width of the 90° strip is reduced but remains close to the center, the gradient is reduced ($2.5^\circ/\mu\text{m}$, second map). However, if the same strip is moved away from the center, the gradient is further reduced ($1^\circ/\mu\text{m}$, third map) because less weight is attributed to the peripheral pixels in the gradient computation. Note that the weights decrease systematically

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

from the center. Consequently, moving the 90° strip from the center over the same distance to the left or to the right gives the same gradient ($1^\circ/\mu\text{m}$, fourth map). Finally, if additional 90° strips are added, the gradient tends to increase. For instance, when a second 90° strip was added to the second map, it increased the gradient from 2.5 to $3^\circ/\mu\text{m}$ (fifth map). The last two maps are selected from Figure 2.3b and are centered on a pinwheel and an orientation-domain respectively. The gradient calculated for the pinwheel map was higher than the gradient for the orientation-domain map ($2.25^\circ/\mu\text{m}$ and $0.6^\circ/\mu\text{m}$ respectively).

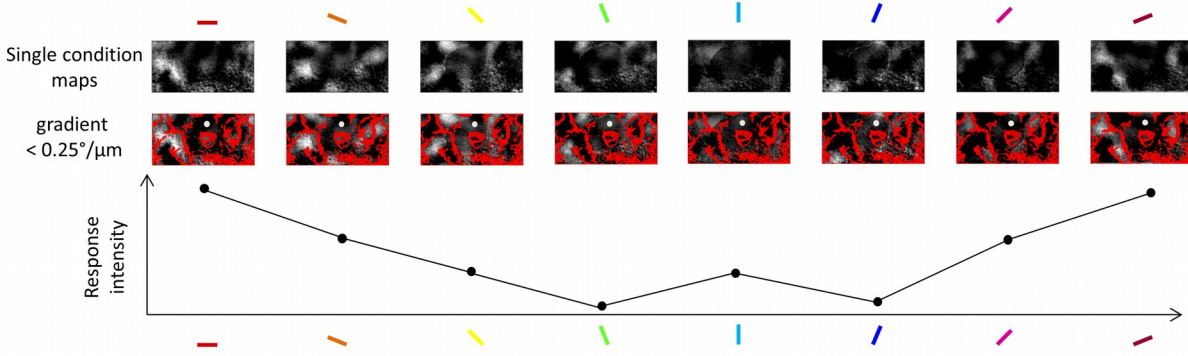


Figure 2.4 : *Computation of tuning curves by gradient category. In the eight single condition maps (top) corresponding to the selection framed in Figure 2.1d, we selected pixels with gradients comprised in one of the desired categories ($0-0.25$, $0.25-0.5$, $0.5-0.75$, $0.75-1$, $1-1.25$, $1.25-1.5$, $> 1.5^\circ/\mu\text{m}$). For instance, we show here gradients less than $0.25^\circ/\mu\text{m}$ (middle, pixels selected are in grey, pixels excluded are in red). Then we traced the intensity at each orientation for all the pixels in the selection. Here we choose one pixel in the gradient selection (white point, middle). The response intensity of this pixel for each orientation is displayed in the graph at the bottom, thus enabling the tuning curve computation. The tuning curves of pixels in the gradient selection are then averaged.*

2.3.7 Tuning curves

Tuning curves were additionally computed on a pixel basis for each class of local gradient (Figure 2.4). We first selected pixels that corresponded to the desired gradient class (for instance $0-0.25^\circ/\mu\text{m}$, excluded areas are in red, Figure 2.4, second row), on each single-condition map (Figure 2.4, first row). Then, we chose a pixel (white point, Figure 2.4, second row), drew the pixel intensity as a function of orientation (Figure 2.4, third row), and repeated the operation for all the pixels in the selection. The tuning curves for all the pixels in a gradient-category were centered on the preferred orientation and averaged. The SD displayed for each orientation of the tuning curves is the SD of all pixel-intensities for the considered orientation within a gradient class averaged over all cats.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

To ensure that the response intensity was the same for all images, we scaled them between 0 and 1, where 0 and 1 corresponded to the minimal and the maximal responses respectively. Notice that such analysis was performed before and after adaptation.

2.3.8 Response variability

To examine whether the response variability (RV) of the pixel responses to orientation was influenced by the gradient or orientation, we averaged the standard deviation of each point of the above described tuning curves for each cat, by gradient or by orientation (thus, for each cat, we obtained eight values of response variability for the eight orientations, and seven values of response variability for the seven gradient classes). The values were then averaged over the five cats. The same calculation was done for pre- and post-adaptation conditions.

2.3.9 Amplitude of the shift in orientation

2.3.9.1 Absolute shifts

To quantify changes in the orientation of pixels between pre- and post-adaptation polar maps, the absolute shift in orientation was calculated from pairs of pixels located at the same position in the two maps.

$$s_{i,j} = \min(|p2_{i,j} - p1_{i,j}|, 180 - |p2_{i,j} - p1_{i,j}|) \quad (7)$$

In equation (7), s is the shift-amplitude associated with the pair of pixels at the map position (i, j) ; $p1$ the pixel-orientation in the first map and, $p2$ the orientation of the same pixel in the second map. In our case, one pixel may be associated with two values (0° and 180°) for the same stimulus. Consequently, we always chose the smallest shift between two angles. For instance, the angle difference between 0° and 170° may be 170° or 10° , but we chose 10° as the shift.

The absolute shift map comprised of all the shifts was calculated for each position. In Figure 2.2c (right), shifts (in gray scale, Figure 2.2b, middle right) were multiplied by pre-adaptation orientation tuning (Figure 2.2b, top) to enable comparisons between the maps. This allowed evaluating the effects of adaptation.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

2.3.9.2 *Relative shifts*

To compare the change in orientation between pre- and post-adaptation polar maps relative to the adapting orientation (90°), relative shifts were calculated as follow:

$$s = \min(|p1_{(i,j)} - a|, |180 - p1_{(i,j)} + a|) - \min(|p2_{(i,j)} - a|, |180 - p2_{(i,j)} + a|) \quad (8)$$

where, s , is the shift-amplitude associated with the pair of pixels at the map position (i, j) , $p1$ the pixel-orientation in the first map, $p2$ the orientation of the same pixel in the second map and a the adapting orientation. If s is positive, the difference between $p1$ and a is larger than the difference between $p2$ and a , which means that the pixel in the second map is closer to the adapting orientation than that of the first map. This type of shift is classified as attractive. On the contrary, if s is negative, the pixel in the second map is further from the adapting orientation than that of the first map, and the shift is categorized as repulsive. An example of relative shift map is shown Figure 2.2b (middle left).

2.3.10 **Permutation test**

A permutation test was used to compare maps. First, the Pearson correlation was calculated between the two compared maps. Then, hundred Pearson correlations were calculated between permuted/randomized versions of these maps. Finally, the probability that the real Pearson correlation belong to the same distribution as the correlations from permuted data was calculated using a t-test.

2.4 Results

Intrinsic optical imaging was performed before and after the adaptation period. Adaptation procedure induced a global shift of the preferred orientations in the investigated polar maps (Figure 2.2b top). As previously shown, strong changes occurred in the distribution of numerous orientation-domains between the pre- and post-adaptation sessions (Cattan et al., 2014). In the present investigation, we wondered if shift-amplitudes depended on the pixel-position on the map (i.e., in low or high orientation-gradient areas). We therefore compared the amplitudes of the shifts in orientation for different orientation-gradient spreads.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

2.4.1 Shift-amplitude increases logarithmically with the local gradient

The local gradient calculates the difference in orientation between adjacent pixels. The comparison of the pre-adaptation gradient-map (Figure 2.2a, bottom) and the absolute shift map (Figure 2.2b, middle right) enabled us to highlight parallels in the localization of high gradients and high magnitudes of shifts. Statistically, absolute and relative shift maps in Figure 2.2 were found to be highly correlated with the gradient map ($R = 0.32$ for absolute shifts, $R = 0.25$ for relative shifts, $p = 0$ in both cases, permutation test). To visualize these similarities, we multiplied the shift and the gradient maps so that the areas that displayed high gradients and high shifts appeared in white. By contrast, the areas where shifts or gradients were low appeared darker (Figure 2.2c, middle). To ascertain this observation, we calculated the average shift-amplitude as a function of the gradient (Figure 2.5a, white bars) for both absolute (top) and relative (bottom) shifts. Seven classes of gradients were distinguished in pre-adaptation maps: 0-0.25, 0.25-0.5, 0.5-0.75, 0.75-1, 1-1.25, 1.25-1.5°/μm and gradients superior to 1.5°/μm. Shift-map pixels were averaged by categories of gradient for each cat, and the resulting mean magnitudes of shifts were averaged between cats.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

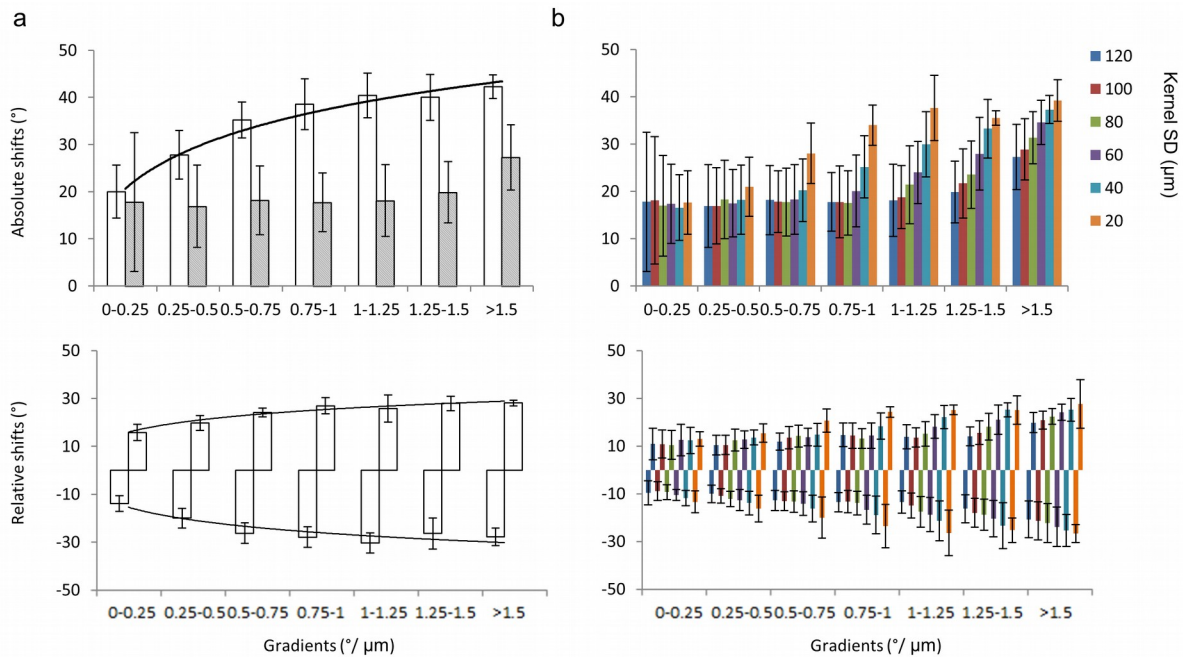


Figure 2.5 : *Shift-magnitude as a function of gradient. (a) Absolute shift-magnitude for local (white bars and extended (hatched bars) gradients (top) and relative shift-magnitude for local gradients (bottom). Logarithmic regressions are fitted on local gradient distributions (absolute shifts: $R^2 = 0.97$, $p = 0.0002$; relative attractive shifts: $R^2 = 0.95$, $p = 0.0008$; relative repulsive shifts: $R^2 = 0.83$, $p = 0.0207$). (b) Absolute (top) and relative (bottom) shift-magnitudes for extended gradients calculated with decreasing SD of the gaussian kernel. Absolute shift-magnitudes are significantly different for SD under $80 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$, ANOVA test). Error bars represent the SD of shift-amplitude measures.*

Absolute shift-amplitude reflects directly the variation of orientation between pre- and post-adaptation polar maps, whereas relative shift-amplitude indicates the orientation variation compared to the adapting orientation (is the post-adaptation orientation farther or closer from the adapting orientation than the pre-adaptation orientation?). Analyses suggested that the relation between shift amplitude and gradient may be modeled by a logarithmic curve ($r^2 = 0.97$, $r^2 = 0.95$, $r^2 = 0.95$ for absolute, relative attractive and relative repulsive shifts respectively). In addition, all shift-amplitudes for 0 to $0.25^\circ/\mu\text{m}$ gradients were significantly smaller than shift-amplitudes for 0.5 to 0.75, 0.75 to 1, 1 to 1.25 and 1.25 to $1.5^\circ/\mu\text{m}$ categories ($p < 0.001$, Tukey's Multiple Comparison Test). However, above $1.25^\circ/\mu\text{m}$, shift-amplitudes (both absolute and relative) were not significantly different, suggesting a saturation effect.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

According to these results, it appears that pixels within the polar map with similar preferred orientations are less susceptible to changes in their orientation than pixels located within regions encoding different preferred orientations. Moreover, the observed average shift-magnitudes always exceed the gradient of orientation (for instance, 0 to $0.25^\circ/\mu\text{m}$ gradients shift 20° on average, Figure 2.5a, top). This may be due to the fact that each pixel represents the mean response of many neurons with different preferred orientations. Also, shift-amplitude may not be determined only by the closest neurons but by a larger population of surrounding neurons, due to the spread of lateral connections.

2.4.2 Shift-amplitude is related to the orientation gradient within a 40 μm radius

To test the above hypothesis, we first computed extended gradients with a biologically realistic 120 μm SD (see Mariño et al., 2005, supplementary notes relative to network model). Contrary to what has been found for the local gradient, the extended gradient was not related to the absolute shift-amplitude ($p = 0.54$, ANOVA test, Figure 2.5a, top, gray bars). To test the influence of spread of lateral connections on shift-amplitude, we calculated gradients for decreasing SD (Figure 2.5b). We found that the absolute shift-amplitude increased significantly with the gradient for SD under 80 μm SD ($p < 0.01$ for SD = 20, 40, 60 and 80 μm , ANOVA test). This means that absolute shift-amplitude seems to be determined by local lateral connections (about 80 μm). A similar trend can be observed with relative attractive shift-amplitudes ($p < 0.01$ for SD = 20 and 40 μm , $p < 0.05$ for SD = 60 and 80 μm , Figure 2.5b, bottom), but significant differences were only found for an SD of 20 μm for relative repulsive shifts ($p = 0.02$, ANOVA test). Interestingly, in a fashion similar to the local gradients, the extended gradients underestimated the shift-magnitude, indicating that the adaptation process implies non-investigated mechanisms.

2.4.3 Gradients do not change the selectivity to orientations

As we found no relation between the shift-amplitude and the extended gradient (which reflects lateral connections' influences), we asked if we could observe, using optical imaging, that pixels in high gradient areas are broadly tuned compared to those in low gradient areas

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

because of the influence of adjacent neurons tuned to a large range of orientations. To investigate this, we compared tuning curves of pixels belonging to different gradient classes. In the case of a large spectrum response to an orientation, we expected the orientation tuning curve to have broader bandwidth because of an increase of the response to orientations on both flanks of the peak of the tuning curve.

Average tuning curves for pixels belonging to increasing gradient categories were computed before (Figure 2.6a, blue curves, top) and after (Figure 2.6a, red curves, middle) adaptation. All tuning curves were derived from single condition maps scaled between 0 and 1, to ensure that responses are comparable between different sessions and cats. After adaptation, the chosen gradient categories resulting from the pre-adaptation map were evaluated to see if the newly acquired tuning curve bandwidth depends on the original orientation-gradient. Note that for this analysis (Figure 2.6), the optimal orientation of tuning curves was arbitrarily fixed at 0° , allowing for the comparison of the bandwidths of the curves.

We observed that orientation tuning curves of pixels were not significantly different between various gradients ($p = 1$ for pre- and post-adaptation curves, ANOVA test). As a matter of fact, they were almost identical. Thus, we averaged the curves over all gradients to focus on the pre- and post-adaptation conditions (Figure 2.6a, bottom). We did not find any significant differences between the two conditions ($p > 0.06$ in all cases, t-test). These results indicate that the bandwidth of the selectivity for orientation does not significantly differ regardless of the gradient or pre-/post-adaptation conditions.

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

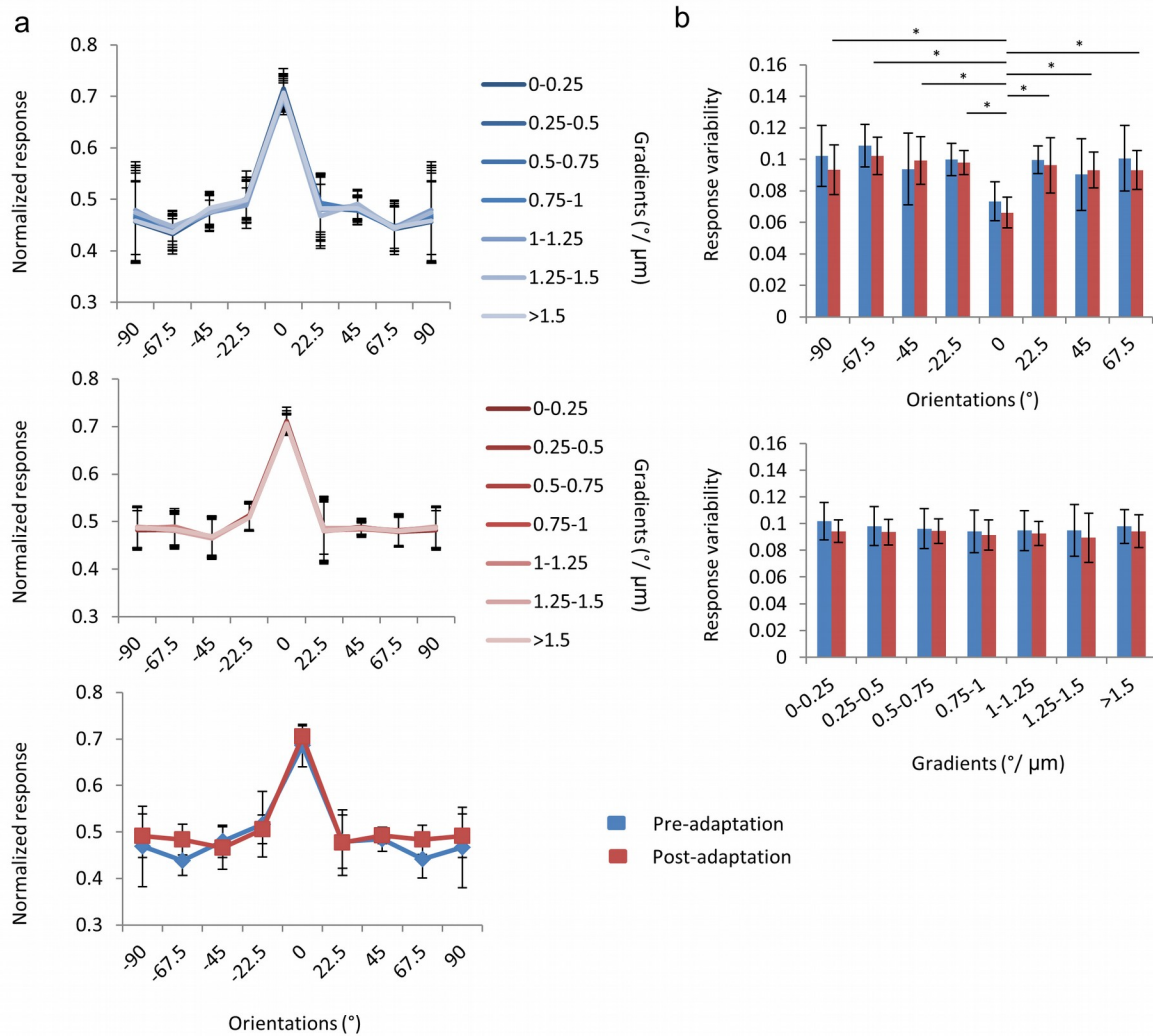


Figure 2.6 : Tuning width and response variability. (a) Average of tuning curves for increasing categories of gradient, pre- (top) and post- (middle) adaptation conditions derived from all cats. As the tuning curves did not significantly differ between gradients, all curves for pre- and post-adaptation were averaged (bottom). Orientation-values on the x-axis are relative; 0° corresponds to the more responsive orientation. Note that on the y-axis, response intensity was normalized between 0 and 1. Error bars represent the SD. (b) Response variability of normalized intensities (corresponding to the error bars in (a); top and middle) in pre- (blue) and post- (red) adaptation conditions as a function of orientation (top) and gradient (bottom). In (b) top, asterisks: significant difference ($p < 0.05$, Tukey's multiple comparison tests) between the preferred condition (0°) and all other gradient classes, only for post-adaptation gradients (red).

In addition, to examine whether the response variability (RV) of the pixels to orientation (black error-bars in Figure 2.6a) was influenced by the gradient or orientation, we averaged the RV of pixel-responses for each cat, by gradient or by orientation. The mean RV

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

value for each cat was averaged for all cats (Figure 2.6b top and bottom respectively). The same calculation was done for pre- (blue bars) and post- (red bars) adaptation conditions.

We observed that the RV decreased significantly for the preferred orientation in post-adaptation but not in pre-adaptation conditions ($p = 0.09$ for pre-adaptation, and $p = 0.005$ for post-adaptation, ANOVA test, Figure 2.6b, top). More specifically, the RV at all orientations after adaptation was significantly higher than that of the preferred orientation RV ($p < 0.05$, Tukey's multiple comparison tests). Additionally, the RV changed independently of the gradient ($p = 0.92$ for pre-adaptation and $p = 0.99$ for post-adaptation, ANOVA test, Figure 2.6b, bottom). No differences were observed between pre- and post-adaptation conditions for both variables ($p > 0.32$ for gradients and $p > 0.29$ for orientations, t-tests). In conclusion, we found that the RV was significantly smaller for the preferred orientation after adaptation and that adaptation procedure did not affect the tuning and the RV of pixels.

2.5 Discussion

Intrinsic optical imaging was performed before and after the adaptation period. We compared the shift-amplitude in orientation due to adaptation as a function of the orientation-gradient for local and extended gradient computation. We also compared the orientation tuning bandwidth in relationship to gradient magnitudes before and after adaptation.

2.5.1 Methodological concern

Intrinsic optical imaging measures oxygen saturation of hemoglobin. The increase in the intrinsic signal can be due to blood volume variations, blood flow, and light scattering enhancement (Grinvald et al., 1999). Although it has been demonstrated that oximetry signals reflect synaptic potentials and action potentials (Das & Gilbert, 1995; Toth et al., 1996), it is not a direct measure of neuronal activity. In addition, the signal is averaged over $20 \mu\text{m}^2$ of the cortical surface because of the camera's spatial resolution limitation. When considering the statistical error associated with light scattering and absorption combined with the blurring due to imaging system optics, pixel-orientations are likely to be an average of various orientations encoded by various cells and synaptic activities confined within $250 \mu\text{m}^2$ (Polimeni et al., 2005). However, notwithstanding the low spatial resolution of optical imaging, it has been

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

shown that orientations measured with this technique correlate very well with those measured in electrophysiology (Grinvald et al., 1986; Yousef et al., 1999; Nauhaus et al., 2008). In our study, the particular organization in pinwheels of portions of the maps, and the fact that gradients and shifts are not randomly distributed on the whole map ensures that the measured orientations are not due to noise.

The calculation of the gradient rests on the assumptions that (1) functional connections do not privilege neurons responding to particular orientations, (2) connection-efficiency decreases with distance, and, (3) neurons establish connections primarily in a 250 μm diameter. Obviously, if one of these premises were incorrect (e.g., functional connections could be modulated for the adapting orientation), the gradient values may not be entirely appropriate.

Eight orientations were used to construct tuning curves. Although we surely could gain precision in bandwidths measured by presenting more orientations (Nauhaus *et al.*, 2008), most of the studies that found differences in tuning curve bandwidth used eight orientations (Maldonado et al., 1997; Rao et al., 1997; Schummers et al., 2002, 2004; Swindale et al., 2003; Ikezoe et al., 2013). In addition, Womelsdorf et al. computed orientation maps of the same cortical region using 4, 8, or 16 stimulus orientations and showed that maps produced by 8 stimulus orientations differ negligibly from those produced by 16 orientations (Womelsdorf et al., 2001). From a practical point of view, as we evaluate the transient effect of adaptation, measuring eight orientation is a good compromise between the time of recording and the precision of the measure.

2.5.2 Amplitude of the shift

Neurons in the cat's visual cortex are organized in networks wherein they establish both excitatory and inhibitory reciprocal connections homogeneously distributed in a 500 μm diameter circle around themselves (Bosking et al., 1997; Yousef et al., 2001; Mariño et al., 2005). In addition, cells establish long intracortical connections linking domains responding to similar orientations (Gilbert & Wiesel, 1983, 1989; Ts'o et al., 1986; Malach et al., 1993). No evident difference between neurons in orientation-domains and pinwheel centers has been provided yet. The connectivity and the spatial spread of the dendrites are the same (Mariño et

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

al., 2005; Levy et al., 2014). Thus, neuronal preferred response to orientation should be mainly determined by the response to orientation of neurons that are situated within a radius inferior to 250 μm regardless of their location on the cortex. We indeed found that neurons in a 40 μm radius within homogeneous regions displayed smaller shift-amplitudes after adaptation than neurons in heterogeneous regions.

This result is coherent with previous data from Dragoi et al. (2001) who established tuning curves before and after adaptation based on neuronal firing-rate. In their case, the relationship between the magnitude of shift and the gradient of orientation was, however, linear, likely because of the smaller number of gradient classes than ours (4 classes versus 7). As our data are from a population of neurons (due to the optical imaging technique) rather than a limited number of single cells, we were able to observe a logarithmic relation between the orientation gradient and the shift magnitude.

Interestingly, this logarithmic trend indicates that the slope of increase in shift-magnitude is greater at lower gradients. According to Mariño et al.(2005), neuronal selectivity may emerge from a balance between the excitatory and inhibitory afferents. In pinwheel centers, the local cortical network provides broad excitations and inhibitions, whereas in orientation-domains, excitations and inhibitions are mainly iso-oriented. Thus, neurons in homogenous areas are not inhibited by a broad spectrum of orientation. Such narrow ranges of inhibition may facilitate displacement of preferred orientation.

Additionally, the fitted logarithmic curve suggests a saturation effect; although the maximum shift is 90° , pixels with a gradient above $1.5^\circ/\mu\text{m}$ display an average shift-magnitude of 42° . This can be due to physiological limitation in synaptic plasticity. First, the local inhibition could prevent large increases in firing rate, reducing the response of post-synaptic neurons to non-optimal orientations. Second, repeated visual stimulation during adaptation may saturate excitatory response mechanisms (through long term potentiation) by acting on intrinsic cellular pathways such as AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) post-synaptic receptor endocytosis (Moser et al., 1998; Heynen & Bear, 2001). A recent study also suggested that co-active excitatory and inhibitory synapses induced long term potentiation in both excitatory and inhibitory responses by acting on AMPA receptors (D'amour & Froemke, 2015). Such mechanism may stabilise the

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

excitation/inhibition ratio in case of large feedforward excitatory input induced by adaptation procedures.

Furthermore, we found that the relation between the shift-amplitude and the gradient depends on the extent of the area used to calculate the gradient. If the width is greater than 80 μm (rough approximation), no relation was found. This suggests that long-range-connection influences are limited compared to local connections.

Finally, previous interpretations of shift amplitudes assume that shifts in orientation occur mainly in the primary visual cortex and are not strongly bias by geniculate afferences. To our knowledge, only two studies have investigated orientation adaptation in the lateral geniculate nucleus (LGN) (Daniels *et al.*, 1977; Ye *et al.*, 2009). These studies reveal that few LGN cells are biased for orientation (about 20%). When submitted to adaptation, these cells shown a modest 3.26° shift amplitude. In addition, when the primary visual areas were inactivated, no consistent repulsive shift were observed (mean shift amplitude = 0.5°), suggesting the LGN shifts are due to primary visual areas feedback (Ye *et al.*, 2009). Thus, shifts observed in this study in the primary visual cortex are unlikely due to LGN inputs.

2.5.3 Selectivity to orientation

Neurons in orientation-domains receive local inputs from neurons responding to a narrow range of orientations whereas neurons in a pinwheel receive considerably larger spectrums of inputs. As a consequence, membrane potential (MP) in pinwheel neurons is broadly tuned compared to orientation-domain neurons (Schummers *et al.*, 2002). However, it has been shown that the MP tuning does not determine the tuning of spike-frequency (Carandini & Ferster, 2000; Volgushev *et al.*, 2000), which was found unchanged with the gradient of orientation despite the fact that the bandwidths of the MP tuning were different (Dragoi *et al.*, 2001; Schummers *et al.*, 2002, 2004).

As optical imaging records cells' activity (including MP) and not only spikes, we expected to observe an increase of tuning width for high gradients due to the recording of MP as has been previously shown by Rao *et al.* (1997) and Swindale *et al.* (2003). Surprisingly, we found no significant difference between tuning curves as a function of the gradient. In the Rao

2 Pinwheel centers exhibit more plasticity than iso-orientation domains in the cat primary visual cortex.

et al. study, this difference was weak and unfortunately the measures of standard deviations were missing, thus the magnitude of the difference is difficult to quantify. In our case, the RV was too large to conclude that the tuning curves had different bandwidth according to the gradient or between pre- and post-adaptation conditions. This is likely due to the fact that optical imaging technique averages the neuronal responses under each pixel. In addition, each point of tuning curves is an average of thousands of pixels with various response intensities. We subsequently asked if the RV were stable across conditions. Interestingly, we found that the responses at the preferred orientation presented less variability, likely because at the preferred orientation the synaptic activity is associated to increased strength of the input.

2.5.4 Conclusions

We found that the shift-amplitude followed a logarithmic curve in relation to the increasing gradients. Since logarithmic curves present a steeper slope for small x-values, it follows that plasticity was further facilitated when preferred orientations encoded by neurons were similar (i.e., in orientation-domains). We also observed that the shift-amplitude of preferred orientation of pixels after adaptation is restricted, suggesting the existence of mechanisms limiting neuronal plasticity. We additionally established that the neuronal preferred orientation is likely not determined by remote lateral connections, but by local interactions within an approximate radius of 40 μm around each neuron.

2.6 Acknowledgments

SM was supported by the Natural Sciences and Engineering Council of Canada (6943-2010RGPIN). We thank Philippe Cattan, Camille Macnaughton and Stephen Itaya for their helpful comments on the manuscript, Jean Rouat and Vincent De Ladurantaye for technical advice on gradient computation.

3 COMPARATIVE ANALYSIS OF ORIENTATION-MAPS IN AREAS 17 AND 18 OF CAT PRIMARY VISUAL CORTEX FOLLOWING ADAPTATION

Sarah Cattan^a, Lyes Bachatene^a, Vishal Bharmauria^a, Jeyadarshan Jeyabalaratnam^a, Chantal Milleret^b, Stéphane Molotchnikoff^{a,*}

^a Department of Biological Sciences, University of Montreal, Montréal, PQ, H3C 3J7, Canada

^b Neural bases of spatial memory and navigation, CIRB - Collège de France (CNRS UMR 7241, INSERM U1050, UPMC ED 158, MEMOLIFE PSL), 11 Place Marcelin Berthelot, 75005 Paris

This article was published in European Journal of Neuroscience. DOI : 10.1111/ejn.12616

3.1 Abstract

Object-orientations in the visual field are columned into specific orientation domains in the primary visual cortex (areas 17 and 18) of cats. At single cell level, adapting area 17 (A17) neurons to a non-preferred orientation (adaptor) shifts their preferred orientation either toward the adaptor (attractive shift) or away from it (repulsive shift). Since areas 17 and 18 (A18) are reciprocally connected, we seek to determine how changes in preferred orientations in A18 neurons are correlated to changes recorded in A17 anesthetized cats. To this aim, we simultaneously traced populations of neurons in A17 and A18, using intrinsic optical imaging, before and after long (twelve minutes) and short (three minutes) adaptations. The comparison of A17 and A18 maps pre- and post-adaptation showed that variance in shift-amplitudes is greater in A18 than A17 for short adaptations. Our results indicate a rapid reconfiguration of functional maps that may spread to many cortical areas.

3.2 Introduction

In spite of numerous investigations, how external environment is represented in internal brain states, is a domain yet to be comprehensively explored. However, nowadays it is

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

widely accepted that neurons coordinate their activity in fine-scale networks to process the sensory information (Hebb, 1949; Lindquist & Barrett, 2012; Miller & Buschman, 2013; Sporns, 2013). These circuits are flexible, allowing neurons to adapt in response to frequent changes of inputs from the environment (de Jong et al., 2012; Grossberg, 2013). Therefore, sub-networks or micro-circuits may be considered as a dynamic system, wherein — at a given point in time, environmental conditions transiently induce a steady-state of the neuronal system. For instance, if an environmental input varies sufficiently to reach a threshold level, the neuronal system becomes unstable and progresses to another state of disambiguation, thus, reflecting the impact of new inputs. Such progression in change of brain-state changes results from rules that still remain poorly understood.

To understand these mechanisms, plastic modifications (in our analogy, the switch to another steady-state) can be artificially induced in the brain by presenting an unusual stimulus compared to natural conditions (with variations in shape, color, motion, duration). This process of imposition of stimulus is called adaptation (Kohler, 1962). In the primary visual cortex (area 17), adaptation studies have been carried out using a drifting sine-wave grating, called adaptor, which is applied within the boundaries of the cellular receptive field for variable amounts of time (few milliseconds to several hours) (Harris & Calvert, 1989; Dragoi et al., 2000; Kohn, 2007; Zhang et al., 2009). After adaptation, most neurons change (shift) their original preferred orientation and acquire a new optimal orientation. Neurons typically display two behaviors post-adaptation: attractive shifts and repulsive shifts. An attractive shift refers to the displacement of preferred orientation of neuron toward the adaptor; whereas, a repulsive shift corresponds to the movement away from it.

Previous studies suggest that the shift depends on the duration of the adaptation: shifts are mainly repulsive (i.e. neurons respond less to the adaptor) for shorter adaptations (less than six minutes) (Dragoi et al., 2000; Ghisovan et al., 2009), and mostly attractive for adaptations exceeding ten minutes (Ghisovan et al., 2009; Bachatene, Bharmauria, Rouat, et al., 2012; Bachatene et al., 2013). In addition, the shift-amplitude seems to augment as a function of gap between the adaptor and the initial preferred orientation (Dragoi et al., 2000; Kohn, 2007). Here, we compared the effects of short (3 min) and long (12 min) periods of adaptation on

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

orientation shifts in areas 17 and 18 (A17 and A18) neuronal population using cortical activity imaging (optical imaging).

A17 neurons' preferred orientations are not exclusively derived from direct feed-forward inputs (i.e. lateral geniculate nucleus or LGN), because elicited responses are also influenced by local and long-range connections (Gilbert & Wiesel, 1989; Chavane et al., 2011). Furthermore, extensive feedback loops from other cortical areas contribute to setting of A17 neuronal tuning, even in absence of any visual stimulation (Bullier et al., 1988; Shibata et al., 2011; Muckli & Petro, 2013). In particular, the cat's A18 exhibits strong reciprocal connections with A17 (Symonds & Rosenquist, 1984; Salin et al., 1995), which relay X geniculate cells' inputs to A18 (Freund et al., 1985; Dreher et al., 1992). In addition to structural connectivity, it has already been shown that these areas exhibit functional interaction in orientation tuning, since an inactivation of A17 changes the orientation sensitivity of A18 cells (Chabli et al., 1998). Thus, recording adaptation influences in A17 and A18 simultaneously may contribute to further understanding of neuronal interactions and information processing within these areas.

3.3 Materials and Methods

3.3.1 Animal preparation

Six anesthetized adult cats (*Felis catus*) of either sex, supplied by the Division of Animal Resources of the University of Montreal, were used. Experiments were carried out in accordance with the guidelines approved by the NIH in the US, CCAC, Institutional Animal Care and use Committee of University of Montréal (CDEA) regarding the care and use of animals for experimental procedures. The experimental protocols were approved by the CDEA.

Animals were first sedated with acepromazine maleate (1 mg.kg⁻¹, i.m., Atravet; Wyeth-Ayerst, Guelph, ON, Canada) and atropine sulfate (0.04 mg.kg⁻¹, i.m., Atrosa; Rafter, Calgary, AB, Canada) and anesthetized with ketamine hydrochloride (25 mg.kg⁻¹, i.m., Rogarsetic; Pfizer, Kirkland, QC, Canada). Anesthesia was sustained during surgery using isoflurane-ventilation (2%, AErrane; Baxter, Toronto, ON, Canada). After surgery, animals

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

were paralyzed by perfusing gallaminetriethiodide (40mg, i.v., Flaxedil; Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA), fixed in a stereotaxic apparatus, and artificially ventilated with a mixture of O₂/N₂O (30:70) containing isoflurane (0.5%). Paralysis was maintained by a perfusion of gallaminetriethiodide (10 mg.kg⁻¹.h⁻¹) in 5% dextrose lactated Ringer's nutritive solution.

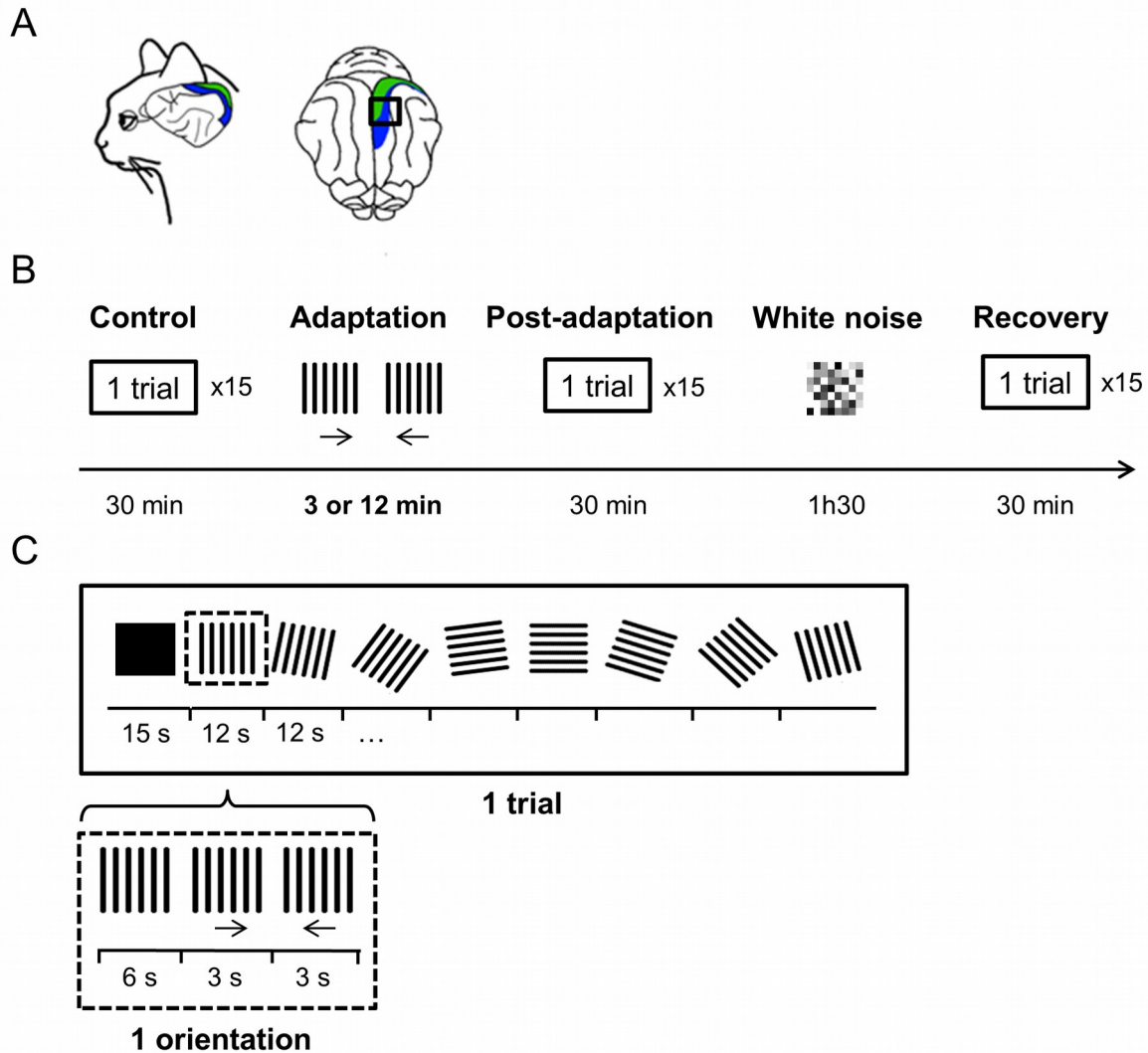


Figure 3.1: Sequence of stimuli presentation. (A) Craniotomy location (red square) on the cat stereotaxic map. A17 is shown in green and A18 in blue. (B) Succession of all presented stimuli. The pink trial in A was repeated at least 15 times for each condition. (C) Stimuli sequence presented during one trial (inside the pink rectangle). Stimuli-details for the presentation of an orientation are framed in yellow. Stimuli-durations are indicated under the black line. Small black arrows under some gratings indicate the direction of the drift.

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

A round chamber (15 mm in diameter) was fixed with dental cement (Jet; Lang Dental MFG. Co. Inc., Chicago, IL, USA) above one hemisphere's A17 and A18 (AP -5 to 5, LM 0 to -10, according to the Tusa (1979) stereotaxic map, see Figure 3.1A). After craniotomy the dura mater was removed and the chamber was filled with mineral oil (150 mPa.s viscosity; Fluka, Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) and closed with a cover glass.

The pupils were dilated with atropine sulfate (1%, Isopto-Atropine; Alcon, Mississauga, ON, Canada) and the nictitating membranes were retracted with phenylephrine hydrochloride (2.5%, Mydrin; Alcon). Contact lenses with artificial pupils (5 mm diameter, University of Montreal, PQ, Canada) were placed on the cat's eyes to prevent the cornea from drying. The contralateral eye was covered with a mask.

3.3.2 Visual stimuli

An entire sequence of stimulation was ordered as follows: a control session directly followed by a 3 or 12 min adaptation, a post-adaptation session, a 90 min period during which random dots of different contrasts were presented in full-screen to prevent the potential effects of visual deprivation (Watroba et al., 2001), and a recovery session (Figure 3.1B). Typically, control results were compared with post-adaptation and recovery results to estimate the effect of adaptation and de-adaptation processes respectively.

Achromatic gratings (contrast 75%, generated by the VSG software; Cambridge Research Systems, Rochester, England), presented randomly (in order to avoid stimuli-order bias) that rotated in eight different orientations ($0^\circ, 22.5^\circ, 45^\circ, 67.5^\circ, 90^\circ, 112.5^\circ, 135^\circ, 167.5^\circ$) were used as stimuli to reveal orientation maps in control, post-adaptation and recovery sessions (Figure 2.1C top). A spatial frequency of 0.3 cycle/ $^\circ$ was chosen to stimulate A17 and A18 equally (Tani et al., 2012). Each trial started with presentation of a black screen for 15 s followed by presentation of every orientation (12 s). For each presented orientation spanning 12 s, the grating was kept stationary during the first 6 s to remove the cortical activity due to the stimulus-onset, and drifts to the left for the next 3 s, and then to the right for the last 3 s to maximize cortical-responses (Figure 3.1C bottom). The temporal frequency of the drift was set at 1 Hz. Although this temporal frequency is appropriate to elicit responses in A17 (Movshon

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

et al., 1978), yet A18 is sufficiently activated at this frequency to develop orientation maps. To average cortical responses for each orientation, fifteen trials were recorded.

Stimulus used for adaptation was a 90° grating (adapting orientation or adaptor) drifting alternatively in left and right directions during 3 or 12 min of adaptation.

Visual stimuli were presented on a full-screen of 21-inch monitor (Sony GDM-F520 Trinitron, Tokyo, Japan) placed at 57 cm from the cat's eyes.

3.3.3 Data acquisition

The cortex was illuminated with 630 nm light, because at this wavelength, optimal cortical activation is reflected by light-absorption (related to the oxygen saturation of hemoglobin) and light scattering (related to the synaptic transmission) (Cohen, 1973). Cortex-images were captured with a CCD camera (Dalsa 1 M60P; Waterloo, ON, Canada), composed of two 50 mm f1.2 lenses arranged in tandem, and focused 500 μm below the cortical surface (corresponding approximately to the cat's cortical layer III). Images were digitized by Imager 3001 (Optical Imaging, Germantown, NY, USA) using a spatial resolution of 1024 x 1024 pixels (binned 2 x 2), and a temporal resolution of 20 ms-frame duration. Since the cortical activity causes light-absorption, the areas activated by the presentation of one orientation appear darker on the picture taken by the camera, thus, giving rise to black spots on denoised images (Figure 3.2A).

For each orientation, recordings of the cortex occurred for 3 s during the stationary stimulus and for 3 s during the drifting stimulus in either direction.

3.3.4 Data processing

Image analysis was performed using MATLAB programs (MathWorks, Natick, MA, U.S.A.).

3.3.4.1 Denoising

Thirty images were recorded for every orientation. As the last images displayed more activity than initial pictures, the average of the last ten images (21 to 30) was divided by the

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

average of the first twenty frames (1 to 20). This calculation is done in order to remove the non-specific activity in initial images, nevertheless, preserving the specific activity recorded mostly in the last frames. Then the generalized indicator function method by Yokoo et al. (2001) was applied. In short, this method extracts the frames that account for as much of the signal as possible using principal component analysis and optimizes the differences between signal and noise. For each orientation, a single condition map was generated by summing the resulting image for this orientation across all trials. Black spots corresponding to cortical activity are clearly visible on the obtained maps for each presented orientation (Figure 3.2A).

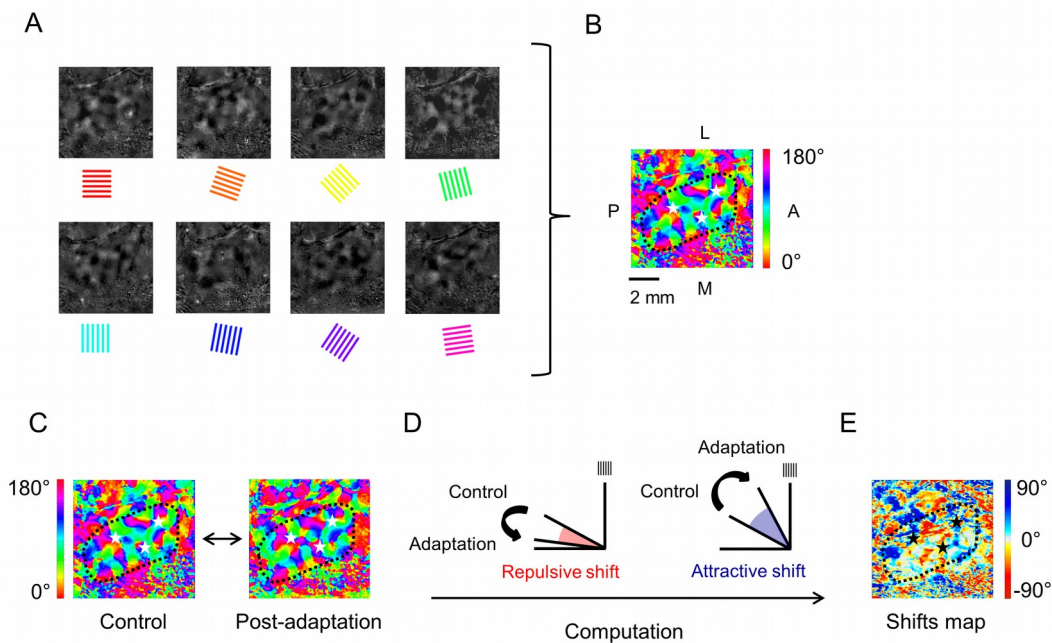


Figure 3.2 : Construction of maps. (A) Single condition maps obtained after denoising for each presented orientation (specified by colored gratings under images, colors are matched to the color scale in (B)). (B) Polar map resulting from the vector sum of maps in (A). The color scale represents the pixels' preferred orientations. L, lateral; M, median; A, anterior; P, posterior. (C) Polar maps without intensity for control and post-adaptation. (D) Shift calculation from polar representation of control and adaptation maps. The grating above the y-axis represents the adapting orientation (vertical, 90°). (E) Shift-map: the color scale represents the shift-amplitude (as calculated in (D), red scale corresponds to repulsive shifts and blue scale represents attractive shifts). The area of interest is delimited by a black dashed line. Black and white stars are position references.

3.3.4.2 Polar Maps

Each pixel of a single condition map was associated to a vector with a magnitude corresponding to the pixel value (i.e. a decimal number corresponding to the amount of light

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

received by the camera), and the direction representing the presented orientation. The sum of the pixel-vectors situated at the same position on the map was calculated across all single condition maps. The resulting direction represents the preferred orientation of each pixel and the resulting magnitude corresponds to the theoretical response-intensity for this orientation. Polar maps of the preferred orientation of pixels and were generated for each condition (Figure 3.2B).

3.3.4.3 Orientation maps

On polar-maps, orientations were represented on a continuous scale. To statistically compare pixel-orientations, we grouped them to match the eight presented orientations (Figure 3.3A). Since they were separated by 22.5° , orientations falling within the range [presented orientation $\pm 11.25^\circ$] were grouped. For instance, all pixel-values within [33.75; 56.25] were replaced by 45° . An example of orientation-maps for control, post-adaptation and recovery conditions for two areas located in A17 and in A18 is shown in Figure 3.3B. It should be noted that orientation-domains vary with adaptation.

3.3.4.4 Shift-amplitude and categorization

To quantify changes in pixel-orientation between any two polar maps relative to the adapting orientation, a shift was calculated for the corresponding pixel (pair) on each map as follows:

$$s = \min(|p_1 - a|, |180 - p_1 + a|) - \min(|p_2 - a|, |180 - p_2 + a|) \quad (1)$$

where, s , is the shift-amplitude associated with the pair of pixels; p_1 , the pixel direction in the first map; p_2 , the direction of the same pixel in the second map and, a , the adapting orientation. If s is positive, the difference between p_1 and a is larger than the difference between p_2 and a , which means that the pixel in the second map is closer to the adapting orientation than that of the first map. This type of shift is classified as attractive. On the contrary, if s is negative, the pixel in the second map is further from the adapting orientation than that of the first map, and the shift is categorized as repulsive (see Figure 3.2C and D for intuitive representation of shift-categorization, and Figure 3.2E as an example of shift-amplitude map). Since one pixel can be associated to two angles (for instance 0° and 180°

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

represent the same stimulus), in that case, we took the minimal angle with respect to the adaptor. Shift-amplitudes lower than 5° were considered statistically insignificant ($p < 0.01$, t-test) and were not categorized.

3.3.4.5 Statistics

Results for 3 and 12 min adaptation were averaged over 4 and 6 cats respectively. Because orientations (represented on the same map) and conditions (control, post-adaptation and recovery-maps derived from the same cat) are dependent variables, we used repeated measure ANOVA tests (to compare orientations and conditions) along with post-hoc Tukey or Dunnett's multiple comparison test and paired two-tailed t-tests.

Pearson coefficient was calculated to quantify the 'goodness of curves' fits and the correlation between data matrices. To assess the significance of the difference between two correlation coefficients, we constructed 95% confidence intervals using the Fisher r-to-z transformation.

3.3.5 Electrophysiological control

In few experiments, conventional electrophysiological recordings were performed after adaptation to confirm the orientation maps and the optimal orientation as derived from multi-cellular tuning curves. Protocol is based on Bachatene et al. (2013) study.

Firstly, optical imaging was done and a polar map was computed (see above). The polar map was overlaid with an image of cortical blood vessels taken with the optical imaging camera. Recording wavelength for the camera was set at 546 nm for better visualization of blood vessels (Grinvald et al., 1999). Thereafter, two well defined orientation domains were chosen for electrophysiological recordings in each area. A tungsten microelectrode was positioned within each selected domain with reference to the blood-vessel pattern. Tuning curves were calculated using multi-unit spike trains accumulated during data acquisition (the spontaneous activity was subtracted) and modeled with Gaussian like function as described below:

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

$$y = y_0 + \frac{A}{w \sqrt{\frac{\pi}{2}}} \cdot e^{-2 \left(\frac{x-\mu}{w} \right)^2} \quad (2)$$

Where, y_0 , is the offset; A , the area of the Gaussian; w , the standard deviation and, μ , the center of the Gaussian.

An example of electrophysiological control is presented in Figure 3.3C, where two electrodes were placed in 0° and 90° domains corresponding to red and light blue colored areas respectively on the polar map (on the left). We found that in these areas, cells were globally tuned to 0° and 90° respectively (see associate tuning-curves Figure 3.3C right), which coincide with optical imaging data.

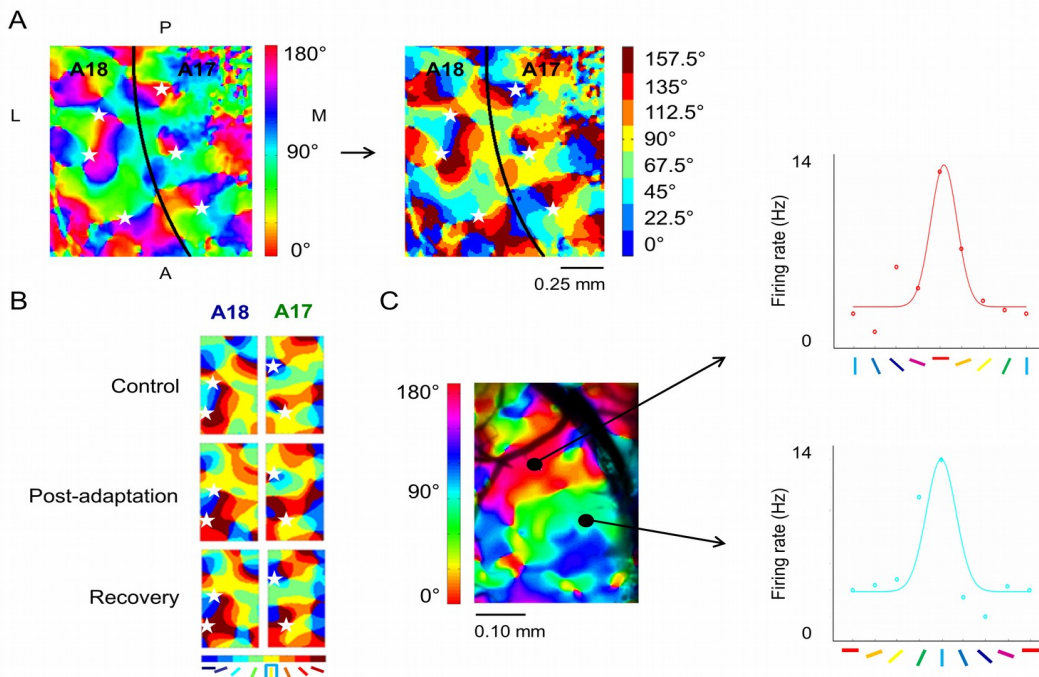


Figure 3.3 : Polar maps and electrophysiology. (A) Pixel-orientations of the polar maps (left) are regrouped into the eight presented orientations (right). Selected locations in A17 and A18 are shown in (B). L, lateral; M, median; A, anterior; P, posterior. (B) Changes in pinwheel organization at the same location in A17 and A18 (columns) in control (upper row), following adaptation (middle row) and recovery (lower row) conditions. The orientation inside the blue square under the colored bar indicates the adapting orientation. (C) Correspondence between orientation maps and electrophysiological multi-unit recordings. (Left) Positions of microelectrodes (black points) are indicated on the polar map. Associated tuning curves are presented on right ($R = 0.80$ red curve, $R = 0.64$ blue curve). White stars are position references.

3.4 Results

To compare adaptation-influences in A17 and A18, orientation and intensity-maps were created before and after adaptation procedures. Recovery-maps were generated 90 min after the end of adaptation. Since it has previously been reported that neurons recover their original preferred selectivity at a rate 12 times slower than the adaptation rate (Dragoi et al., 2000; Nemri et al., 2009), we expected that most neurons would recover their original preferred selectivity after 3 minutes of adaptation, and two-third of neurons after 12 minutes of adaptation. A typical example of control, post-adaptation and recovery orientation maps is shown in Figure 3.3B.

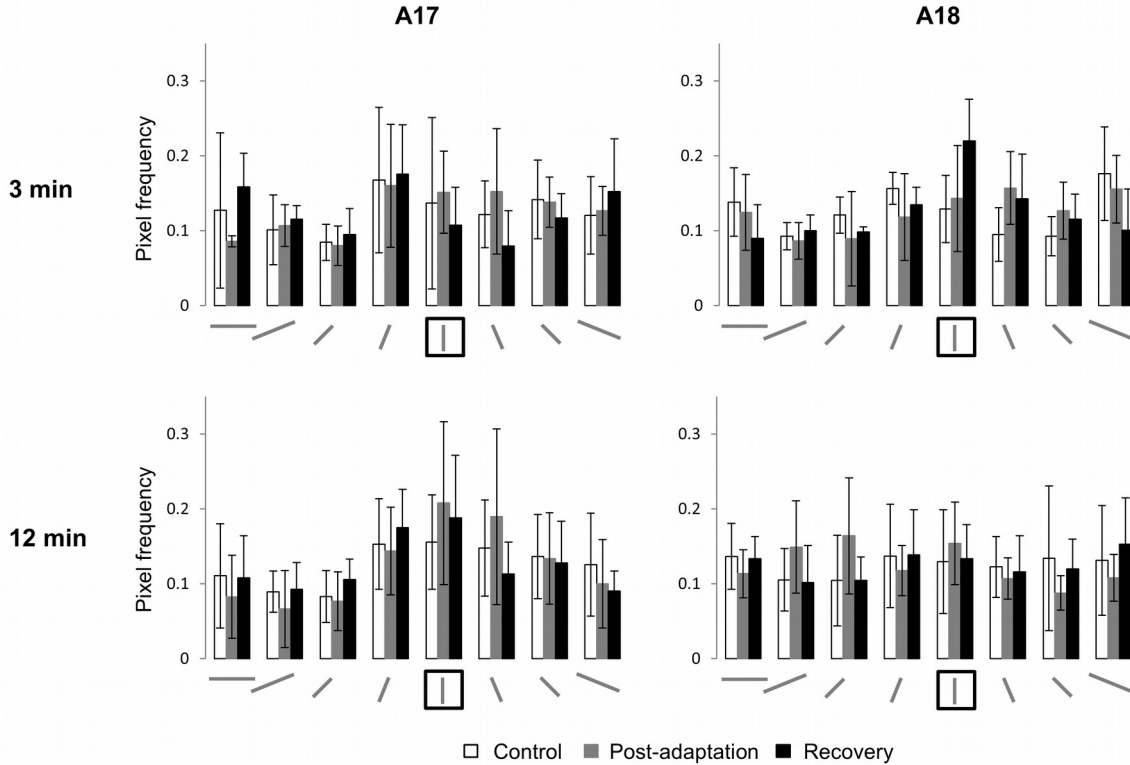


Figure 3.4 : Orientation-representation across conditions. The first row and first column correspond to 3 min adaptation and A17 location respectively; the second row and the second column represent 12 min adaptation and A18 location respectively. The average pixel frequencies for each orientation are represented for control, adaptation and recovery conditions on y-axis. The oriented bar inside the blue squares indicates the adapting orientation; error bars represent the standard deviation.

3.4.1 Orientation-proportions remain same post-adaptation

From orientation-maps, the proportion of pixels for each orientation is displayed in Figure 3.4. Pixel-proportion averages (or pixel frequency as we term them, and normalized to one on Y-axis, one corresponds to 100%) were determined at all experimental conditions following 3 or 12 min of adaptation, for A17 and A18. We found a classical slight bias favoring the vertical orientation (in A18, $p < 0.01$ for recovery after 3 min adaptation, $p < 0.05$ for post-adaptation and recovery after 12 min adaptation; in A17, $p < 0.05$ for post-adaptation and $p < 0.01$ for recovery after 12 min adaptation, ANOVA tests and Dunnett-test). This is likely due to neuronal preference to cardinal orientations in cat A17 (Wang et al., 2003; Huang et al., 2006; Ghisovan et al., 2009). Moreover, there was no significant difference in the proportion of pixels representing orientations between control, adaptation and recovery conditions ($p > 0.06$, ANOVA test). It may be worthwhile to underline that the distribution displays preferred orientation of pixels at a given time and does not provide information about pixel-wise changes that may have occurred due to adaptation. We therefore analyzed pixel-shifts between control and post-adaptation maps.

3.4.2 Direction of neuronal orientation shifts depends on the remoteness of original preferred orientation from the adaptor

Thereafter, we measured the proportion of pixels that shifted their orientation in either directions, and the magnitude of these shifts after 3 min and 12 min of adaptation. Figure 3.5 illustrates these data, grouped into orientation classes of 22.5° . In each histogram, attractive shifts are represented by blue bars, whereas, repulsive shifts are illustrated by red bars. The computation for shift-direction categorization is explained in method section.

The proportions and magnitudes of shifts were systematically and significantly different across orientations ($p < 0.003$, ANOVA test). In both adaptation protocols (3 min and 12 min) the proportions and amplitudes of repulsive transfers are higher for orientations close to the adapting orientation ($p < 0.01$ between 0° and 90° in all cases, Tukey-tests). For instance, after 3 min-adaptation in A17 (Figure 3.5A left), pixels whose initial preferred

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

orientation was closer to the adaptor exhibited a higher rate of repulsive shifts (top). In addition, these repulsive shifts occurred with higher magnitudes (bottom).

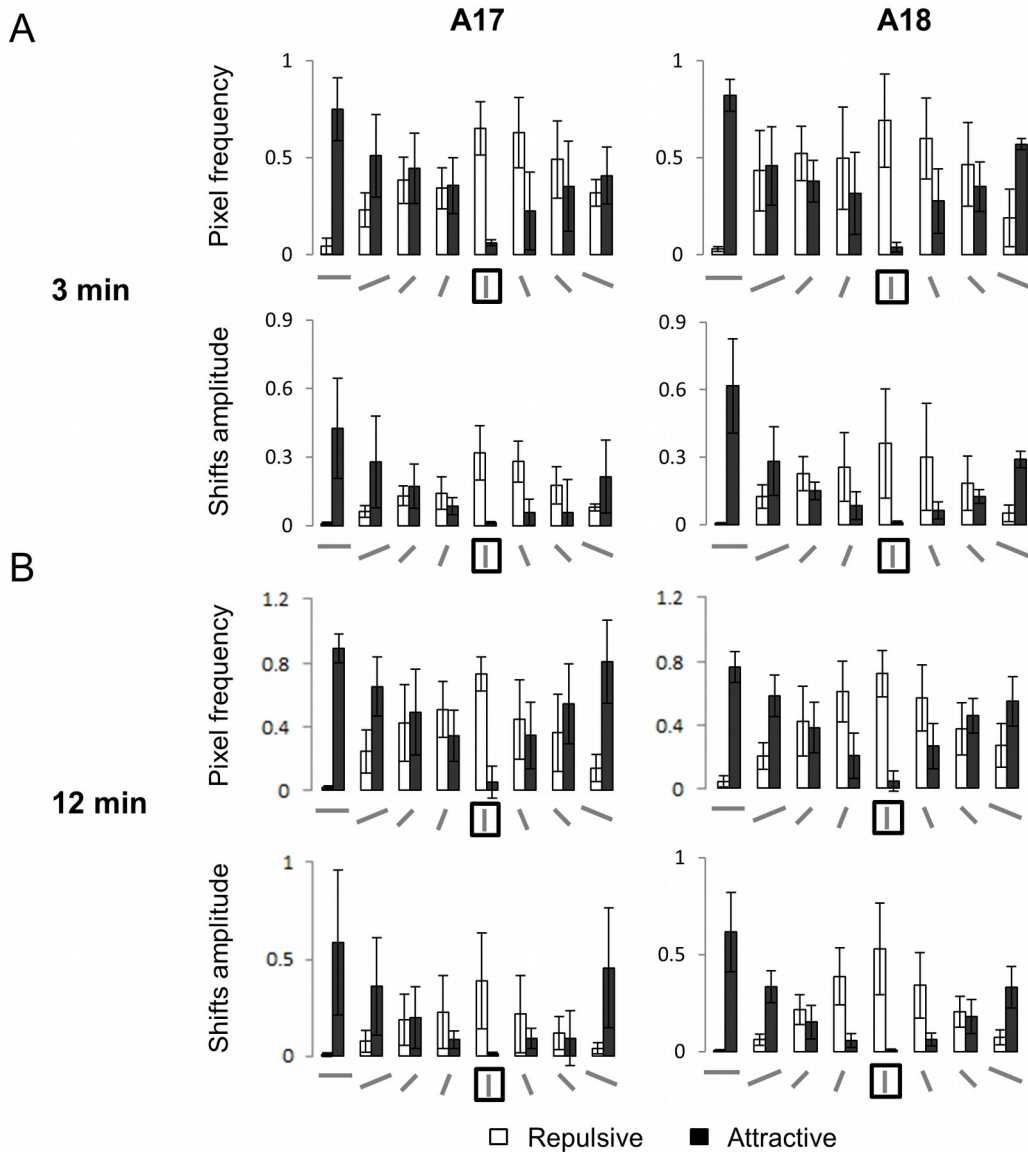


Figure 3.5 : Pixel frequencies of orientation-distribution and magnitude of shifts. The first column corresponds to A17 location and the second column represents A18 location. (A) Average frequencies of attractive and repulsive shifts for each control-orientation (upper row) and average amplitude of attractive and repulsive shifts for each control-orientation (bottom row) for 3 min adaptation. (B) Average frequencies of attractive and repulsive shifts for each control-orientation (upper row) and average amplitude of attractive and repulsive shifts for each control-orientation (bottom row) for 12 min adaptation. The oriented bar inside the bold squares indicates the adapting orientation. Error bars represent the standard deviation.

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

For attractive shifts, the distribution for orientation proportions and amplitude of shifts exhibited an opposite pattern. In both areas, for orientations close to the adaptor (90°), the proportion of pixels that displayed attractive direction is smaller. The number of pixels showing attractive shifts increases (Figure 3.5A and B top) with the gap between initially preferred orientations and the adaptor. An analogous U-shaped distribution is computed for shift-magnitude (Figure 3.5A and B bottom). In A17, after 3 min of adaptation (Figure 3.5A left), shift-proportions and amplitudes change from one orientation to another in a similar fashion ($p < 0.0001$, ANOVA test). The proportion of shifted pixels as well as the amplitude are significantly larger at 90° with respect to the flank orientations (i.e. 0° , 22.5° , 45° , and 157.5° for shift-proportions; 0° , 22.5° and 157.5° for shift-amplitudes, $p < 0.05$, Tukey-tests).

Additionally, at the flanks and the adapting orientation, the pixel proportion and shift amplitudes are significantly different for attractive and repulsive shifts ($p < 0.03$ at 0° and 90° , t-tests). This supports the fact that shift-behavior depends on the orientation distance between the original preferred orientation and the adaptor. However, for both attractive and repulsive shifts, the difference in amplitude of shifts and pixel proportion is insignificant between A17 and A18 ($p > 0.1$ for all orientations, t-test). We conclude that, in both areas, adaptation affects the average shift-amplitude and pixel-proportion in a similar manner.

The same behavior is observed after 12 min-adaptation (Figure 3.5B), that is, no significant difference was found, indicating that duration of adaptation may not influence adaptation mechanisms.

3.4.3 Orientation-map modifications are greater in A18 than A17

Matrices in Figure 3.6A show the modification of pixel-orientation induced by adaptation. For example, we chose all pixels corresponding to 45° orientation in the post-adaptation orientation map. Then we selected the pixels situated at the same locations in the control orientation map and noted the initial orientation of these particular pixels. Thereafter, the proportion of pixels that shifted their orientation to the same value (for instance from 45° to 65°) in each selected orientation was calculated. These proportions are represented in a matrix, wherein the rows represent the orientation on the post-adaptation map and columns stand for orientation on control maps. Matrices can be inferred in the following way: e.g., in

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

the matrix corresponding to 3 min-adaptation in A17 (top left), the pixels post-adaptation at 0° (first row of the matrix, each colored square represents pixel-proportion at the control orientation) were distributed originally (prior to adaptation) as follows: 0.32 at 0° (yellow square), 0.14 at 22.5° , 0.06 at 45° , 0.03 at 67.5° , 0.03 at 90° , 0.07 at 112.5° , 0.1 at 135° , 0.25 at 157.5° (see the color bar in Figure 3.6A for proportions). The matrices underscore a general trend of shift-amplitudes: if majority of pixels are distributed close to the diagonal (i.e. the post-adaptation orientation), this indicates that shifts are mostly small; conversely, if pixels are more evenly distributed, this implies that shifts can be greater or smaller irrespective of initial orientation, leading to more variability in shift-amplitudes. Notably, the highest proportions (> 0.2 , green on the figure) are distributed along the diagonal of the matrix. This unequivocal diagonal distribution indicates that, following adaptation, a substantial population of cells maintains orientation selectivity roughly close to orientations recorded in control condition.

Furthermore, correlating 3 and 12 min-adaptation matrices in A17 showed a close similarity ($R = 0.82$), implying that the redistribution of shift-amplitudes is not greatly affected by the duration of adaptation in A17. Interestingly in A18 (Figure 5.6A right), such pronounced diagonal distribution is virtually missing for short adaptation (correlation analysis shows that A17 and A18 matrices for 3 min-adaptation are very different, $R = 0.46$); and is even more dispersed for long adaptation (12 min). Indeed, the Pearson coefficient between matrices for 3 and 12 min-adaptation in A18 ($R = 0.53$) is significantly lower ($p < 0.05$, Fisher transformation, see methods) than the Pearson coefficient in A17 ($R = 0.82$), indicating that effect of adaptation duration on shift-amplitudes is stronger in A18. Additionally, in A18, the highest proportions of pixels are not evenly distributed along the diagonal in comparison to A17. For example, in case of 3 min-adaptation — neurons that were selective to 45° orientation post-adaptation, 23% of them were tuned to 157.5° prior to adaptation. This difference signifies that in A18, the initial and post-adaptation orientations can be very distant.

To examine these observations in depth, the averaged distribution of pixels is displayed in both areas (Figure 3.6B). In these histograms, firstly, the distributions (matrices lines) were normalized by attributing zero degree to the post-adaptation orientation, and then the average was calculated over columns (Figure 3.6B left). Thereafter, Gaussian curves were fitted to the

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

data (Figure 3.6B right). In line with the results of the matrices (Figure 3.6A), the mean distribution in A18 (blue curve), as expected, is flatter than in A17 (green curve) for 3 min or 12 min of adaptation. Furthermore, for 3 min of adaptation, the variance in shift-magnitude is significantly higher in A18 ($p < 0.01$ for 3 min, $p = 0.13$ for 12 min, Fisher-test) than A17. Thus, it appears that cells in A18 are more sensitive to adaptation than in A17.

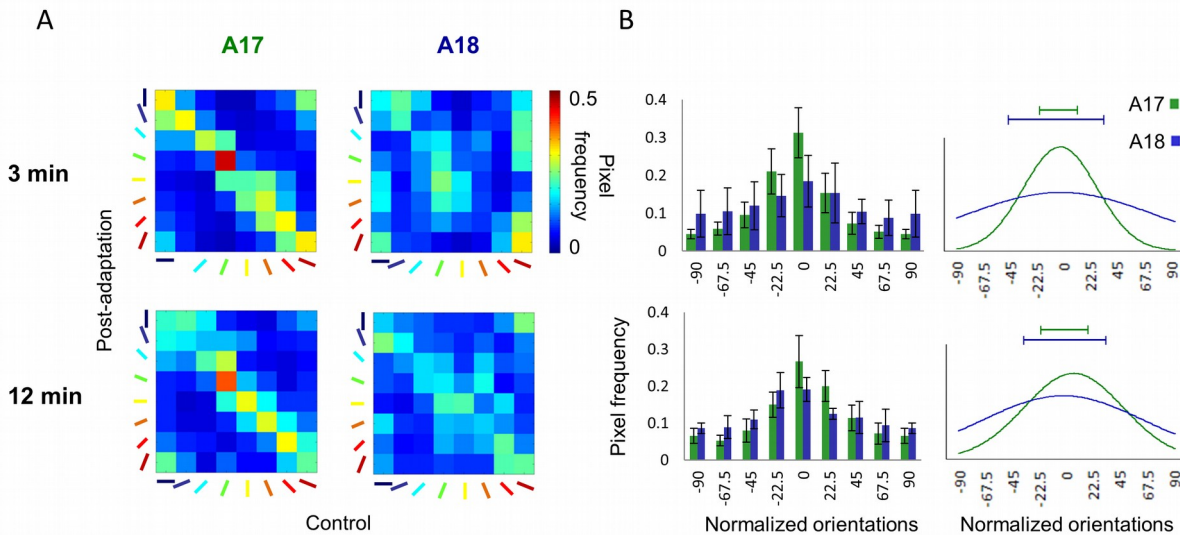


Figure 3.6 : *Variability of shift amplitudes in A17 and A18. The first row corresponds to 3 min adaptation and the second row represents 12 min adaptation. (A) The first column stands for A17 location and the second column represents A18 location. In each matrix, the columns represent the frequency of pixels at all control orientations and rows stand for new orientation after adaptation. (B) (Left) Average of pixel frequencies for every control orientation, that is, for each column in (A). Orientations are normalized: zero (0) always corresponds to the post-adaptation orientation (matrix rows). Error bars represent the standard deviation. (Right) Gaussian fits for each distribution. Interval-bars above the curves indicate the standard deviation. $R = 0.87$ and 0.81 , for A17 at 3 and 12 min adaptation respectively. $R = 0.67$ and 0.69 , for A18 at 3 and 12 min adaptation respectively.*

In summary, Figure 3.6 demonstrates that the variance in shift-amplitudes is larger in A18 than in A17. However, Figure 3.5 shows that, on average, amplitudes of attractive and repulsive shifts are comparable in A17 and A18. These results may seem contradictory but, it is important to underline that shift-amplitudes were calculated differently in both cases: in Figure 3.6, pixel-shifts are established relative to post-adaptation orientation; whereas in Figure 3.5, shifts are segregated into attractive and repulsive relative to the adapting orientation. Furthermore, the increase in shift-amplitude variance (although significant for 3

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

min-adaptation) seems exceedingly small to impact the overall average of shift-magnitudes in A17 and A18 (mean shift-magnitudes are not significantly different in A17 and A18; $p = 0.57$ and $p = 0.56$ for 3 and 12 min adaptation respectively).

Altogether, this leads us to conclude that adaptation affects A17 and A18 in a similar fashion, but produces more variable effects in A18.

3.5 Discussion

In the present study, we explored the simultaneous effects of short (3 min) and long (12 min) adaptations on orientation maps in A17 and A18. In both areas, the distribution of pixels shows that after adaptation, orientation selectivity of neuronal population is modified. Neurons that originally preferred orientations distant from the adaptor displayed high-amplitude attractive shifts; whereas, neurons originally tuned to orientations close to the adaptor, showed repulsive shifts with higher amplitude. There are no differences in overall proportion of attractive and repulsive shifts for short or long adaptation duration. That is, globally, the proportion of pixels post-adaptation remained balanced. In addition, the higher variability in A18 may suggest that this area is potentially more flexible than A17 to changes induced by adaptation.

3.5.1 Methodological considerations

3.5.1.1 Stimulation preferences in A17 and A18

A17 and A18 were simultaneously stimulated with a spatial frequency of 0.3 cycle/°. Although this spatial frequency is non optimal for both A17 and A18, it allows to simultaneously generate responses in either areas (Issa et al., 2000; Tani et al., 2012). The temporal frequency (1 Hz) is also non optimal for A18 but sufficiently to excite this area. It has been found that orientation tuning and temporal frequencies are unrelated (Moore et al., 2005). Furthermore, orientation maps established at different spatial frequencies have revealed that pixels-orientations do not change but become less responsive for non-optimal spatial frequencies (Ribot et al., 2013). As all results are derived from orientation maps, and not from response intensity maps, we conclude that differential activity between A17 and A18 should

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

not affect our results. It can be argued that a non-optimal activation of neurons during adaptation moderates the orientation-map variation. However, we emphasize that adaptation results when a non-optimal stimulus is presented for a certain period of time. At a single cell level, adaptation is always performed using orientation gratings, spatial frequencies or contrast levels that elicited poor responses in control conditions (Ohzawa et al., 1982; Bouchard et al., 2008; Bachatene et al., 2013).

3.5.1.2 Adaptation protocol duration

In our experiments, a continuous adaptation was performed for several minutes. Some authors argue that this kind of adaptation does not emulate natural conditions, but employs stimuli of very short durations presented frequently to approach the conditions of natural visual fixations (Müller et al., 1999; Patterson et al., 2013). However, long adaptation is more potent in inducing plasticity and, consequently, stronger variations in neuronal responses. Others consider that response-modulations of preferred orientations post-adaptation reveal after-effects (Benucci et al., 2013). However, adaptation effects are constrained roughly around the original preferred orientation and the newly acquired orientation — responses at the original preferred orientation decline, while cells start responding to the novel optimal orientation with increased discharges (Dragoi et al., 2000; Ghisovan et al., 2009; Nemri et al., 2009; Jeyabalaratnam et al., 2013). Such dual effect is difficult to reconcile with global after-effects. Since after-effects are generally rapid (almost immediate), it unlikely produces the described changes in orientation selectivity following adaptation. As neuronal connections are dynamic, adaptation may lead to a transition of neuronal network to a different equilibrium, reflecting new background conditions as a consequence of adaptation. For this reason, we believe that adaptive processes can be recorded either during or after adaptation.

3.5.1.3 Bias due to maps instability

Our results are based on pixel-shifts between control and post-adaptation maps. Therefore, it is important that orientation maps remain stable across time. Otherwise, a fraction of shifts may result from random variations in pixel-orientations, introducing noise in results. Since various studies have shown that maps are stable during development (Chapman

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

et al., 1996; Gödecke et al., 1997) and even as long as one year (Shtoyerman et al., 2000), we may thus reasonably assume that shifts are not due to instability in maps. Furthermore, the dual and opposite (almost mirror like) shifts in pixel-orientation depending upon the gap between the original and adapting orientations argue against a random fluctuation of orientations.

It has also to be noticed that, in our experiment, shifts between control and post-adaptation maps are equivalent to shifts between control and recovery maps. It has been shown that the rate of recovery is 11.9 times slower than the rate of adaptation (Dragoi et al., 2000; Nemri et al., 2009). In Nemri (2009) study, only 50% of neurons recovered their original orientation — 90 min after 12 min adaptation. We suppose that our recovery rate is not sufficient to induce significant differences in shifts between adaptation and recovery maps. In addition, successive adaptations modified the response strength to the preferred orientation or spatial frequency, indicating that cells keep trace of previous adaptation (Ghisovan et al., 2008; Marshansky et al., 2011). It suggests that adaptation generates cells' structural modifications, thus, making it difficult to recover.

3.5.2 Possible functional mechanisms

3.5.2.1 Attractive and repulsive shifts

In mice, a dendritic branch of a single neuron receives connections from cells responding to different orientations (Jia et al., 2010). On the same grounds, if a cat's cortical cells exhibit a similar organization – which is supported by studies showing that local connections are established with adjacent neurons with different orientation tunings (Buzás et al., 2006; Sato et al., 2012) – then it is reasonable to assume that a neuron's newly acquired preferred orientation is a consequence of the recalibrated balance between synaptic clusters (Bachatene et al., 2013). Thus, during adaptation, the synapses of neurons originally excited by the adaptor are weakened, allowing other connections matching remote orientations to take over, leading to repulsive shifts. The above interpretations have been corroborated by several studies that reported a decrease in the firing rate after adaptation in response to adaptor (Maffei et al., 1973; Vautin & Berkley, 1977; Wang et al., 2010; Patterson et al., 2013).

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

Moreover, Dragoi et al. (2000) and Benucci et al. (2013) found that the suppression of neuronal responses is stronger for orientations close to the adaptor, whereas, the responses of neurons for orientations distant from the adaptor are facilitated. On the other hand, adaptation can also reinforce synapses activated by the adaptor, thereby inducing attractive shifts (Ghisovan et al., 2008; Marshansky et al., 2011; Bachatene, Bharmauria, Rouat, et al., 2012; Bachatene et al., 2013).

Previous works (Müller et al., 1999; Dragoi et al., 2000; Felsen et al., 2002; Ghisovan et al., 2009) show that for short adaptation durations (< 6 min), response-suppression leads to repulsive shifts. As the adaptation duration increases, cell-responses to the adapting orientation are facilitated. We did not find any correlation between the duration of adaptation and the direction of shifts. A possible explanation is that we record global cortical activity and not only firing of single cells. During intracellular recordings, adaptation induces tonic somatic hyperpolarization without changes in synaptic inputs (Carandini & Ferster, 1997). Thus, modulation of firing rate can be screened among the large sub-threshold membrane potentials variations and may be revealed by intrinsic imaging.

3.5.2.2 Interaction between A17 and A18

We also found that shift-amplitude variability is larger in A18. This may be attributed to differences in connections between A17 and A18. Indeed, although both areas have extensive reciprocal connections, A18 neurons additionally receive inputs from Y geniculate cells (Holländer & Vanegas, 1977; Tani et al., 2012). Both X and Y cells are shown to be selective to orientation (Hochstein & Shapley, 1976a; Suematsu et al., 2012). However, Y cells present more complex receptive field than X cells (Hochstein & Shapley, 1976b; Bullier & Norton, 1979), eliciting non-linear responses for contrast, spatial frequencies and orientation-tuning (Hochstein & Shapley, 1976a; Soodak et al., 1987). Thus, the differential response to orientation of X and Y cell may induce differences of tuning in A17 and A18. Nevertheless, there is no proven demonstration of the implication of Y cells in orientation-detection in cats (Dreher et al., 1992). Thus, the implication of LGN in A18 variability remains unclear.

The gating role of feed-back connections may also account for this variability. This mechanism leads to selection of relevant inputs from the sea of LGN inputs (Desimone, 1998;

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

Harris, 2012; Luczak et al., 2013; Muckli & Petro, 2013) through excitatory connections from LGN that transiently facilitate specific evoked neuronal firing in primary sensory areas (Larkum, 2013), or periodic transient inhibitory connections suppressing neuronal responses by hyperpolarizing cortical cells. It has been shown that A18 modulates A17 responses, either by enhancing or diminishing neuronal firing rates, without drastically changing their orientation or velocity tuning (Martinez-Conde et al., 1999). Thus, A17 may appear less prone to plastic modifications than A18 in that A17 outputs are “gated” by A18 and other cortical areas.

Moreover, the functional properties of A18 cells’ receptive fields (temporal and spatial frequency) are suggestive of a large axonal convergence of X and Y inputs (Bisti et al., 1985; Dreher et al., 1992).

Overall, such organization may contribute to an increase in the variability of A18 responses, which in turn, makes A18 cells more susceptible to adaptation.

3.5.2.3 *Adaptation mechanisms in environment learning*

Adaptation may be related to learning of recurrent visual features (Ghisovan et al., 2008). When an object remains unchanged for a longer period or applied repetitively (in our case, the adapting orientation), information corresponding to neurons responding to this object is no longer relevant. As a result, the response of these neurons decreases (thus leading to repulsive shifts), most likely due to two reasons: a majority of neurons become more sensitive to new objects (in our case, other orientations or properties like color and contrast) (Neitz et al., 2002; Kwon et al., 2009; Zhang et al., 2009). A minority continues to respond to the original preferred stimulus; however, the firing rate of the neurons decreases. This decrease of neuronal firing is to compensate for increased synchronous activity between neurons (Wang et al., 2010; Hansen & Dragoi, 2011). On the other hand, neurons that initially did not respond to the unchanged object tend to “learn” it, i.e. they respond more when this feature is continuously presented within their receptive field. Indeed, a second episode of adaptation, carried out after more than one hour of the first adaptation, strengthens the attractive shift magnitude (Ghisovan et al., 2008; Marshansky et al., 2011). However, this response, in turn, could be suppressed if it becomes too strong. Thus, the perception of orientation may result

3 Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation

from the constant equilibrium balance between neuronal connections (Webster, 2011; Maya-Vetencourt & Origlia, 2012).

3.5.3 Conclusion

The shifts in preferred orientations are largely dependent on the original preferred orientation in relation to the adaptor orientation: attractive shifts are occurring predominantly away from the adaptor and conversely, repulsive shifts are recorded mostly close to the adaptor. We found that adaptation affects A17 and A18 in the same manner. However, shift-magnitudes in A18 display more variability, suggesting that A17 is less plastic than A18.

3.6 Acknowledgments

This study was supported by grants to S.M. (NSERC, FQRNT). We thank Jérôme Ribot for his expert advice on optical imaging analysis and for helpful comments, Martin Villeneuve for his help with optical imaging experiments and Philippe Cattan for useful comments on the manuscript.

4 MODELS OF ADAPTATION TO ORIENTATIONS IN THE ADULT CAT PRIMARY VISUAL CORTEX

Sarah Cattan¹, Lyes Bachatene¹, Vishal Bharmuria¹, Nayan Chauria¹, Jérôme Ribot², Sean Wood⁴, Chantal Milleret^{1,3}, Stéphane Molotchnikoff^{1,*}

¹ Département de sciences biologiques, Université de Montréal, Pavillon Marie-Victorin, C. P. 6128, succ. Centre-ville, Montréal QC H3C 3J7, Canada

² Collège de France, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Mathematical Neuroscience Laboratory, Paris, France

³ Collège de France, Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Spatial Navigation and Memory Team, Paris, France

⁴ Département de Génie Électrique et de Génie Informatique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.

This article is under review in *Biological Cybernetics*.

4.1 Abstract

In the cat primary visual cortex, neurons responding to the same object orientation are grouped together, giving rise to highly organized orientation maps. These orientation maps are plastic and can be modified by underexposing or overexposing orientations in the environment. In kittens, overexposing an orientation lead to an increase in the proportion of neurons responding to this orientation in the orientation maps, whereas in adult cats, such a bias was not observed. It is possible to model orientation maps' plasticity using models that self-organize into orientation maps by adapting connection weights between neurons (connection weights are adjusted following a Hebbian learning rule). However, the existing models only partly reproduced the maps' plasticity observed in kitten. In this study, we attempted to delize the type of plasticity observed in adult cats and compare the results with data recorded, using optical imaging or electrophysiology, in situ. We found that: (1) adaptive connections between neurons as well as feedback from superior areas helped preserve the orientation map organization; (2) when compared to in vivo neurons that can stay highly

selective to an orientation while receiving a very sparse stimulation, the selectivity of artificial neurons varies considerably when the input activity is low.

4.2 Introduction

In the primary visual cortex of many mammals and primates, neurons that respond to similar object orientations are grouped together (Hubel & Wiesel, 1962, 1968; Humphrey & Norton, 1980). This gives rise to highly organized orientation maps clearly observable in optical imaging or calcium imaging (Grinvald et al., 1986; Ikezoe et al., 2013). These maps are very stable over the animal's lifetime, even during the normal development of the visual system (Chapman et al., 1996; Gödecke et al., 1997; Shtoyerman et al., 2000). However, rearing animals in an environment with a predominant orientation (using head-mounted goggles producing vertically or horizontally elongated visual images) for more than two weeks inside the critical period (post-natal day 10 to 55 approximately) leads to a redistribution of orientation preference in favor of the orientation overexposed during rearing (Tanaka et al., 2006, 2009). In adult cats however, optical imaging recordings show that orientation preferences remain evenly distributed (Figure 4.1). Indeed, no bias in orientation representation was found at the orientation map level, for 3 or 12 min adaptation duration (Cattan et al., 2014, Figure 4.1a and b). Tanaka et al. (2009) also showed that, outside the critical period, the kittens' orientation maps are not biased after 2 weeks of adaptation (Figure 4.1c and d). Experimental data therefore suggest that adult cortical orientation maps are changeable but that orientation selectivity is regulated in a homeostatic way.

In this study, we sought to determine which are the essential biological rules or parameter governing the adaptation process. Therefore, we tried to replicate the above mentioned results using a model of the visual system, the GCAL (gain control, adaptation, laterally connected) model developed by Stevens et al. (2013). As indicated by its name, the GCAL model uses neuron threshold adaptation (the threshold above which neurons fire is continuously adjusted in the primary visual cortex) and feedforward gain control (the activity of lateral geniculate nucleus is normalized by lateral inhibitory connections) to achieve stable and robust orientation map development. The GCAL model is based on Topographica, a software package for computational modelling of neural maps (Bednar, 2009). Contrary to the

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

well-known neural simulators NEURON (Hines & Carnevale, 1997) and GENESIS (Bower & Beeman, 2012) that model individual neurons in detail, Topographica uses abstract units with no internal behaviour. This compromise allows for simulation of much larger networks (tens of thousands of neurons with millions of connections) with reasonable computation time (about 15 min for 10 000 iterations), which is appropriate to study orientation maps (Tversky, 2004).

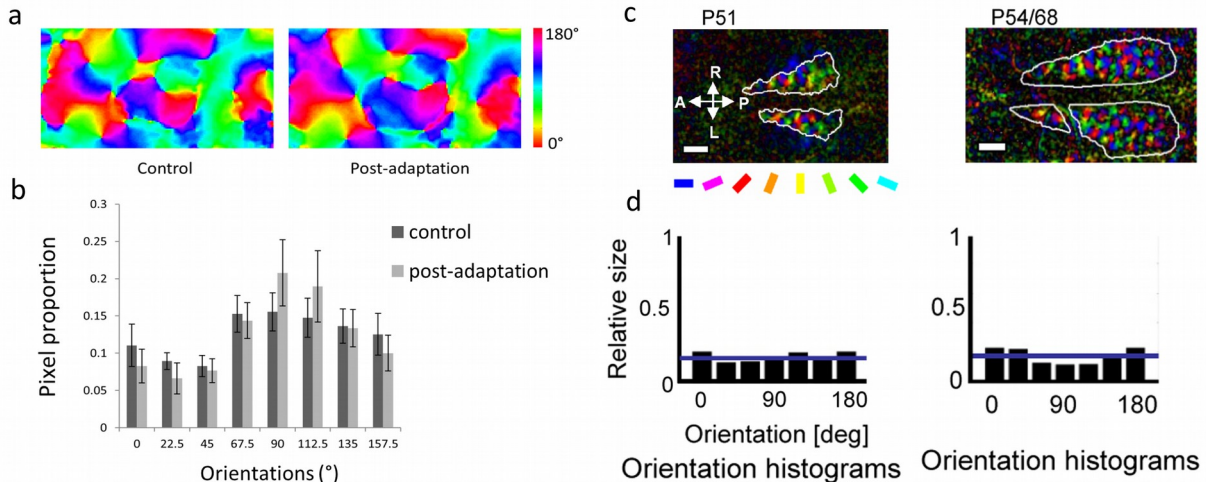


Figure 4.1 : *Optical imaging adaptation. (a) Example orientation map before (control) and after (post-adaptation) 12 min adaptation. (b) Proportion of pixels in each orientation before and after adaptation. Even if modifications are observed in the maps, adaptation does not induce changes in the proportion of pixels coding for orientations ($p=0.71$). Adapted from Cattani et al. (2014). (c) Orientation map obtained with a normal reared kitten at the postnatal day 51 (left) and orientation map obtained with a goggle reared kitten from postnatal day 54 to postnatal day 68 (left). (d) Relative size of cortical domains preferentially responding to stimulus orientations for normal (left) and goggle reared (right) kittens. The orientation histogram shows no bias toward vertical orientations after the critical period. Adapted from Tanaka et al. (2009).*

We have extended this GCAL model by two other models in order to improve the behavior of the model during adaptation. The PV (parvalbumin) model includes parvalbumin-positive non-adaptive interneurons and leaky projections to the primary visual cortex (V1) while the PV+M (parvalbumin and memory) model contains a supplementary memory structure connected to V1. We found that these models generate lower quality maps but yield better preservation of the orientation pattern characterizing V1 orientation maps, particularly

for the PV+M model. This suggests that feedback from memory structures help to preserve the neuronal selectivity for orientation.

Moreover, we compared the shift in preferred orientation induced by adaptation in these three models with real intrinsic optical imaging and electrophysiological experiments. We found that adapting with the same orientation as the orientation preferred by neurons produced a large number of repulsive shifts in the models when compared to real experiments. This implies that the fact that real neurons can stay selective to an orientation even receiving a very sparse firing activity is not reflected by the studied models.

4.3 Methods

4.3.1 Ethical approval

Male and female adult cats (2.5–3.5 kg, age 12–24 months) were used for this study. Six animals were used for the optical imaging protocol, and eight for electrophysiology protocol. Cats were supplied by the Division of Animal Resources of the University of Montreal. Experiments were carried out in accordance with the guidelines approved by the NIH in the US, CCAC, Institutional Animal Care and use Committee of University of Montréal (CDEA) regarding the care and use of animals for experimental procedures. The experimental protocols were approved by the CDEA.

4.3.2 Animal preparation

Animals were first sedated with acepromazine maleate (1 mg.kg⁻¹, i.m.) and atropine sulfate (0.04 mg.kg⁻¹, i.m.) and anesthetized with ketamine hydrochloride (25 mg.kg⁻¹, i.m.). Anesthesia was sustained during surgery using isoflurane-ventilation (2%). After surgery, animals were paralyzed by perfusing gallamine-triethiodide (40mg, i.v.), fixed in a stereotaxic apparatus, and artificially ventilated with a mixture of O₂/N₂O (30:70) containing isoflurane (0.5%). Paralysis was maintained by a perfusion of gallamine-triethiodide (10 mg.kg⁻¹.h⁻¹) in 5% dextrose lactated Ringer's nutritive solution. At the end of the experiment, euthanasia was achieved with a lethal dose of pentobarbital sodium (100 mg kg⁻¹, i.v.).

4.3.3 General protocol

During experiments, optical imaging and electrophysiology recordings were performed in area 17 (A17) within layers II/III (Figure 4.2a). Both protocols include a control phase followed by an adaptation phase and a post-adaptation phase. In the control phase, maps or multi-unit activity were recorded during the presentation of randomized oriented gratings. During adaptation, an oriented grating was presented during 12 min. In post-adaptation, maps and multi-unit activity were recorded again to evaluate the effects of the adapting stimulus on cortical responses. Details are described in Bachatene et al. (2014) and Cattani et al. (2014).

4.3.4 Electrophysiology

Electrophysiological recordings were performed on eight cats. Visual stimuli were displayed on a 21-in. monitor placed at 57 cm from the cat's eyes and consisted of drifting sine-wave grating square patches ($\sim 2^\circ$ – 5°) covering the excitatory receptive field (RF). The characteristics of these visual patches were set within the following ranges in order to evoke optimal responses: contrast at 80 %, mean luminance at 40 cd/m², optimal spatial and temporal frequencies within the 0.1–0.5 cycles/ $^\circ$ and 1.0–2.0 Hz range, respectively. After manual characterization of the RF, orientations (0, 22.5, 45, 67.5, 90, 112.5, 135 and 167.5 $^\circ$) were presented in random order. Each oriented stimulus was presented in blocks of 25 trials lasting 4.1 s each, with a random inter-trial interval (1.0–3.0 s) during which no stimuli were presented. Once control orientation tuning curves were characterized, an adapting non-preferred stimulus was presented continuously for 12 min. The adapting stimulus was a drifting grating whose orientation was randomly selected within the range 22.5 $^\circ$ –90 $^\circ$ of the neuron's preferred orientation. All other stimulus parameters were kept constant, at control values, throughout the recordings. Neurons were isolated from multi-unit activity using autocorrelograms, principal component analysis, spike wave-shapes and cluster separation, then orientation tuning curves of neurons were constructed (Barthó et al., 2004; Schwindel et al., 2014). Details are described in Bachatene et al. (2014).

4.3.5 Intrinsic optical imaging

Imaging was performed on six animals. Visual stimuli used to establish orientation maps consisted of achromatic gratings (contrast at 75%, spatial frequency at 0.3 cycles/° and temporal frequency at 1 Hz) presented pseudo-randomly in eight different orientations: 0, 22.5, 45, 67.5, 90, 112.5, 135 and 167.5°. Each trial started with the presentation of a black screen for 15 s followed by the presentation of every orientation. During the presentation of an orientation, the grating was kept stationary during the first 6 s to remove the cortical activity due to stimulus-onset, drifted to the left for the next 3 s then to the right for the last 3 s to maximize cortical responses. Cortical responses for each orientation were recorded across fifteen trials, for which average responses were calculated. The adapting grating was a 90° grating drifting alternatively in left and right directions during 12 min. Images were denoised using the generalized indicator function method from Yokoo et al. (2001). Detailed account of intrinsic optical imaging is available in Cattani et al. (2014).

4.3.6 Orientation maps

To compute units' orientation preference, individual units were associated to vectors with two coordinates: (1) a magnitude corresponding to response-intensity, and (2) a direction representing the presented orientation multiplied by two (so that orientations were equally distributed on a 360° trigonometrical circle). Vectors situated at a given position on the map were summed across all single-condition maps (single-condition maps are the response of the cortex or the V1 sheet to the presentation of eight orientation gratings from 0° to 157° with a 22.5° step). The resulting direction of the vectorial sum for each position on the map represented the preferred orientation of neurons at this location.

4.3.7 Modeling

4.3.7.1 Model descriptions

Models described here are implemented using the Topographica software (GitHub nightly build version downloaded on 2015/09/20) (Bednar, 2009). Topographica models the integration of responses between cortical structures called 'sheets', e.g. retina, lateral

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

geniculate nucleus (LGN) and primary visual area, rather than the connections between individual neurons. These sheets are subdivided in a configurable number of abstract units. Connecting two sheets implies that the activity of a subpopulation of units in the first sheet is transformed following fixed rules (described in detail below) to produce a response in a unit in the second sheet. This level of abstraction allows for effective generation of biologically realistic cortical maps.

We compared the behavior results of three models during a simulation of adaptation. We first studied the GCAL (gain control, adaptation, laterally connected) model by Stevens et al. (2013) because it produces robust and realistic orientation maps when unbiased stimuli (containing all orientations in equal proportion) are presented. However, when biased stimuli (with a dominating orientation) were used, the maps generated differed from the maps obtained in optical imaging experiments. In order to improve compliance with the post-adaptation experimental maps, we constructed two other models. These two models, PV (parvalbumin) and PV+M (parvalbumin and memory), are derived from the GCAL model and include modifications in the V1 sheet projections.

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

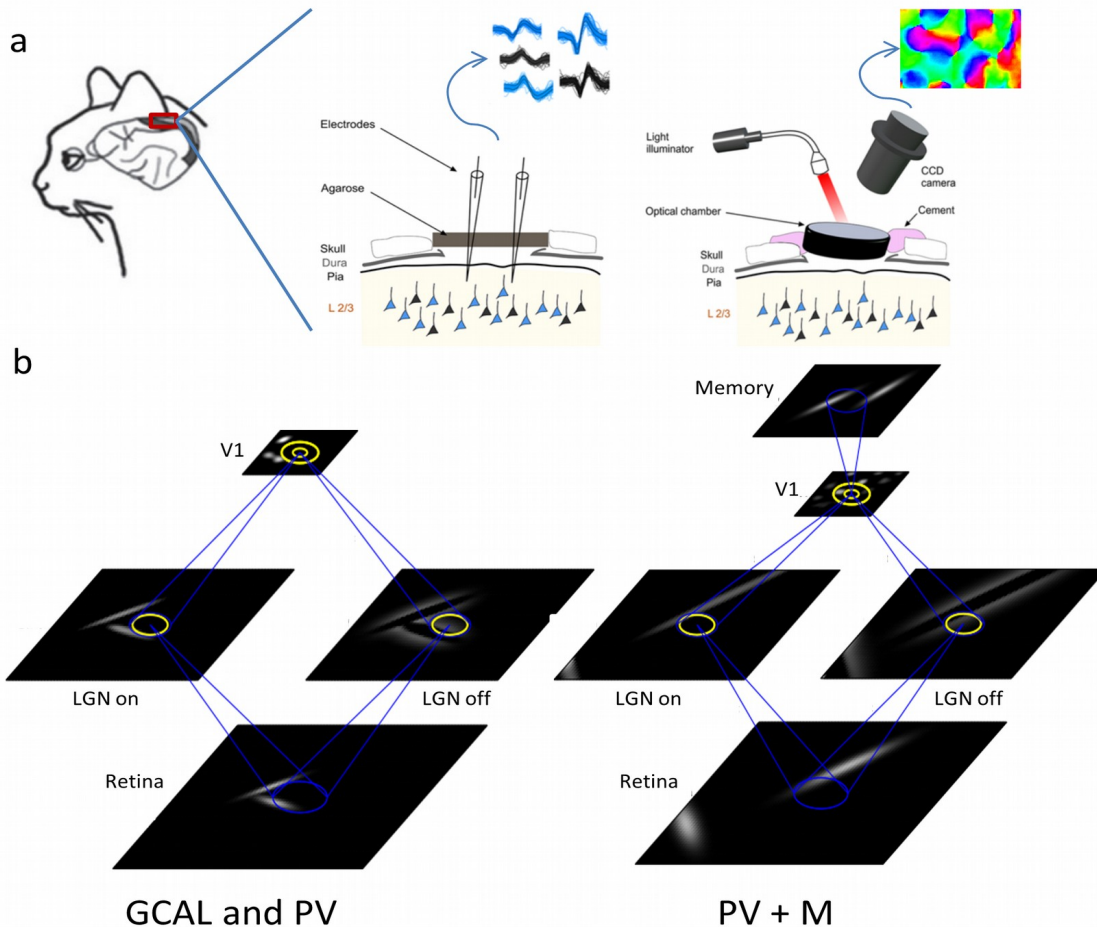


Figure 4.2 : Neuronal recording and model architecture. (a) Visual responses are measured in A17 using intrinsic optical imaging and electrophysiological recordings. Adapted with permission from Bachatene et al. (2015). (b) Model architectures. The blue circles represent the receptive field of an arbitrary upper sheet unit. The yellow circles represent lateral connections. Lateral connections are inhibitory in LGN sheets and excitatory (inner circle) and inhibitory (outer circle) in the V1 sheet. Compared to the GCAL model, the PV model has two different classes of V1 inhibitory neurons, i.e. two superposed outer yellow circles in the V1 sheet. The PV + M model is the PV model with a memory structure added. The grey patterns displayed on sheets are an example of sheet activation after one step of simulation.

4.3.7.2 The GCAL model

Briefly, the GCAL model consists of a retina sheet connected to two distinct LGN sheets (a LGN on and a LGN off sheet). The LGN sheets are in turn connected to a V1 sheet containing excitatory and inhibitory connections (Figure 4.2b left). To model the oriented inputs seen by the cat, the retina sheet units are activated following two oriented Gaussian patterns. This retinal input generates activity in the LGN on and off sheets. The activation of

LGN sheets depends on the weight associated to the connection between each retina and LGN unit. These weights have a difference-of-Gaussians pattern. More precisely, the LGN on units' connection fields have positive center and negative surround, and conversely for LGN off units. All activated on/off units also receive Gaussian-shaped lateral inhibition from surrounding LGN units. The V1 sheet is then first activated by LGN sheets, but its activity is subsequently modulated by recurrent excitatory and inhibitory lateral connections. The connection weights between V1 and LGN and within the V1 sheet are not fixed; they are adjusted after each iteration following a Hebbian learning rule, i.e. the connection weight increases if the post and pre-synaptic units are both activated. An important characteristic of the GCAL model is that the activation threshold of V1 units is adaptive and is set to maintain V1 global activity close to a desired target activity. This contributes to the stability and quality of the resulting orientation maps. Detailed explanations and model parameters are described in (Stevens et al., 2013).

4.3.7.3 The PV model

The PV model has the same architecture than the GCAL model (Figure 2b left) but differs in two ways: a subset of V1 inhibitory units in the V1 sheet have non adaptive response to mimic PV interneurons (Nowak et al., 2003; Keller & Martin, 2015), and all the projections to the V1 sheet are leaky, i.e. incoming inputs decrease over time. The choice of the non-adaptive PV neurons percentage was based on the fact that the cat visual cortex contain 37 % of PV neurons (Demeulemeester et al., 1991). Furthermore, an extensive study from Nowak et al. (2003) has shown that a subclass of fast spiking neurons (45 %) are particularly non-adaptive compared to regular, chattering and intrinsically bursting cells. Since several studies in rats show that most fast-spiking cells are also PV cells (Cauli et al., 1997; Kawaguchi & Kubota, 1997), we estimated the percentage of non-adaptive PV neurons at 45 % of 37 %, or 16.65 % of cortical neurons.

In practice, to model PV interneurons, we created a new type of inhibitory lateral projections inside V1. These new projections have the same global characteristics as the classical inhibitory projections described in the GCAL model (see table 1 for parameters whose values differ). In particular, PV and classical inhibitory connections have the same

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

extent, which is why the model architecture appears to be the same for PV and GCAL models in Figure 4.2b left (for the PV model, the outer yellow circle is the superposition of two circles, one for PV projections and one for non-PV inhibitory projections).

In the GCAL model, once inputs are sent to the V1 sheet, they remain constant until the end of the simulation step. In the PV model, inputs follow an exponentially decayed sum:

$$i(t) = r(t) + i(t-1) * e^{-\lambda} \quad (1)$$

where $i(t)$ is the current calculated input, $r(t)$ is the input activity, $i(t-1)$ is the previous calculated input and λ is the rate of exponential decay. When the decay parameter is high, V1 units are activated only if a sufficient number of previous inputs were activated simultaneously, thus mimicking synaptic temporal integration. On the contrary, when the rate of synaptic decay is low, the input accumulates over time (Miikkulainen et al., 2006, the PGLISSOM model). In our model, we used high decay rates in every projection except connections between PV units and V1 units (that have a low decay rate). Thus, the V1 units' activities due to PV projections stay high during the entire simulation step whereas the V1 activities due to other projections decrease. Note that since PV projections have an inhibitory action, PV units activity might be too high and completely suppress the V1 sheet activity for a range of parameter values. Thus we adjusted exponential decay rates and projection strengths of GCAL model to maintain the V1 sheet's activity.

Moreover, since the PV model has two types of inhibitory projections, we wondered how to assign a learning rate to both of them (the GCAL model previously had a unique learning rate for V1 inhibitory projections). However, Wilson et al. (2012) found, by electrically stimulating neurons that express somatostatin (SOM) or PV, that PV neurons connect higher percentages of neurons that matched their own preferred orientation, whereas SOM neurons seem to have a broad range of targets. Thus we chose to attribute a learning rate to PV projections only. The parameters used in the PV model that differ from the GCAL model are presented Table 4.1.

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

γ_I	1.18
γ_{PV}	0.22
α_I	0
α_{PV}	0.3
λ_A	1
λ_E	1.5
λ_I	1
λ_{PV}	0.2

Table 4.1: *PV model parameters.* γ_{PV} and γ_I are the projection strength scaling factor for PV projections and inhibitory projections (excluding PV) respectively. α_I and α_{PV} are the Hebbian learning rates for PV and other inhibitory connections. λ_A , λ_E , λ_I and λ_{PV} represent the decay rates for afferent (LGN off and on), excitatory, PV and inhibitory projections.

4.3.7.4 The PV+M model

The third model, PV+M, is a PV model in which the V1 sheet receives additional inputs from a memory sheet (Figure 4.2b, right). This memory sheet represents the random activation of neuronal circuits coding for orientation in a brain resting state. In practice, the memory sheet has the same unit density as the V1 sheet and generates two random orientation gaussian patterns (the same patterns as those of the retina). The memory sheet is connected to V1 via a leaky projection. The parameters related to this new sheet are shown in Table 4.2.

γ_M	0.5
α_M	0.1
λ_M	1.3

Table 4.2: *Parameters related to the memory sheet.* γ_M , α_M and λ_M are the strength, learning rate and decay rate of the memory sheet projections, respectively.

4.3.7.5 Stimuli presented during the learning phase

Orientated and elongated two dimensional gaussian patterns in grey scale values (between 0 and 1) were used to activate the retina sheet. The position and orientation of the gaussian patterns were chosen randomly following a uniform distribution. Gaussian patterns cover an area of the retina sheet that is a third wider and taller than V1 sheet in order to uniformly activate V1 sheet borders.

4.3.7.6 Adaptation

The GCAL model achieves a good stability after around 500 iterations (if tested until 20 000 iterations, the map's stability continues to slowly increase without reaching an optimum) (Stevens et al., 2013). We decided to keep a safe margin and to fix the learning phase duration at 10 000 iterations. This number of simulation was applied to all models to be able to compare maps with one another. Adaptation was then simulated by presenting a steady 90° grating on the retina sheet until the orientation maps show a clear overexpression of one orientation, in at least one model. This was reached in the GCAL model after 200 iterations. To compare the time course of orientation representations in each model, we computed orientation maps every 40 iterations during adaptation. The map orientation-distribution and the map qualities were computed from all orientation maps, as explained below. Each model was simulated 10 times with different random initialisations. Since the maps were almost identical, we chose to present one example per model.

4.3.7.7 Estimation of map quality

Orientation map quality was evaluated using the same metric as in Kaschube et al. (2010) and Stevens et al. (2013). This method is based on the empirical observation that, across many species (tree shrew, galago, cat, ferret), the number of pinwheels per hypercolumn, i.e. the number of crossing points between several orientations per regularly repeating units of orientations on the orientation map, is constant and close to π . A highest map quality index is attributed to maps with a pinwheel density of π , while the quality index decreases for pinwheel densities higher or lower than π following a gamma distribution $\Gamma(k, \theta)$, with $k = 1.8$ and $\theta = \pi / (k - 1)$, normalized between 0 and 1 (1 is the higher and 0 the lower map quality index).

The number of pinwheels per hypercolumn is calculated by dividing the total number of pinwheels in the orientation map by an estimation of the hypercolumn size. To count the pinwheels, pinwheel centers were located on the map at the intersection of the zero contours of the real and imaginary components in the polar representation of orientation preference (Löwel et al., 1998). In practice, when an orientation map includes large and uniform orientation domains, the pinwheel count is low. On the other hand, if the map is noisy (with or

without clear orientation domains), the pinwheel count is high because the probability of neighboring units responding to different orientations increases. Thus, map quality decreases with increasing noise level.

Since pinwheels are repetitive structures on orientation map, biological maps tend to have ring-shaped Fourier transform (FT) power spectrum. Hypercolumn size can be estimated by integrating the power spectrum as a function of radius and estimating the peak of the resulting histogram using a least-squares fit of a Gaussian curve (Kaschube et al., 2010). However, the goodness of the fit depends on the presence of a ring-shaped power spectrum. Maps with altered periodicity generally give rise to erroneous pinwheel density estimation.

4.3.8 Shifts in orientation

Shifts in orientation were calculated between control and post-adaptation orientations using the following formula:

$$s = \min (|p2 - p1|, 180 - |p2 - p1|) \quad (2)$$

In equation 2, s is the shift-amplitude, $p1$, the control orientation, $p2$, the post-adaptation orientation. In our case, one pixel may be associated with two angles, e.g. 0° and 180° which represent the same stimulus. Consequently, we always chose the smallest shift between two angles. For instance, the absolute angle difference between 0° and 170° may be 170° or 10° , but we chose 10° as the shift.

4.3.9 Tuning curves of maps

For imaging and modeling data, tuning curves were computed for each pixel using the pixel-intensity generated by the presentation of all eight orientations. To ensure that the response intensity was the same for all images, we scaled values between 0 and 1, where 0 and 1 corresponded to the minimal and the maximal responses respectively.

4.4 Results

We attempted to reproduce in vivo post-adaptation orientation-maps obtained in optical imaging experiments (as in the Figure 4.1a) using the three models described in the previous section (presented in the Figure 4.2b). The previously published GCAL model (Stevens et al., 2013) serves as a reference. The PV model investigates the effect of leaky projections to V1 (incoming inputs from LGN on, LGN off, excitatory or inhibitory lateral connections decrease exponentially over time) combined with non-leaky (non-adaptive) inhibitory lateral projections in V1, representing PV neurons. The PV+M model investigates the effect of the random activation of V1 orientation domains during adaptation, mimicking the reactivation of patterns of activation that occurs spontaneously in the brain in absence of stimuli (Kok et al., 2014). These models were compared using these criteria : the orientation distribution, the FT power spectrum shape, and the quality of the orientation maps generated, as described in the method section.

Then we compared the shift amplitude of preferred orientation and the variation of response intensity between the models' results and real data from electrophysiology and optical imaging experiments.

4.4.1 The GCAL model

We chose to first work with the GCAL model which was shown to produce stable high quality orientation maps (Figure 4.3a top) (Stevens et al., 2013). Before the adaptation simulation, the pinwheel organization of the GCAL orientation map was very regular, which was visible by the ring shape on the FT power spectrum. However, after 160 adaptation iterations, vertical bands corresponding to orientation domains of response to 0° stimulation appeared. These bands resulted in an increase of horizontal frequencies on the FT power spectrum. In parallel, the distribution of orientations was fairly uniform until 40 iterations but thereafter diverged from the uniform distribution until the end of adaptation (histograms Figure 4.3a top and Figure 4.3b). This unrealistic vertical pattern responding to horizontal orientation may emerge because the inhibitory neurons learned to inhibit the presented

stationary vertically orientated grating during adaptation. Consequently, the more the orientations deviated from 90° , the more disinhibited they became.

4.4.2 The PV model

A solution to this problem was to limit the learning rate of inhibitory neurons in V1. This was done by: (1) replacing steady projections to V1 by leaky projections. Indeed, all neurons, even neurons with non-adapting firing rate, decrease their activity after a maximum of 15 s of stimulation (Albrecht et al., 1984). (2) Creating 16,65% (see methods) of PV interneurons among preexisting interneurons. These PV interneurons had projections that are less leaky than the other neurons and were the only interneurons able to learn orientation patterns. This allowed us to reduce the number of interneurons that could learn to inhibit the adapting pattern.

The PV model produced a good quality orientation map (Figure 4.3c, right, the map quality index in close to one) with a ring-shaped FT (Figure 4.3a, second line left). Vertical and horizontal orientations became predominant after more iterations than for the GCAL model (after 120 steps, see Figure 4.3b). The bias toward these orientations was also less strong at the end of the adaptation (in particular, horizontal orientations are much less prominent). In addition, orientation maps at the end of the adaptation process did not exhibit vertical patterns, and their presence was not noticeable in the FT of the orientation map. However, despite vertical and horizontal orientations becoming dominant later than the GCAL model, the PV model's map quality decreased drastically after 120 adaptation steps, while the GCAL map quality remained high until 160 adaptation iterations (Figure 4.3c right).

In the PV and GCAL models, cardinal orientations were prevalent after adaptation. This is probably due to the Hebbian learning rule chosen to increase the connection weights in these models: the Hebbian rule states that connections weights between retina and V1 units increase when the units are activated together. Since all the V1 units were likely to be activated by chance with the retina units (even if only sparsely) and that only vertical orientation was presented in the retina sheet, all the V1 units would gradually become selective to the vertical retina pattern. Thus we introduced an additional sheet called 'memory'

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

whose role was to randomly activate V1 units by sending activity patterns to V1 corresponding to random orientations.

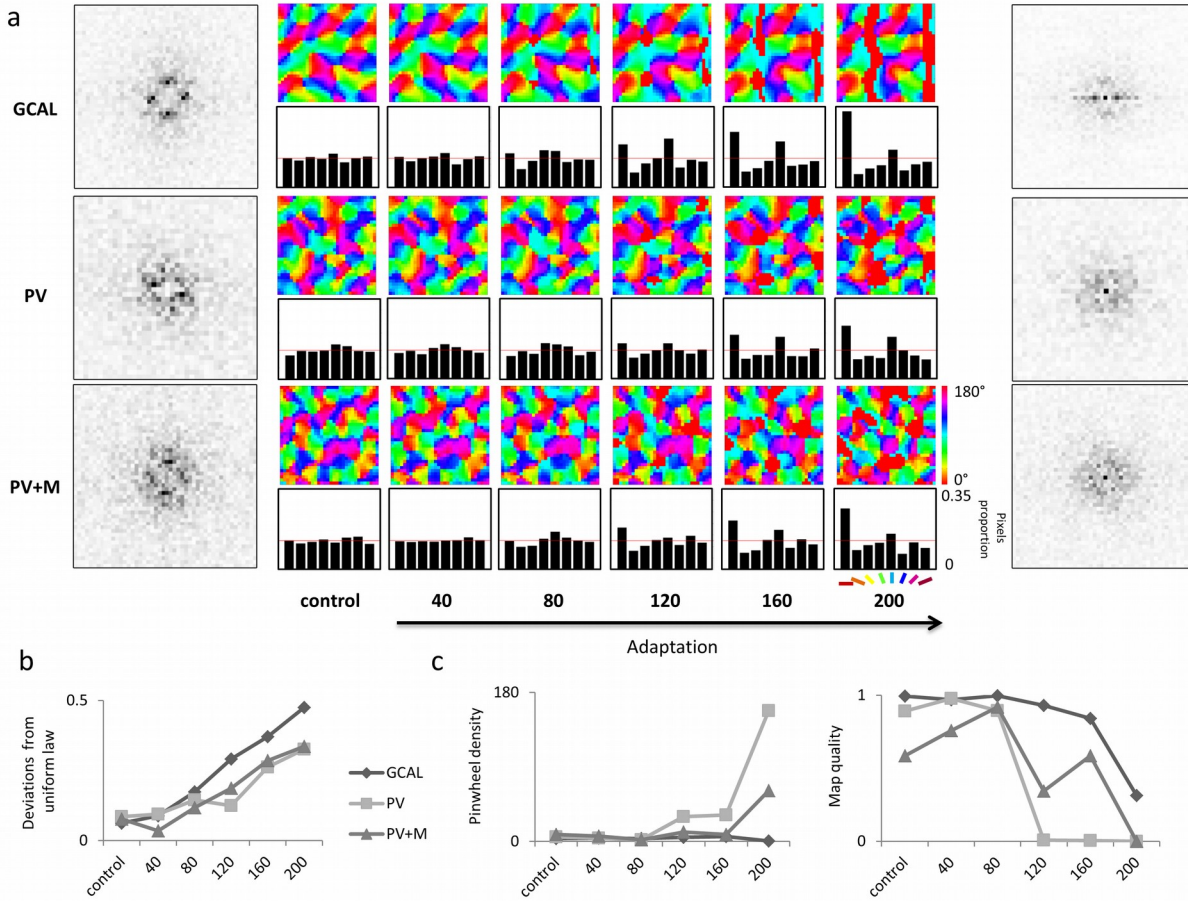


Figure 4.3 : *Simulation of adaptation. (a) For each studied model, the FT of the control orientation map is displayed to the left, followed by the control orientation map and the orientations maps calculated after the number of adaptation steps indicated over the temporal arrow at the bottom of the figure. Orientation maps are accompanied by histograms showing the distribution of orientations on the map (the red line is the chance level). The FT of the orientation map obtained at the last step of adaptation is displayed to the right. (b) Sum of differences between the orientations distribution of each orientation map presented in the figure and the uniform distribution. (c) Number of pinwheels per hypercolumn for each orientation map. (d) Map quality index for each orientation map. PV and PV+M model show respectively a better resistance to cardinal bias and FT ring shape after adaptation, but have lower map quality indexes than the GCAL model.*

4.4.3 The PV+M model

This PV+M model's reaction to adaptation is presented Figure 4.3a, third line. The bias toward cardinal orientations was not attenuated in this model and developed after 40

adaptation steps. The final orientation bias at the end of adaptation was smaller than that of the GCAL model but equivalent to the PV model (Figure 4.3b). However, the map quality calculations suggested that the PV+M model presented a larger variability (Figure 4.3c). The map quality index for control map was the worst of the three models, yet for adaptation steps from 80 to 200 it was better than the PV model. On the other hand, contrary to the GCAL and PV models, the FT of the last orientation map of adaptation was ring-shaped, meaning that this model conserved the clearest pattern of hypercolumn repetition.

4.4.4 Shift amplitudes in models and in vivo experiments

To further compare the behavior of these models during simulated adaptation with real adaptation experiments in electrophysiology and imagery, we calculated (Figure 4.4) the shift in amplitude of preferred orientation as a function of the angular distance between the original preferred orientation and the adapting orientation, e.g. a 0° angle means that adaptation orientation matched the original preferred orientation. Note that shifts are represented in absolute value and can be attractive or repulsive, except for the 0° angle where the shifts are only repulsive (since the original preferred orientation can not be closer to adapting orientation). In imaging experiments (Figure 4.4b), the shift amplitudes were the same regardless of the distance between the preferred orientation and the adapting orientation ($F_{(4,20)} = 0.49$, $p = 0.73$, one-way ANOVA test). In electrophysiology (Figure 4.4a), adapting 90° away from the preferred orientation generated larger shift amplitudes ($F_{(3,20)} = 3.81$, $p = 0.02$, one-way ANOVA test, Tukey test shown that 0° and 22° groups was different from the 90° group if $p = 0.05$). In all models, the shift amplitude increased with the adaptation time (Figure 4.4c red scale) and was larger for units whose orientation preference matched the adapting orientation (Figure 4.4c, 0° angle). This result was surprising because, if the proportion of 90° units increased during adaptation (as shown in Figure 4.3a), this means that 90° units at the end of adaptation were not the same as at the beginning. On the contrary, 0° units that increased significantly in proportion with adaptation displayed lower shift amplitudes. Thus, comparatively to 90° units, more 0° units conserved their original orientation. This is coherent with the fact that models learned to inhibit the 90° orientation, despite of the fact that more V1 units were progressively recruited for this orientation. Nevertheless, this contradicts

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

electrophysiological results for which 90° neurons displayed very small shifts (Figure 4.4a, left).

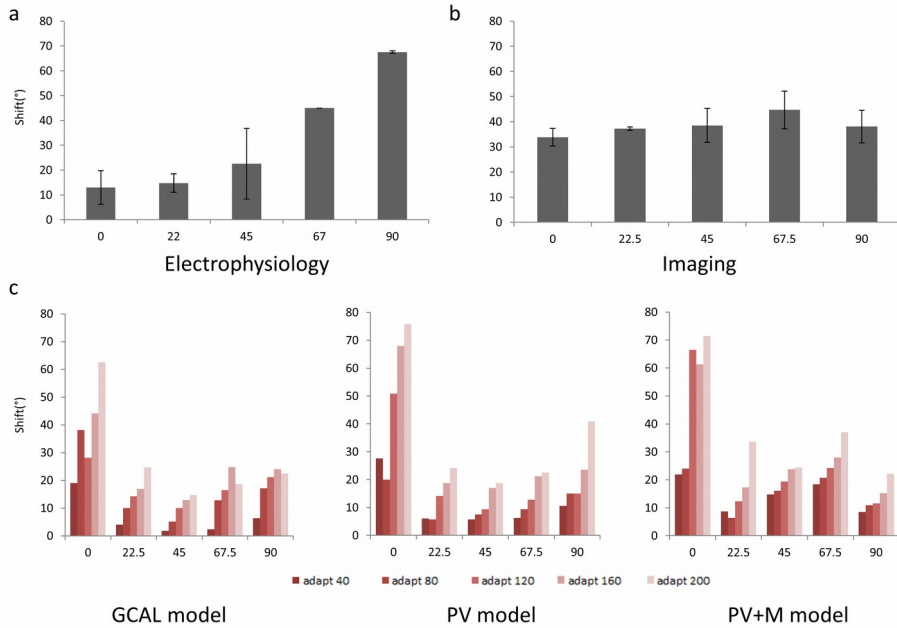


Figure 4.4 : *Shift amplitudes in models and real experiments. The x-axis represents the absolute angular distance between the original preferred orientation and the adapting orientation. (a) Electrophysiology results. (b) Optical imaging results. (c) CGAL, PV and PV+M models. Shift amplitudes are displayed for different adaptation times. Contrary to real data, models displayed high shift amplitudes for 0° distances.*

4.4.5 Variation of response intensity in models and in vivo experiments

To investigate the effect of adaptation on the response to the adapting orientation, we also calculated the difference of response intensity (for imaging and modelling) or firing rate (for electrophysiology) at the adapting orientation for control and after adaptation as a function of the angular distance separating the original preferred orientation and the adaption orientation (Figure 4.5). In models (Figure 4.5c) as well as in imaging and electrophysiology (Figures 4.5a and b), we found that the response decreased when the adapting orientation was the preferred orientation (imagery: $t_4 = 5.1$, $p = 0.007$; electrophysiology $t_9 = 3.43$, $p = 0.007$; on sample t-test with a null theoretical mean). For the models, this means that the 90° units shifted in large proportion (Figure 4.4c) but responded weakly to the new acquired orientation

4 Models of adaptation to orientations in the adult cat primary visual cortex

(Figure 4.5c), likely because the newly acquired orientation was a default orientation, i.e. not learned by a stimulus presentation but rather by the increase of inhibition. In electrophysiology and imagery, the shift amplitudes (Figure 4.4a and b) were less significant, but the decrease of the response following adaptation on the preferred orientation was nevertheless strong (Figure 4.5a and b). This suggests that in the case of in vivo experiments, neurons tend to respond less without changing their orientation preference. In electrophysiology (Figure 4.5a), the response seemed to increase for 45° and 67° distance compared to 0° as well, but this difference was not significantly distinct from 0 (45°: $t_{13} = 2.08$, $p = 0.05$; 67°: $t_8 = 2.10$, $p = 0.06$; on sample t-test with a null theoretical mean), meaning that adapting 45° to 67° away from the original preferred orientation had a tendency to cause attractive shifts. This behavior was found in GCAL and PV+M models only.

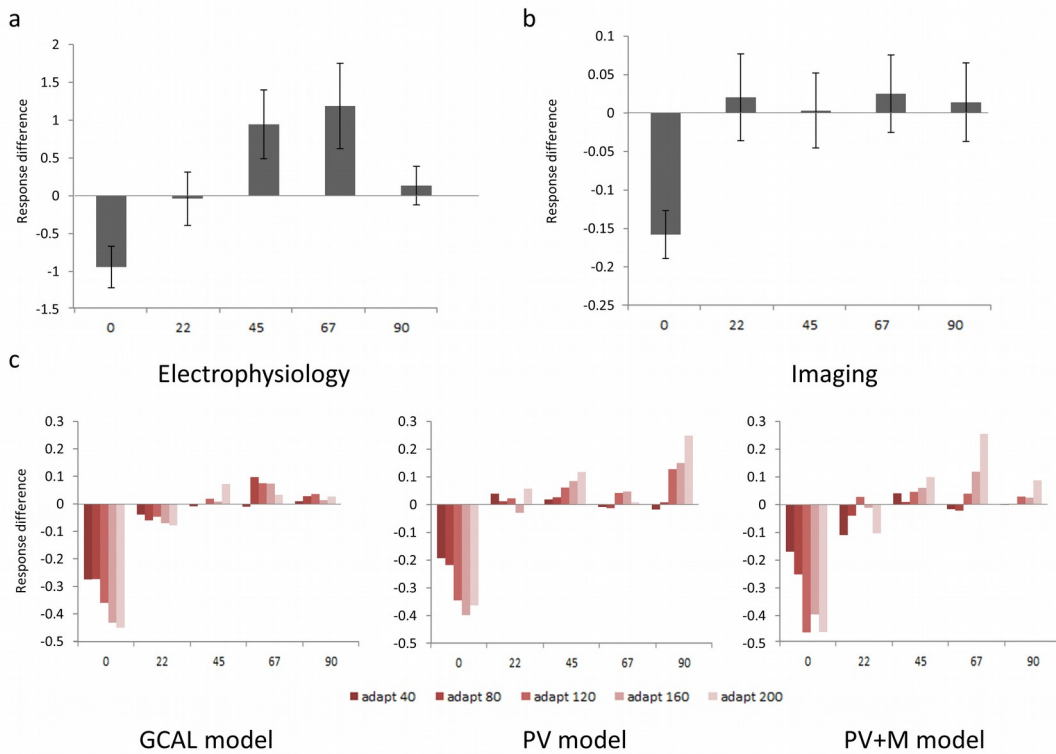


Figure 4.5: *Difference of response amplitudes in models and real experiments. The difference of response amplitude is taken at the adapting orientation. A positive value means that the response at the adapting orientation increases after adaptation, while a negative difference means that the response decreases. The x-axis represents the angular distance between the original preferred orientation and the adapting orientation. (a) Electrophysiology results. (b) Optical imaging results. (c) CGAL, PV and PV+M models. Response differences are displayed for different adaptation times. Models seemed to be coherent with real data.*

4.5 Discussion

In optical imaging, it was observed that the adaptation process produced a reorganization of orientation maps without affecting the pinwheel patterns or the distribution of orientations (Tanaka et al., 2009; Cattani et al., 2014). We attempted to reproduce this behavior by simulating adaptation in three different models. The GCAL model produced a strongly biased orientation distribution and improbable pinwheel patterns after adaptation. The PV and PV+M models displayed less biased orientation distributions, but only the PV+M model had adequate pinwheel-pattern repetition. However, the two last models had much lower map quality than the GCAL model. Thus, despite better adequacy with the brain functioning, leaky connections implemented in the PV model and the addition of a memory sheet in the PV+M model make the system less stable.

4.5.1 Why model PV interneurons?

In the cat, it has been shown that PV interneurons have non-adaptive firing rate (Nowak et al., 2003; Keller & Martin, 2015), which potentially allow them to silence all other cells. Indeed, several studies indicate that PV neurons regulate the response gain, or the signal-to-noise ratio in the visual cortex (Ma et al., 2010; Atallah et al., 2012; Wilson et al., 2012; Zhu et al., 2015). The mechanism of this modulation remains unknown as PV+ cells modulate the gain of visually evoked responses without altering their tuning properties (Atallah et al., 2012; Wilson et al., 2012). However, evidence that PV neurons activity improves visual coding and perception was found by Lee et al. (2012).

4.5.2 Why is it important to model memory?

The brain is constantly active, even in absence of stimulus. This default or resting activity was found to be modulated by visual learning and to reproduce patterns evoked by previous stimulus presentations (Sala-Llonch et al., 2012; Zou et al., 2013; Kok et al., 2014; Guidotti et al., 2015). Moreover, several studies proved that this default brain activity biases visual perception (Wyart & Tallon-Baudry, 2009; Kok et al., 2013). For instance, when competing or noisy stimuli are presented, the perception is strongly influenced by a

previously-imagined pattern (Pearson et al., 2008). The orientation perception is also influenced by previously-learned patterns encoded in working memory (Scocchia et al., 2013). In this paper, we hypothesized that the default activity helps to preserve the neuronal selectivity for orientation in absence of stimulation by recalling patterns associated to orientations presented during the model learning phase in V1.

4.5.3 Why the memory model does not entirely work?

During adaptation in the PV+M model, the retina generates the same vertical grating while the memory sheet generates random oriented pattern. Both sheets elicited a V1 activity pattern corresponding to the summation of units' activity responding to 90^0 and units' activity corresponding to random orientation. Since the 90^0 pattern is always present in V1, memory units were progressively connected to the V1 units responding to this specific orientation. Thus, the memory sheet does not generate random patterns in V1 if the adaptation time is too long. Thus, we hypothesize that Hebbian learning rule must be corrected to allow low-firing neurons to maintain strong connection weights if they have synchronized activity. This kind of rule already exists in spiking neural networks neural networks (Zhang et al., 1998), but is not directly applicable in our model as the timing of activity occurrence in each sheet is not modeled. We propose that the implementation of a working memory-like activity in a spiking neural network should lead to a better understanding of perceptual learning and adaptation.

4.5.4 Conclusion

When an adaptation process is performed in adult cats, neurons change their selectivity to orientation in such a way that all orientations remain equally represented. Numerous models have been created to explain the effects of adaptation, but none give rise to this homeostatic orientation plasticity. Instead, the orientation used during adaptation and the cardinal orientation are overlearned. To avoid this overlearning, we introduce a “memory” structure representing the brain resting state that continuously provides inputs of all orientations to the cortex. The “memory” network helps neurons to stay selective to orientations in absence of visual inputs. This suggests that modeling the brain resting state is essential to the comprehension of plasticity in the adult brain. However, our non-spiking neuronal network

model is not suitable for long adaptation time. We suggest that “memory” structures could be incorporated more successfully in spiking neuronal networks using a short-timing-dependent plasticity rule.

4.6 Acknowledgments

SM was supported by the Natural Sciences and Engineering Council of Canada (6943-2010RGPIN).

5 DISCUSSION GÉNÉRALE

Tout au long de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux effets de l'apprentissage sur la réponse aux orientations des neurones du cortex visuel primaire. Nous avons d'abord essayé, par des expériences physiologiques, de comprendre les règles qui déterminent le changement de sélectivité des neurones. Puis, nous avons implémenté ces règles dans différents modèles afin de déterminer si elles peuvent expliquer, par elles-mêmes, la plasticité des cartes corticales observées *in vivo*.

Ainsi, dans un premier temps, nous récapitulerons les observations provenant des expérimentations physiologiques. Puis, nous discuterons de l'apport de la modélisation à la compréhension de la sélectivité neuronale et des effets d'un apprentissage sur celle-ci. Pour finir nous proposerons, à la lumière des connaissances acquises, différents modèles expliquant la formation des cartes d'orientations ainsi que leur modulation lors d'un apprentissage.

5.1 Sommaire des résultats

5.1.1 Résultats physiologiques

Nous avons mesuré l'ampleur du changement (déplacement) de la sélectivité à l'orientation des neurones en fonction de la sélectivité à l'orientation de leur entourage immédiat, pris dans un rayon de 250 μm autour de chaque neurone. Cette distance a été choisie car elle correspond à l'étendue réelle des connexions synaptiques dans le cortex visuel primaire du chat (Mariño et al., 2005). A l'intérieur de 40 μm de rayon, nous avons trouvé que plus l'orientation à laquelle répondent les neurones voisins est diversifiée (fort gradient d'orientation), plus le déplacement est important. Au-delà de 40 μm , cette relation n'est plus significative. Cela suggère que : (i) la sélectivité d'un neurone pour une orientation donnée dépend de la sélectivité à l'orientation des neurones auxquels il est directement connecté, (ii) les contacts synaptiques proches ont plus d'importance que les contacts synaptiques éloignés. Toutefois, plus le gradient d'orientation est fort dans l'entourage neuronal, plus le déplacement sature. Ceci suggère l'implication de processus métaboliques saturable, comme par exemple l'atteinte du maximum de neurotransmetteurs ou de récepteurs post-synaptiques pouvant être

5 Discussion générale

exocytés. Du point de vue de la modélisation, ces résultats suggèrent d'attribuer de forts poids aux connexions proches par rapport aux connexions distales (loi de distribution de forme gaussienne). L'introduction d'une inhibition globale (concernant l'ensemble des neurones) limitant la plasticité serait également souhaitable pour éviter des déplacements de sélectivité de trop grande ampleur.

Nous avons également comparé les effets de l'adaptation dans les aires 17 et 18 du cortex visuel en termes de représentation fréquentielle des orientations, d'ampleur des déplacements et de variabilité des déplacements. De manière générale, nous avons établi que l'adaptation produit des effets similaires dans les deux aires étudiées. Ainsi, l'amplitude et la fréquence des déplacements attractifs et répulsifs est rigoureusement la même sur toute la surface de cortex observée. Cela suggère que les mêmes règles de modifications de la sélectivité à l'orientation s'appliquent sur l'entièreté du cortex visuel primaire. Nous avons cependant trouvé que l'amplitude des déplacements dans l'aire 18 était plus variable que dans l'aire 17, la moyenne de l'amplitude des déplacements restant identique par ailleurs. Ceci peut provenir du fait que l'aire 18 reçoit des afférences plus variées que l'aire 17, notamment une afférence directe des cellules Y du CGLd (Holländer & Vanegas, 1977; Tani et al., 2012). L'aire 18 reçoit également des rétroactions supplémentaires (par rapport à l'aire 17) provenant des aires 7 et VLS (Scannell et al., 1995). Il est possible que ces afférences puisse ajouter à la variabilité des comportements observés dans l'aire 18. Cette variabilité n'ayant pas d'influence sur la sélectivité à l'orientation, nous avons choisi de modéliser le cortex visuel primaire de façon homogène. Autre résultat intéressant de cette étude, nous avons trouvé que l'adaptation ne change pas la représentativité des orientations, i.e., il y a autant de neurones codant pour chaque orientation avant et après adaptation, même si ces neurones changent de sélectivité pendant l'adaptation. De façon complémentaire, nous avons montré qu'après adaptation, les neurones sélectifs à une orientation donnée étaient en grande partie déjà sélectifs à cette orientation avant l'adaptation. Les autres neurones, c'est à dire ceux dont l'orientation avant adaptation n'était pas la même, étaient quant à eux sélectifs à des orientations voisines. Ceci suggère que le changement de sélectivité neuronal s'effectue de proche en proche possiblement par l'intermédiaire des connexions neuronales locales. Ce résultat a d'ailleurs été confirmé par une étude ultérieure effectuée au sein de notre laboratoire, dans laquelle la

sélectivité de neurones a été observée avant et après la présentation d'un stimulus d'adaptation en dehors du champ récepteur des neurones enregistrés. Il a été montré que, bien que non directement adaptés, les neurones changent d'orientation d'autant plus fortement que leurs champs récepteurs sont proches du champ récepteur stimulé lors de l'adaptation (Bachatene et al., 2015). Ces résultats sont un argument de plus en faveur du rôle des connexions intracorticales locales (donc « courtes ») dans la sélectivité à l'orientation des neurones.

5.1.2 Modélisations de l'adaptation

La modélisation du système visuel a été réalisée à partir du modèle GCAL. Ce modèle fait intervenir trois structures connectées hiérarchiquement à savoir la rétine, le CGLd et le cortex visuel primaire, les connexions entre les structures se faisant de la manière suivante : chaque neurone du CGLd reçoit l'activité d'un groupe de neurones rétiniens, cette activité étant divisée par un facteur contrôlant le gain de la réponse (ce facteur est équivalent à une inhibition latérale). Puis, chaque neurone du cortex visuel primaire reçoit l'activité de groupes de neurones du CGLd, ainsi que des activités excitatrices et inhibitrices provenant des neurones proches du cortex visuel primaire. Un seuillage adaptatif est ensuite appliqué à l'activité du cortex. Ceci garantit que l'activité moyenne du cortex reste constante au cours de la simulation. Le modèle GCAL tient donc compte des interactions locales entre neurones et introduit déjà des mécanismes de régulation de l'activité des neurones, ce qui est compatible avec nos données physiologiques. Le défaut de ce modèle est qu'il ne permet pas aux neurones de récupérer leur ancienne sélectivité. Or, cette récupération est nécessaire, sinon l'entièreté des neurones du cortex deviendrait sélective à la même orientation : celle présentée pendant l'adaptation. Nous avons donc apporté quelques modifications à ce modèle. D'abord, nous avons rendu les neurones de V1 « fatigables », c'est à dire que leur réponse diminue au cours du temps, ce qui correspond au comportement de la plupart des neurones biologiques (Albrecht et al., 1984; Thomson et al., 1993). Ceci dans le but d'empêcher le sur-apprentissage de l'orientation adaptante. Dans le même ordre d'idée, nous avons aussi mis en place une inhibition latérale non fatigable afin de réduire l'activité des neurones fortement activés. Cette inhibition mime le comportement des interneurones exprimant la parvalbumine et sera discutée ultérieurement. Enfin, nous avons introduit une structure « mémoire » qui symbolise

l'activité corticale par défaut. Le rôle de cette structure est de réactiver les neurones de V1 répondant à des orientations autres que l'orientation adaptante. Au final, ce dernier modèle se révèle meilleur que le modèle GCAL pour conserver la sélectivité des neurones pendant l'adaptation. Cette amélioration est principalement due à l'ajout de la structure « mémoire », sans laquelle les neurones échoueraient à retrouver un semblant de sélectivité une fois l'orientation adaptante entrée dans leur champ récepteur. Il subsiste néanmoins quelques incohérences avec les cartes d'orientations expérimentales : les cartes obtenues avec le modèle sont plus bruitées et l'ampleur des changements de sélectivité sont exagérés. Nous pensons que ceci pourrait être amélioré en utilisant un réseau de neurone à décharge (c'est à dire un réseau produisant des potentiels d'action, ce qui n'est pas le cas du notre). En effet, comme notre modèle utilise un apprentissage Hebbien classique, la mémoire et le CGLd apprennent, après un certain nombre d'itérations, à générer le même patron d'activation dans V1, ce qui rends à terme la structure « mémoire » inefficace. Un réseau de neurone à décharge pourrait permettre d'implémenter un apprentissage de style STDP (Spike Timing Dependent Plasticity). Le principe d'un modèle d'apprentissage STDP est que la mise à jour des poids synaptiques dépend du temps séparant les PA pré- et post-synaptiques : si le PA pré-synaptique arrive légèrement avant le PA post-synaptique, le poids de la synapse est augmenté ; à l'inverse, si le PA pré-synaptique arrive légèrement après le PA post-synaptique, le poids de la synapse est diminué. Ce type de règle permettrait de dissocier temporellement les inputs provenant du CGLd et de la « mémoire », et donc de permettre un apprentissage des connexions CGLd-V1 et mémoire-V1 distinct.

5.2 Limitations techniques

L'imagerie optique des signaux intrinsèques, comme toute technique d'enregistrement, possède des limitations. Ces limitations concernent principalement trois facteurs : les signaux biologiques que la technique est capable d'enregistrer, la résolution spatiale du signal et sa résolution temporelle.

Lorsque le potentiel de membrane d'un neurone varie (il peut s'agir d'un PA comme d'un potentiel post-synaptique), l'équilibre ionique de part et d'autre de la membrane est rétablie grâce à une pompe ionique consommant de l'ATP. Or, la production d'ATP se fait

5 Discussion générale

majoritairement en conditions aérobies. La variation du potentiel membranaire neuronal crée donc une demande en oxygène, ce qui va générer une augmentation locale du flux sanguin. Ce sont les différences d'oxygénation du flux sanguin qui sont majoritairement enregistrés en imagerie optique. L'imagerie optique enregistre donc tout type de variation du potentiel (infraliminaire ou supraliminaire) se produisant au niveau des dendrites ou des axones (Attwell & Laughlin, 2001). L'imagerie optique, contrairement à l'électrophysiologie, n'enregistre pas que la « réponse » (les PA) des neurones, mais également l'ensemble des activités électriques membranaires aboutissant, ou non, à cette réponse.

La résolution théorique de l'imagerie optique est d'environ $10 \mu\text{m}^2/\text{px}$ (ce qui correspond à la résolution de la caméra). Cependant, l'enregistrement de plusieurs expériences d'imagerie optique génère une importante quantité d'images qu'il est, en pratique, difficile de conserver en mémoire et de manipuler (temps de calcul très long). La taille des images est donc habituellement réduite de moitié en faisant une moyenne sur chaque carré de quatre pixels. La résolution des images finales est donc en réalité de $20 \mu\text{m}^2/\text{px}$. De plus, l'obtention des images dépend de la lumière reflétée par le cortex, et donc du comportement de la lumière dans les tissus corticaux traversés. Polimeni et al. (2005) ont ainsi montré que la dispersion et l'absorption des photons par les tissus ainsi que le flou introduit par le système optique conduisait à une erreur de l'ordre de $250 \mu\text{m}$ sur la localisation de l'activité neuronale. Cependant, plusieurs études ont montré que les orientations enregistrées en imagerie optiques correspondaient fortement à celles mesurées en électrophysiologie (Grinvald et al., 1986; Yousef et al., 1999; Nauhaus et al., 2008).

La résolution temporelle théorique de l'imagerie optique est de 2 ms (ce qui correspond au temps nécessaire à la caméra pour capturer une image). Cependant, le niveau de bruit d'une image individuelle est tel qu'il est impossible d'y observer une activité spécifique. Pour chaque présentation d'une orientations, 100 à 200 images sont donc moyennées (200 pour l'image contrôle et 100 pour l'image contenant l'activité). Cependant, une seule présentation de chaque orientation ne donnerait pas de cartes d'orientation fiables. Il faut pour cela un minimum de quinze présentations. Le temps réelle nécessaire à la présentations des huit orientations choisies quinze fois est de 30 minutes. Par conséquent, il notre protocole permet difficilement (de manière peu fiable) d'observer un phénomène dont le décours temporel est inférieur à 30

minutes. Comme le décours temporel de la récupération des réponses neuronales suite à une adaptation est longue (50 % des neurones retrouvent leur orientation d'origine 90 min après une adaptation de 12 min), une résolution temporelle de 30 minutes est suffisante pour observer les effets de l'adaptation. Une façon d'améliorer la résolution temporelle serait d'effectuer une stimulation continue (Kalatsky & Stryker, 2003). Dans ce protocole, les orientations sont présentées de façon quasi-continue (l'orientation précédente diffère de la suivante par 1°) au rythme de $360^\circ/\text{min}$. Généralement, ce cycle de 360 orientations est répété 10 fois, ce qui équivaut à 10 minutes d'enregistrement (Ribot et al., 2016).

5.3 Comment expliquer la formation des cartes d'orientation?

La construction des cartes corticales dans le modèle de cartes auto-organisatrices utilisé (modèle GCAL) est fondée sur l'hypothèse que le diamètre des connexions latérales excitatrices dans V1 est plus grand que celui des connexions inhibitrices (Figure 5.1C). Ainsi, l'excitation engendrée par l'activation d'un neurone de V1 est contrecarré dans sa périphérie par l'activation de neurones inhibiteurs. Ce mécanisme permet de créer des plages locales répondant à une orientation spécifique, ce qui garantit l'émergence de domaines d'orientation lors de la création de cartes d'orientation. Le fait que le rayon d'action des neurones inhibiteurs soit plus large que celui des neurones excitateurs n'a cependant pas été mis en évidence *in vivo*. En fait, les deux seules études qui à notre connaissance examinent la question prouvent que ce rayon est sensiblement le même voir plus petit pour les neurones inhibiteurs (Kisvárdy et al., 1997; Mariño et al., 2005). Doit-on alors rejeter le modèle GCAL de formation des cartes? A notre sens, pas nécessairement. En effet, notre modèle de carte auto-organisatrice ressemble sensiblement à un autre type de modèle dit de « réaction-diffusion » (ces modèles sont comparés dans une revue rédigée par Wilson & Bednar en 2015.

5 Discussion générale

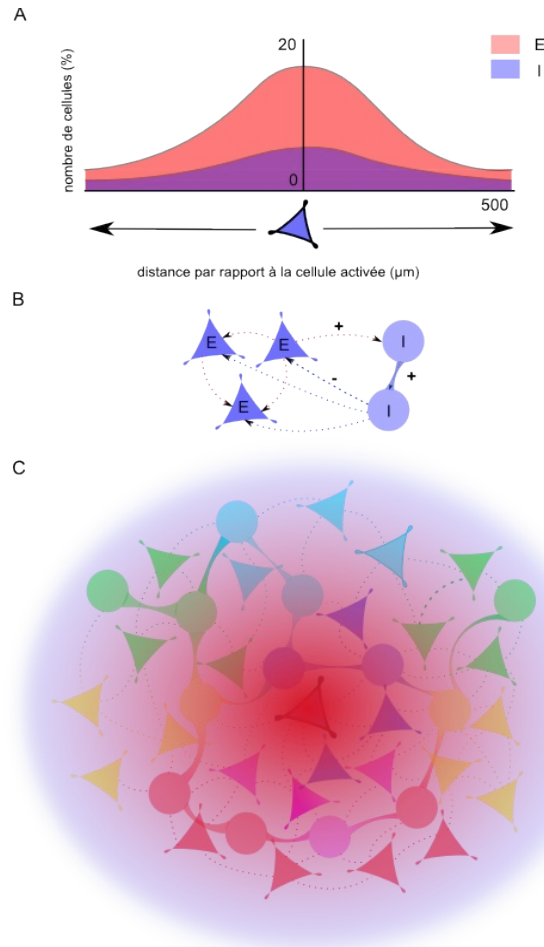


Figure 5.1: *Modèle théorique de l'émergence des cartes d'orientations. (A) Répartition des cellules excitatrices (E) et inhibitrices (I) connectées à l'arbre dendritique d'une cellule excitatrice centrale (triangle bleu). Librement adapté de Marino et al. (2005). (B) Interactions entre neurones excitateurs (triangles) et inhibiteurs (ronds). Les neurones excitateurs excitent (flèches rouges) des neurones excitateurs ou inhibiteurs, les neurones inhibiteurs inhibent les neurones excitateurs (flèches bleues) et communiquent entre eux par jonction gap (bande bleue). (C) Patron d'activation d'un réseau de neurones. L'excitation (rouge) est maximale autour de la cellule excitatrice qui reçoit la stimulation, puis décroît pour être supplantée par une inhibition (bleue) en périphérie. Dans le réseau de neurone représenté, les couleurs symbolisent l'orientation préférée de chaque neurone, les traits en pointillés des synapses chimiques et les bandes des jonctions gap.*

Le modèle de réaction-diffusion a originalement été développé par Turing en 1952 pour expliquer la formation de motifs de bandes ou de taches régulièrement espacées apparaissant lors de la morphogenèse d'organismes vivants (par exemple, le pelage d'un guépard). Il est gouverné par quatre règles simples concernant la réaction et la diffusion de

5 Discussion générale

deux espèces chimiques qualifiées de « morphogènes », supposées responsables du patron de morphogenèse :

1. l'espèce A active sa propre production,
2. l'espèce A active la production de la seconde espèce B,
3. B inhibe la production de A,
4. B diffuse plus vite que A.

Lorsque A et B sont en quantités égales en tous points de l'espace, rien ne se passe. En revanche, si en un point de l'espace l'espèce A est supérieure à l'espèce B, l'auto-activation de A fait que sa concentration augmente davantage en ce point. Parallèlement, A produit aussi l'espèce inhibitrice B, qui rappelons-le, diffuse plus vite que A. En périphérie de A, l'espèce B est donc en concentration plus abondante que A qui est donc inhibée. Ainsi, comme dans le cas du modèle GCAL, une légère activation de A produit une activation similaire des neurones proches de A entourée par une inhibition de plus large diamètre. Le tout est de savoir si les quatre pré-requis du modèle de réaction-diffusion susmentionnés peuvent effectivement s'appliquer aux neurones excitateurs et inhibiteurs :

1. les neurones excitateurs forment effectivement de nombreuses connexions excitatrices avec des neurones excitateurs proches (Kisvárdy & Eysel, 1992; Kisvárdy et al., 1997; Yousef et al., 1999; Mariño et al., 2005),
2. les neurones excitateurs activent également des neurones inhibiteurs (Liu et al., 2013),
3. les neurones inhibiteurs inhibent les neurones excitateurs (Kisvárdy et al., 1993),
4. il a aussi été montré que certains neurones inhibiteurs communiquent entre eux par des jonctions gap, ce type de connexions n'étant pas présente entre neurones excitateurs (Galarreta & Hestrin, 1999; Gibson et al., 1999; Fukuda et al., 2006). Les jonctions gap permettent de connecter électriquement un grand nombre de cellules, ce qui accélère la transmission de l'information par rapport à une connexion par synapses chimiques. Cette classe de neurones est constituée de neurone « fast-spiking » (c'est-à-dire à haut taux de

5 Discussion générale

décharge) et représente environ 50% des neurones inhibiteurs, ce qui est conséquent (Markram et al., 2015).

Il est donc, a priori, possible d'appliquer le modèle de réaction diffusion aux cartes d'orientation, tout en gardant à l'esprit que ces règles ne peuvent être restrictives (par exemple, l'activation des neurones inhibiteurs ne se fait pas uniquement par les neurones excitateurs, mais également par d'autres neurones inhibiteurs ou des inputs provenant de structures cérébrales en amont et en aval). En fait, un modèle de ce type permettant l'émergence, sous certaines conditions, de cartes d'orientation a déjà été réalisé avec succès par Fred Wolf en 2005, sans toutefois qu'un lien clair soit fait entre les équations du modèle et un possible mécanisme biologique. Nous avons tenté de schématiser, Figure 5.1, ce qu'à notre sens, les modèles fondés sur des interactions entre neurones excitateurs et inhibiteurs apportent à la compréhension de la formation des cartes d'orientation.

Premièrement, si l'on considère (Figure 5.1A) la répartition de l'ensemble des cellules excitatrices (E) et inhibitrices (I) connectées à l'arbre dendritique d'une cellule excitatrice, on peut observer que le rapport E/I est beaucoup plus grand tout près du corps cellulaire de la dite cellule qu'en périphérie (Mariño et al., 2005). Par conséquent, une stimulation de cette cellule excitatrice produira une forte excitation locale. Ensuite, si l'on considère que la moitié des cellules inhibitrices sont connectées par des jonctions gaps et donc conduisent rapidement l'inhibition, on peut imaginer que l'activation des neurones inhibiteurs centraux provoque une vague d'inhibition se propageant rapidement en périphérie, et ce avant l'arrivée des courants excitateurs, qui eux sont conduits par des synapses chimiques. Ceci aurait pour conséquence de rendre les cellules en périphérie moins excitable car déjà hyperpolarisées au préalable par la vague d'inhibition. De plus, si l'on considère que les interneurones « fast-spiking » sont également non adaptables (c'est-à-dire que leur taux de décharge ne décroît pas au cours du temps, contrairement aux autres neurones), il est possible que le rapport E/I, bien que toujours en faveur des neurones excitateurs en périphérie, ne soit pas suffisant pour permettre à l'excitation de se propager (Figure 5.1B et 1C).

5.4 Comment expliquer la plasticité des cartes d'orientation?

Nous avons constaté qu'une adaptation de 3 minutes suffisait à reconfigurer les cartes d'orientation contrôlée préalablement obtenues. Ceci suppose, à plus petite échelle, qu'un grand nombre de neurones changent de sélectivité à l'orientation. Il existe essentiellement deux mécanismes permettant d'aboutir à ce résultat : soit le neurone diminue drastiquement sa réponse pour son orientation préférée, ce qui conduit d'autres orientations à avoir une réponse supérieure par défaut (mécanisme « push », Figure 5.2A); soit le neurone augmente sa réponse pour une orientation non-préférée de manière à ce qu'elle dépasse sa réponse pour son orientation originalement préférée (mécanisme « pull »). Ces variations de réponse pourraient être engendrées par les mécanismes de plasticité à court terme décrits dans l'introduction de cette thèse (par exemple des variations dans le pool de vésicules synaptiques ou dans le flux de calcium). Il a été proposé par Ghisovan et al. (2009) que les déplacements répulsifs seraient dus à une dépression de la réponse pour l'orientation adaptante ayant lieu dans les premiers temps du processus d'adaptation. En cas de prolongation de l'adaptation, l'effet « push » serait complété par un effet « pull », donnant lieu à un déplacement attractif (Figure 5.2B). Le fait qu'une majorité de déplacements répulsifs soit en effet constaté pour de courtes périodes d'adaptation tandis que les déplacements attractifs prédominent pour des périodes d'adaptation plus longues semble corroborer ce mécanisme (Dragoi et al., 2001; Ghisovan et al., 2009; Bachatene, Bharmauria, Rouat, et al., 2012; Bachatene et al., 2013). D'un point de vue physiologique, l'effet « push » intervenant à court terme (quelques millisecondes à quelques secondes) pourrait être dû à une « fatigue » des synapses impliquées dans la perception de l'orientation adaptante. Une fatigue synaptique survient en effet chez la grande majorité des neurones quand ceux-ci sont stimulés à intervalles rapprochés (Albrecht et al., 1984; Thomson et al., 1993). Elle peut être expliquée par une combinaison assez conséquente de facteurs tels une baisse de la quantité de neurotransmetteurs présynaptiques, une diminution de la probabilité de libération des vésicules, la sensibilité des récepteurs post-synaptiques ou le fonctionnement de canaux potassiques post-synaptiques hyperpolarisants. Avec l'allongement du temps d'adaptation, le phénomène de fatigue neuronale pourrait être remplacé par une DLT,

combinée à l'apparition d'une PLT concernant les synapses répondant nouvellement à l'orientation adaptante - la PLT et la DLT étant de bon candidats pour expliquer la plasticité des réponses aux orientations dans le cortex visuel (voir Feldman, 2009, pour une revue de la littérature, ainsi que l'introduction de cette thèse).

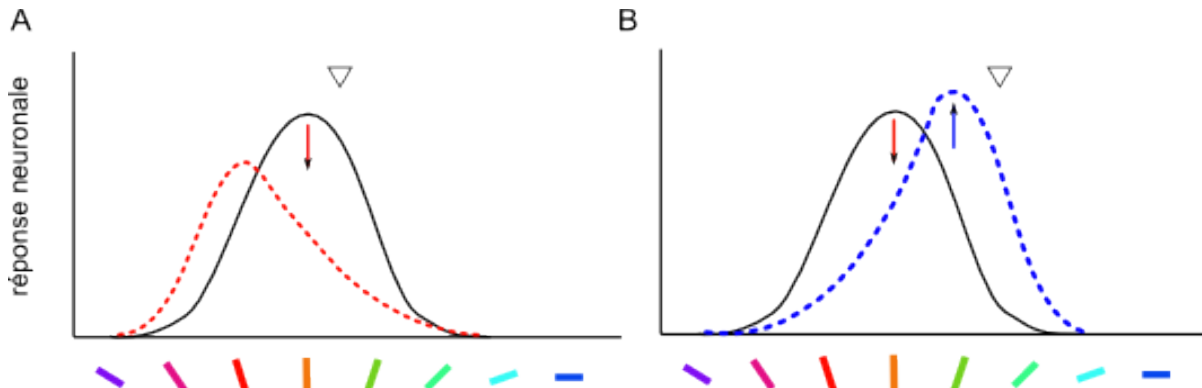


Figure 5.2: Changements de sélectivité neuronale. (A) Le changement de sélectivité est dû à une diminution de la réponse pour l'orientation optimale (effet « push ») donnant lieu à un déplacement répulsif. (B) Le changement de sélectivité provient d'une diminution de la réponse pour l'orientation optimale combinée à l'apprentissage d'une nouvelle orientation (effet « push-pull ») donnant lieu à un déplacement attractif. Le triangle noir indique l'orientation adaptante. Adapté de Ghisovan et al. (2009).

Une schématisation de ce que pourrait être la réorganisation d'une carte corticale, en tenant compte de l'effet « push-pull » précédemment décrit, est présenté Figure 5.3. A l'état initial, chaque neurone est sélectif à une orientation particulière qui dépend des orientations auxquelles répondent les neurones faisant synapse avec son arbre dendritique. Aussi, les orientations changent de manière lisse et progressive tout au long de la carte, avec cependant quelques irrégularités, comme au centre des pinwheels (Figure 5.3, en haut). Pendant l'adaptation, les neurones répondant à l'orientation adaptante sont sur-stimulés et fatiguent, ce qui cause une diminution de la réponse de ces neurones pour l'orientation adaptante. D'autre part, certains neurones codant pour des orientations proches (et donc répondant déjà à l'orientation adaptante, bien que faiblement) apprennent à répondre d'avantage à l'orientation adaptante, ce qui cause une augmentation de la réponse de ces neurones pour l'orientation adaptante (Figure 5.3, au milieu). Après adaptation, les neurones répondant initialement à l'orientation adaptante répondent maintenant, pour parti, à une orientation située à gauche ou à droite dans le gradient d'orientation, et cela par défaut. Tandis que certains des neurones répondant faiblement pour l'adaptante ont maintenant appris à y répondre. Ces changements

5 Discussion générale

de sélectivité créent donc un mouvement dans le gradient d'orientation soit vers la droite, soit vers la gauche (la rotation se fait vers la gauche dans la Figure 5.3, en bas) en fonction du sens des déplacements attractifs et répulsifs survenus, pendant l'adaptation, dans la zone du cortex considérée. Quant aux neurones qui n'ont pas été affectés pendant l'adaptation, leur sélectivité s'ajuste en fonction de la nouvelle sélectivité acquise par les neurones auxquels ils sont connectés.

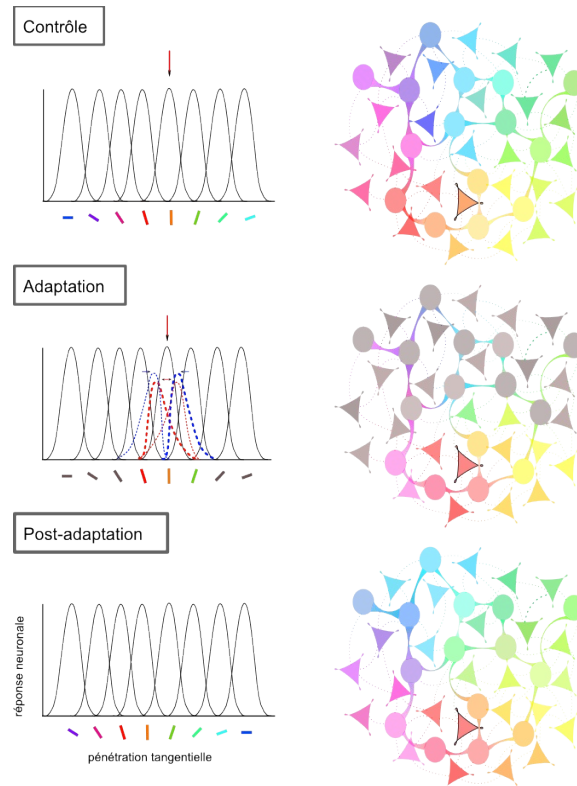


Figure 5.3: *Effet de l'adaptation sur un pinwheel. Chaque couleur représente une orientation. Les neurones excitateurs sont représentés par des triangles, les neurones inhibiteurs par des cercles. (Haut) Pinwheel avant adaptation. La partie de gauche représente la sélectivité des neurones à l'orientation. La flèche rouge marque l'orientation qui va être utilisée pour l'adaptation. Cette orientation va maximalement activer le neurone orange entouré de noir. (Milieu) Pinwheel pendant le processus d'adaptation. Les neurones répondant (faiblement ou fortement) à l'orientation adaptante sont en couleur, les neurones ne répondant pas pendant l'adaptation sont en gris. Sur la partie gauche, les déplacements répulsifs (en rouge) et attractifs (en bleu) possibles sont indiqués. Cependant, seuls les déplacements vers la gauche (courbes rouge et bleue en gras) sont considérés pour ce pinwheel. Sur la droite, les neurones ont changé de sélectivité (la couleur diffère) en accord avec le sens de déplacement choisi. (Bas) Pinwheel après adaptation. L'ensemble des neurones ont ajusté leur sélectivité en fonction de leurs voisins. Globalement, le pinwheel semble avoir « rouler » vers la gauche.*

5.5 A quoi sert l'adaptation?

Jusqu'à présent, nous avons parlé de l'adaptation aux orientations dans le cortex visuel primaire du chat. Cependant, des phénomènes d'adaptation ont également été mise en évidence pour d'autres propriétés des stimuli visuels comme le contraste, la direction et la fréquence spatiale ou temporelle (Hietanen et al., 2007; Priebe et al., 2010; Hu et al., 2011; Marshansky et al., 2011). Par exemple, présenter pendant 7 à 13 minutes un stimuli dont la fréquence spatiale diffère de la fréquence spatiale optimale d'un neurone a pour effet majoritaire de déplacer la réponse de ce neurone vers la fréquence spatiale imposée (déplacement attractif) (Bouchard et al., 2008; Marshansky et al., 2011). L'adaptation n'est de plus pas spécifique au cortex visuel. En effet, faire entendre une fréquence auditive de manière répétée, diminue la réponse des neurones du cortex auditif pour cette fréquence ainsi que pour les fréquences voisines chez le rat (Dezfouli & Daliri, 2015). La stimulation des vibrisses d'une souris à différentes vitesses et dans différentes directions conduit aussi à une diminution de la fréquence de décharge des neurones du cortex sensorimoteur, mais également à une augmentation de la discrimination entre les différentes vitesses et angles de déflexion (Wang et al., 2010). Ainsi, l'adaptation de la réponse des neurones aux entrées sensorielles semble d'avantage la règle que l'exception dans le cortex. Nous nous proposons d'exposer ici quels pourraient être les bénéfices engendrés par cette capacité d'adaptation.

Adam Kohn (2007) propose , et cette classification nous semble représentative, que les bénéfices fonctionnels de l'adaptation pourraient être de trois types : amélioré la réponse des neurones pour des stimuli prévalents dans l'environnement, amélioré la réponse des neurones pour des stimuli rares, diminuer le coût métabolique du codage des stimuli au niveau du cortex.

Une amélioration de la réponse pour l'orientation prévalente dans l'environnement a été constatée chez les chatons de moins de 60 jours (Tanaka et al., 2009). Cette amélioration de la réponse correspond à une augmentation du nombre de neurones répondant optimalement pour l'orientation prévalente, ainsi qu'à une augmentation de la sélectivité de ces neurones (Tanaka et al., 2006, 2009; Sasaki et al., 2015). Chez l'animal adulte, le nombre de neurones codant pour l'orientation prévalente n'augmente pas (Tanaka et al., 2009; Cattani et al., 2014) mais

5 Discussion générale

l'augmentation de la sélectivité pour cette l'orientation semble persister (Müller et al., 1999; Bachatene et al., 2014). Des études sur l'adaptation à l'orientation et à la direction du mouvement menées chez l'homme semblent aussi indiquer que l'adaptation augmente la discrimination des orientation proches de l'orientation adaptante au détriment des orientations plus éloignées, mais augmente le seuil de détection de ces orientations (Clifford, 2002). Concrètement, ceci suggère que les stimuli très présents dans l'environnement dès la naissance sont d'avantage représentées au niveau cortical et que l'animal est en quelque sorte un « spécialiste » de ces stimuli dans la mesure où il est capable d'en reconnaître de légères variations. Cependant, dû à l'abondance de ce type de stimuli, il est moins bien détecté que des stimuli plus rares, ce qui nous emmène au point suivant : l'adaptation améliore la réponse aux stimuli rares.

Prenons l'exemple du paysage aride Figure 5.4, en haut. Ce paysage présente une forte dominante jaune. Comme la couleur jaune est présente partout dans l'image, la quantité d'information qu'elle véhicule est minimale. Par conséquent, les neurones qui répondent pour cette couleur consomment beaucoup de ressources pour peu de bénéfices. Avec l'adaptation, ces neurones répondent moins, permettant à d'autres couleurs (ici le vert) d'être d'avantage visibles (Figure 5.4, en bas) et d'ainsi faciliter la lecture du paysage. Si le raisonnement peu paraître attrayant, le fait que le seuil de détection des stimuli rares augmente après une adaptation aux stimuli abondants est cependant supporté par un nombre d'études restreint (De Valois, 1977; Regan & Beverley, 1985).

L'adaptation pourrait enfin conduire à une réduction du coût métabolique de la représentation de l'environnement au niveau du cortex. Dans le cas où l'adaptation a eu lieu pendant le développement, Sasaki et al. (2015) ont montré que la plupart des neurones devenaient sélectif à l'orientation adaptante, tandis que les neurones restant répondaient pour une large gamme de stimuli rares. Ceci peut être considéré comme une optimisation du codage de l'information, dans la mesure où les stimuli peu présents dans l'environnement sont codés par peu de neurones. Le codage de l'environnement pourrait également être optimisé par une amélioration de la force des connections activées par les stimuli abondants. Une étude menée par Bachatene et al. (2015) a ainsi montré que la force des connexions fonctionnelles entre les neurones varie avant et après adaptation. De façon intéressante, cette variation se fait de

5 Discussion générale

manière homéostatique : il y a autant de connexions dont la force augmente que de connexions dont la force diminue, et ce peu importe la durée de l'adaptation (Bachatene et al., 2014; Bachatene et al., 2015). Il a aussi été observé qu'en cas de déplacement attractif (apprentissage d'une nouvelle orientation), la probabilité de connexion est plus importante qu'en cas de déplacement répulsif. Cela suggère que le processus d'adaptation redistribue la répartition des poids synaptiques afin de mieux coder les caractéristiques de l'environnement.

Nous aimerions conclure cette partie en donnant quelques exemples particulièrement intéressants de l'adaptation aux déficiences visuelles chez l'homme. En effet, lorsque l'environnement devient brusquement très différent de ce que le sujet avait l'habitude de percevoir (par exemple, en cas de port de nouvelles lunettes, de commotion ou de maladie dégénérative), les réseaux de neurones se remodelent pour préserver la consistance de l'environnement. Une bonne illustration de la modification du fonctionnement neuronal en réponse aux changements internes de l'observateur est l'adaptation au jaunissement du cristallin. Le cristallin jaunit en effet progressivement avec l'âge, ce qui modifie drastiquement l'étendue des longueurs d'onde atteignant la rétine. Pour autant, l'environnement n'est pas perçu de plus en plus jaune alors que l'individu avance en âge, et ceci en raison d'un ajustement continu du système nerveux (en l'occurrence, l'ajustement de la réponse se fait au niveau des cônes présents dans la rétine qui « filtrent » cette lumière jaune) (Scheffrin & Werner, 1990; Werner & Scheffrin, 1993; Hardy et al., 2005). De façon générale, les mécanismes d'adaptation étant fondés sur la plasticité des réseaux neuronaux sous-jacents, ils se retrouvent à toutes les échelles dans l'ensemble du cortex. Cette capacité du cerveau à pouvoir s'adapter à l'environnement est de plus en plus mise à profit par la neuro-ingénierie. Parmi les applications intéressantes, la plasticité des interactions entre aires cérébrales peut être exploitée pour permettre de faire ce que l'on appelle de la substitution sensorielle (Bach-y-Rita & W Kercel, 2003). Le plus souvent, elle est utilisée dans le but de pallier aux déficiences d'un sens par l'utilisation de perceptions provenant d'un autre sens. Il est par exemple possible d'apprendre à des non-voyants à se déplacer à l'aide d'un dispositif stimulant la langue ou à l'aide d'un environnement sonore (Meijer, 1992; Bach-y-Rita et al., 1998). Le braille est également une forme courante de substitution sensorielle. Cependant, ce type d'apprentissage ne permet pas vraiment d'apprendre à voir, mais plutôt d'apprendre à interpréter des

5 Discussion générale

informations venant d'un autre sens comme étant des informations visuelles. Il s'agit donc plus d'« addition perceptuelle » que de substitution sensorielle (Lenay et al., 2003). D'ailleurs, il est tout à fait possible pour des voyants d'apprendre à « voir » par un sens de substitution tout en conservant une vision naturelle intacte, la substitution sensorielle pouvant même augmenter la perception. Notamment, l'« eyeborg », qui est une prothèse permettant de convertir la couleur en sons, permet de percevoir les infra-rouges et les ultra-violets (Mont & onInventor, 2016). Notons toutefois que l'interprétation et l'intégration de nouvelles perceptions au fonctionnement habituel du cerveau demande un temps relativement long (10 ans aux dires de Neil Harbisson, utilisateur de l'eyeborg).



Figure 5.4: *Simulation d'une adaptation à un environnement aride. L'adaptation permet de mieux percevoir la végétation parsemée du paysage. Adapté de Webster (2011)*

5.6 Conclusion

Le propos de cette thèse était d'examiner le changement de sélectivité à l'orientation des neurones d'un point de vue populationnel. Nous avons montré que ce changement est fortement déterminé par les connexions locales entre neurones. Cependant, l'approche modélisatrice conduit à penser que l'implication des neurones dans des réseaux plus vastes (transcendant les aires cérébrales), permet une certaine stabilité sur le long terme de la

5 Discussion générale

sélectivité à l'orientation. Plus particulièrement, l'influence de l'activité par défaut (ou au repos) du cerveau aurait une influence déterminante sur la perception des stimuli.

De manière plus fondamentale, cette thèse vient corroborer deux grandes théories : la première est que la mémoire au sens large, loin d'être cantonnée à une aire cérébrale, est distribuée dans l'ensemble des réseaux neuronaux sous la forme de connexions synaptiques spécifiques. La seconde est que le cerveau est un organe hautement adaptatif, capable de se réorganiser afin de s'adapter à son environnement. Cette dernière caractéristique ouvre de nombreuses portes quand à la restauration ou à l'amélioration des performances de notre cerveau par des moyens non invasifs, moyennant un apprentissage intensif.

ARTICLES PUBLIÉS EN TANT QUE PREMIER AUTEURE

1. Bachatene L*, Bharmauria V*, **Cattan S***, Rouat J, Molotchnikoff S. Reprogramming of orientation columns in visual cortex: a domino effect. *Nature Sc. Rep.* 2015 Mar 24;5:9436. doi: 10.1038/srep09436.

→ *contribution égale des trois premiers auteurs

2. **S. Cattan**, L. Bachatene, V. Bharmauria, J. Jeyabalaratnam, C. Milleret, S. Molotchnikoff. Comparative analysis of orientation-maps in areas 17 and 18 of cat primary visual cortex following adaptation. *Eur J Neurosci.* 2014 Aug;40(3):2554-63. doi:10.1111

ARTICLES PUBLIÉS EN TANT QUE COAUTEURE

Pour tous les articles, SC a contribué à l'expérience, à la cohérence des analyses, et a été consultée sur les analyses statistiques à réaliser. Les contributions propres à chaque article sont indiquées s'il y a lieu.

1. Bharmauria V, Bachatene L, Ouelhazi A, **Cattan S**, Chanauria N, Etindele F.A, Rouat J, Molotchnikoff S. Interplay of orientation selectivity and the power of low- and high- gama bands in the cat visual cortex. *Neuroscience Letters.* 2016 May 4;620:14-9. doi: 10.1016/j.neulet.2016.03.033.

2. Bharmauria V, Bachatene L, **Cattan S**, Chanauria N, Rouat J, Molotchnikoff S. High noise correlation between the functionally connected neurons in emergent V1 microcircuits. *Experimental Brain Research.* 2016 Feb;234(2):523-32. doi: 10.1007/s00221-015-4482-7.

3. Bharmauria V, Bachatene L, **Cattan S**, Brodeur S, Chanauria N, Rouat J, Molotchnikoff S. Network-selectivity and stimulus-discrimination in the primary visual cortex: cell-assembly dynamics. *European Journal of Neuroscience.* 2016 Jan;43(2):204-19. doi: 10.1111/ejn.13101.

→ contribution à la réalisation des figures

5 Discussion générale

4. Bachatene L, Bharmauria V, **Cattan S**, Chanauria N, Rouat J, Molotchnikoff S. Summation of connectivity strengths in the visual cortex reveals stability of neuronal microcircuits after plasticity. *BMC Neuroscience*. 2015 Oct 9;16:64. doi: 10.1186/s12868-015-0203-1.

→ réalisation de la partie imagerie optique de l'article

5. Bachatene L, Bharmauria V, **Cattan S**, Chanauria N, Rouat J, Molotchnikoff S. Electrophysiological and firing properties of neurons: categorizing soloists and choristers in primary visual cortex. *Neuroscience Letters*. 2015 Sep 14;604:103-8. doi: 10.1016/j.neulet.2015.07.049.

6. Bharmauria V, Bachatene L, **Cattan S**, Chanauria N, Rouat J, Molotchnikoff S. Stimulus-dependent augmented gamma oscillatory activity between the functionally connected cortical neurons in the primary visual cortex. *European Journal of Neuroscience*. 2015 Jun;41(12):1587-96. doi: 10.1111/ejn.12912.

→ contribution à l'analyse des résultats (J3)

7. Bachatene L, Bharmauria V, **Cattan S**, Rouat J, Molotchnikoff S. Modulation of functional connectivity following visual adaptation : Homeostasis in V1. *Brain Research*. 2015 Jan 12;1594:136-53. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.054.

8. Bharmauria V, Bachatene L, **Cattan S**, Rouat J, Molotchnikoff S. Synergistic activity between primary visual neurons. *Neuroscience*. 2014 May 30;268:255-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.027.

9. Bachatene L, Bharmauria V, **Cattan S**, Molotchnikoff S. Fluoxetine and serotonin facilitate attractive-adaptation-induced orientation plasticity in adult cat visual cortex. *European Journal of Neuroscience*. 2013 Jul;38(1):2065-77. doi: 10.1111/ejn.12206.

10. Jeyabalaratnam J, Bharmauria V, Bachatene L, **Cattan S**, Angers A, Molotchnikoff S. Adaptation Shifts Preferred Orientation of Tuning Curve in the Mouse Visual Cortex. *PLoS ONE*. 2013 May 23;8(5):e64294. doi: 10.1371/journal.pone.0064294.

→ Contribution à l'analyse des données (ajustement des courbes d'orientation)

6 BIBLIOGRAPHIE

- Albrecht, D.G., Farrar, S.B., & Hamilton, D.B. (1984) Spatial contrast adaptation characteristics of neurones recorded in the cat's visual cortex. *J. Physiol.*, **347**, 713–739.
- Alexander, D.M., Bourke, P.D., Sheridan, P., Konstandatos, O., & Wright, J.J. (2004) Intrinsic connections in tree shrew V1 imply a global to local mapping. *Vision Res.*, **44**, 857–876.
- Andersen, P. (1975) Organization of Hippocampal Neurons and Their Interconnections. In Isaacson, R.L. & Pribram, K.H. (eds), *The Hippocampus*. Springer US, pp. 155–175.
- Atallah, B.V., Bruns, W., Carandini, M., & Scanziani, M. (2012) Parvalbumin-expressing interneurons linearly transform cortical responses to visual stimuli. *Neuron*, **73**, 159–170.
- Attwell, D. & Laughlin, S.B. (2001) An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, **21**, 1133–1145.
- Bachatene, L., Bharmauria, V., Cattan, S., Chanauria, N., Rouat, J., & Molotchnikoff, S. (2015) Summation of connectivity strengths in the visual cortex reveals stability of neuronal microcircuits after plasticity. *BMC Neurosci.*, **16**, 64.
- Bachatene, L., Bharmauria, V., Cattan, S., & Molotchnikoff, S. (2013) Fluoxetine and serotonin facilitate attractive-adaptation-induced orientation plasticity in adult cat visual cortex. *Eur. J. Neurosci.*, **38**, 2065–2077.
- Bachatene, L., Bharmauria, V., Cattan, S., Rouat, J., & Molotchnikoff, S. (2014) Modulation of functional connectivity following visual adaptation: Homeostasis in V1. *Brain Res.*
- Bachatene, L., Bharmauria, V., Cattan, S., Rouat, J., & Molotchnikoff, S. (2015) Reprogramming of orientation columns in visual cortex: a domino effect. *Sci. Rep.*, **5**, 9436.
- Bachatene, L., Bharmauria, V., & Molotchnikoff, S. (2012) Adaptation and Neuronal Network in Visual Cortex. In Molotchnikoff, S. (ed), *Visual Cortex - Current Status and Perspectives*. InTech.
- Bachatene, L., Bharmauria, V., Rouat, J., & Molotchnikoff, S. (2012) Adaptation-induced plasticity and spike waveforms in cat visual cortex. *Neuroreport*, **23**, 88–92.
- Bach-y-Rita, P., Kaczmarek, K.A., Tyler, M.E., & Garcia-Lara, J. (1998) Form perception with a 49-point electrotactile stimulus array on the tongue: a technical note. *J. Rehabil. Res. Dev.*, **35**, 427–430.
- Bach-y-Rita, P. & W Kerckel, S. (2003) Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends Cogn. Sci.*, **7**, 541–546.
- Bartfeld, E. & Grinvald, A. (1992) Relationships between orientation-preference pinwheels, cytochrome oxidase blobs, and ocular-dominance columns in primate striate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **89**, 11905–11909.
- Barthó, P., Hirase, H., Monconduit, L., Zugaro, M., Harris, K.D., & Buzsáki, G. (2004) Characterization of neocortical principal cells and interneurons by network interactions and extracellular features. *J. Neurophysiol.*, **92**, 600–608.
- Bartsch, A.P. & van Hemmen, J.L. (2001) Combined Hebbian development of geniculocortical and lateral connectivity in a model of primary visual cortex. *Biol. Cybern.*, **84**, 41–55.

- Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2007) *Neuroscience*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Bednar, J.A. (2009) Topographica: building and analyzing map-level simulations from Python, C/C++, MATLAB, NEST, or NEURON components. *Front. Neuroinformatics*, **3**, 8.
- Benucci, A., Saleem, A.B., & Carandini, M. (2013) Adaptation maintains population homeostasis in primary visual cortex. *Nat. Neurosci.*, **16**, 724–729.
- Bisti, S., Carmignoto, G., Galli, L., & Maffei, L. (1985) Spatial-frequency characteristics of neurones of area 18 in the cat: dependence on the velocity of the visual stimulus. *J. Physiol.*, **359**, 259–268.
- Blasdel, G.G. (1992) Orientation selectivity, preference, and continuity in monkey striate cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **12**, 3139–3161.
- Blasdel, G.G. & Salama, G. (1986) Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex. *Nature*, **321**, 579–585.
- Bliss, T.V. & Lomo, T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, **232**, 331–356.
- Bonhoeffer, T. & Grinvald, A. (1993) The layout of iso-orientation domains in area 18 of cat visual cortex: optical imaging reveals a pinwheel-like organization. *J. Neurosci.*, **13**, 4157–4180.
- Bonhoeffer, T., Kim, D.-S., Maloney, D., Shoham, D., & Grinvald, A. (1995) Optical Imaging of the Layout of Functional Domains in Area 17 and Across the Area 17/18 Border in Cat Visual Cortex. *Eur. J. Neurosci.*, **7**, 1973–1988.
- Bosking, W.H., Zhang, Y., Schofield, B., & Fitzpatrick, D. (1997) Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex. *J. Neurosci.*, **17**, 2112–2127.
- Bouchard, M., Gillet, P.-C., Shumikhina, S., & Molotchnikoff, S. (2008) Adaptation changes the spatial frequency tuning of adult cat visual cortex neurons. *Exp. Brain Res.*, **188**, 289–303.
- Bower, J.M. & Beeman, D. (2012) *The Book of GENESIS: Exploring Realistic Neural Models with the GEneral NEural Simulation System*. Springer Science & Business Media.
- Boyd, J.D. & Matsubara, J.A. (1996) Laminar and columnar patterns of geniculocortical projections in the cat: relationship to cytochrome oxidase. *J. Comp. Neurol.*, **365**, 659–682.
- Bullier, J., McCourt, M.E., & Henry, G.H. (1988) Physiological studies on the feedback connection to the striate cortex from cortical areas 18 and 19 of the cat. *Exp. Brain Res.*, **70**, 90–98.
- Bullier, J. & Norton, T.T. (1979) Comparison of receptive-field properties of X and Y ganglion cells with X and Y lateral geniculate cells in the cat. *J. Neurophysiol.*, **42**, 274–291.
- Burger, T. & Lang, E.W. (1999) An incremental Hebbian learning model of the primary visual cortex with lateral plasticity and real input patterns. *Z. Für Naturforschung C J. Biosci.*, **54**, 128–140.
- Burke, Dreher, & Wang (1998) Selective block of conduction in Y optic nerve fibres: significance for the concept of parallel processing. *Eur. J. Neurosci.*, **10**, 8–19.
- Buzás, P., Kóbor, P., Petykó, Z., Telkes, I., Martin, P.R., & Lénárd, L. (2013) Receptive field properties of color opponent neurons in the cat lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.*, **33**, 1451–1461.

- Buzás, P., Kovács, K., Ferecskó, A.S., Budd, J.M.L., Eysel, U.T., & Kisvárday, Z.F. (2006) Model-based analysis of excitatory lateral connections in the visual cortex. *J. Comp. Neurol.*, **499**, 861–881.
- Carandini, M. (2012) From circuits to behavior: a bridge too far? *Nat. Neurosci.*, **15**, 507–509.
- Carandini, M. & Ferster, D. (1997) A Tonic Hyperpolarization Underlying Contrast Adaptation in Cat Visual Cortex. *Science*, **276**, 949–952.
- Carandini, M. & Ferster, D. (2000) Membrane potential and firing rate in cat primary visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **20**, 470–484.
- Cattan, S., Bachatene, L., Bharmauria, V., Jeyabalaratnam, J., Milleret, C., & Molotchnikoff, S. (2014) Comparative analysis of orientation maps in areas 17 and 18 of the cat primary visual cortex following adaptation. *Eur. J. Neurosci.*, **40**, 2554–2563.
- Cauli, B., Audinat, E., Lambolez, B., Angulo, M.C., Ropert, N., Tsuzuki, K., Hestrin, S., & Rossier, J. (1997) Molecular and physiological diversity of cortical nonpyramidal cells. *J. Neurosci.*, **17**, 3894–3906.
- Chabli, A., Ruan, D.Y., & Molotchnikoff, S. (1998) Influences of area 17 on neuronal activity of simple and complex cells of area 18 in cats. *Neuroscience*, **84**, 685–698.
- Chalupa, L.M. & Werner, J.S. (2004) *The Visual Neurosciences*. MIT Press.
- Chapman, B., Stryker, M.P., & Bonhoeffer, T. (1996) Development of Orientation Preference Maps in Ferret Primary Visual Cortex. *J. Neurosci.*, **16**, 6443–6453.
- Chavane, F., Sharon, D., Jancke, D., Marre, O., Frégnac, Y., & Grinvald, A. (2011) Lateral Spread of Orientation Selectivity in V1 is Controlled by Intracortical Cooperativity. *Front. Syst. Neurosci.*, **5**, 4.
- Cleland, B.G. & Levick, W.R. (1974) Properties of rarely encountered types of ganglion cells in the cat's retina and an overall classification. *J. Physiol.*, **240**, 457–492.
- Cleland, B.G., Levick, W.R., Morstyn, R., & Wagner, H.G. (1976) Lateral geniculate relay of slowly conducting retinal afferents to cat visual cortex. *J. Physiol.*, **255**, 299–320.
- Clifford, C.W.G. (2002) Perceptual adaptation: motion parallels orientation. *Trends Cogn. Sci.*, **6**, 136–143.
- Clifford, C.W.G. (2014) The tilt illusion: phenomenology and functional implications. *Vision Res.*, **104**, 3–11.
- Cohen, L.B. (1973) Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. *Physiol. Rev.*, **53**, 373–418.
- Crowder, N.A., Price, N.S.C., Hietanen, M.A., Dreher, B., Clifford, C.W.G., & Ibbotson, M.R. (2006) Relationship between contrast adaptation and orientation tuning in V1 and V2 of cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, **95**, 271–283.
- Dacey, D.M. (1996) Circuitry for color coding in the primate retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**, 582–588.
- D'amour, J.A. & Froemke, R.C. (2015) Inhibitory and Excitatory Spike-Timing-Dependent Plasticity in the Auditory Cortex. *Neuron*, **86**, 514–528.
- Daniels, J.D., Norman, J.L., Pettigrew, J.D. (1977) Biases for oriented moving bars in lateral geniculate nucleus neurons of normal and stripe-reared cats. *Exp. Brain. Res.*, **29**, 152–172.
- Das, A. & Gilbert, C.D. (1995) Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex. *Nature*, **375**, 780–784.

- Daw, N.W. & Pearlman, A.L. (1970) Cat colour vision: evidence for more than one cone process. *J. Physiol.*, **211**, 125–137.
- de Jong, M.C., Kourtzi, Z., & van Ee, R. (2012) Perceptual experience modulates cortical circuits involved in visual awareness. *Eur. J. Neurosci.*, **36**, 3718–3731.
- De Valois, K.K. (1977) Spatial frequency adaptation can enhance contrast sensitivity. *Vision Res.*, **17**, 1057–1065.
- Demeulemeester, H., Arckens, L., Vandesande, F., Orban, G.A., Heizmann, C.W., & Pochet, R. (1991) Calcium binding proteins and neuropeptides as molecular markers of GABAergic interneurons in the cat visual cortex. *Exp. Brain Res.*, **84**, 538–544.
- Desimone, R. (1998) Visual attention mediated by biased competition in extrastriate visual cortex. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **353**, 1245–1255.
- Dezfouli, M.P. & Daliri, M.R. (2015) The Effect of Adaptation on the Tuning Curves of Rat Auditory Cortex. *PLOS ONE*, **10**, e0115621.
- Douglas, R.J. & Martin, K.A.C. (2004) Neuronal circuits of the neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, **27**, 419–451.
- Dragoi, V., Rivadulla, C., & Sur, M. (2001) Foci of orientation plasticity in visual cortex. *Nature*, **411**, 80–86.
- Dragoi, V., Sharma, J., & Sur, M. (2000) Adaptation-induced plasticity of orientation tuning in adult visual cortex. *Neuron*, **28**, 287–298.
- Dreher, B., Michalski, A., Cleland, B.G., & Burke, W. (1992) Effects of selective pressure block of Y-type optic nerve fibers on the receptive-field properties of neurons in area 18 of the visual cortex of the cat. *Vis. Neurosci.*, **9**, 65–78.
- Dudek, S.M. & Bear, M.F. (1992) Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **89**, 4363–4367.
- Dunn, A.K., Devor, A., Dale, A.M., & Boas, D.A. (2005) Spatial extent of oxygen metabolism and hemodynamic changes during functional activation of the rat somatosensory cortex. *NeuroImage*, **27**, 279–290.
- Feldman, D.E. (2009) Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, **32**, 33–55.
- Felsen, G., Shen, Y., Yao, H., Spor, G., Li, C., & Dan, Y. (2002) Dynamic Modification of Cortical Orientation Tuning Mediated by Recurrent Connections. *Neuron*, **36**, 945–954.
- Finn, I.M. & Ferster, D. (2007) Computational Diversity in Complex Cells of Cat Primary Visual Cortex. *J. Neurosci.*, **27**, 9638–9648.
- Fioravante, D. & Regehr, W.G. (2011) Short-term forms of presynaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **21**, 269–274.
- Fitzhugh, R. (1961) Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophys. J.*, **1**, 445–466.
- Fleming, J.J. & England, P.M. (2010) AMPA receptors and synaptic plasticity: a chemist's perspective. *Nat. Chem. Biol.*, **6**, 89–97.
- Frenkel, M.Y., Sawtell, N.B., Diogo, A.C., Yoon, B., Neve, R.L., & Bear, M.F. (2006) Instructive effect of visual experience in mouse visual cortex. *Neuron*, **51**, 339–349.
- Freund, T.F., Martin, K.A., & Whitteridge, D. (1985) Innervation of cat visual areas 17 and 18 by physiologically identified X- and Y- type thalamic afferents. I. Arborization patterns and quantitative distribution of postsynaptic elements. *J. Comp. Neurol.*, **242**, 263–274.

- Fukuda, T., Kosaka, T., Singer, W., & Galuske, R.A.W. (2006) Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. *J. Neurosci.*, **26**, 3434–3443.
- Galarreta, M. & Hestrin, S. (1999) A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature*, **402**, 72–75.
- Ghisovan, N., Nemri, A., Shumikhina, S., & Molotchnikoff, S. (2008) Synchrony between orientation-selective neurons is modulated during adaptation-induced plasticity in cat visual cortex. *BMC Neurosci.*, **9**, 60.
- Ghisovan, N., Nemri, A., Shumikhina, S., & Molotchnikoff, S. (2009) Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex. *Neuroscience*, **164**, 1274–1283.
- Gibson, J.R., Beierlein, M., & Connors, B.W. (1999) Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature*, **402**, 75–79.
- Gilbert, C.D. & Wiesel, T.N. (1983) Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.*, **3**, 1116–1133.
- Gilbert, C.D. & Wiesel, T.N. (1989) Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.*, **9**, 2432–2442.
- Godde, B., Leonhardt, R., Cords, S.M., & Dinse, H.R. (2002) Plasticity of orientation preference maps in the visual cortex of adult cats. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **99**, 6352.
- Gödecke, L., Kim, D.-S., Bonhoeffer, T., & Singer, W. (1997) Development of Orientation Preference Maps in Area 18 of Kitten Visual Cortex. *Eur. J. Neurosci.*, **9**, 1754–1762.
- Goldstein, E.B. & Brockmole, J. (2016) *Sensation and Perception*. Nelson Education.
- Goodhill, G.J. (1993) Topography and ocular dominance: a model exploring positive correlations. *Biol. Cybern.*, **69**, 109–118.
- Grinvald, A., Lieke, E., Frostig, R.D., Gilbert, C.D., & Wiesel, T.N. (1986) Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature*, **324**, 361–364.
- Grinvald, A., Shoham, D., Shmuel, A., Glaser, D., Vanzetta, I., Shtoyerman, E., Slovlin, H., Wijnbergen, C., Hildesheim, R., & Arieli, A. (1999) In-vivo Optical Imaging of Cortical Architecture and Dynamics. In Windhorst, U. & Johansson, H. (eds), *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 893–969.
- Grossberg, S. (2013) Adaptive Resonance Theory: How a brain learns to consciously attend, learn, and recognize a changing world. *Neural Netw.*, **37**, 1–47.
- Gruart, A., Leal-Campanario, R., López-Ramos, J.C., & Delgado-García, J.M. (2015) Functional basis of associative learning and their relationships with long-term potentiation evoked in the involved neural circuits: Lessons from studies in behaving mammals. *Neurobiol. Learn. Mem.*,
- Guidotti, R., Del Gratta, C., Baldassarre, A., Romani, G.L., & Corbetta, M. (2015) Visual Learning Induces Changes in Resting-State fMRI Multivariate Pattern of Information. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **35**, 9786–9798.
- Hansen, B.J. & Dragoi, V. (2011) Adaptation-induced synchronization in laminar cortical circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **108**, 10720–10725.
- Hardy, J.L., Frederick, C.M., Kay, P., & Werner, J.S. (2005) Color naming, lens aging, and grue: what the optics of the aging eye can teach us about color language. *Psychol. Sci.*, **16**, 321–327.

- Harris, J.P. & Calvert, J.E. (1989) Contrast, spatial frequency and test duration effects on the tilt aftereffect: Implications for underlying mechanisms. *Vision Res.*, **29**, 129–135.
- Harris, K.D. (2012) Cell Assemblies of the Superficial Cortex. *Neuron*, **76**, 263–265.
- Hebb, D.O. (1949) *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Wiley.
- Heynen, A.J. & Bear, M.F. (2001) Long-Term Potentiation of Thalamocortical Transmission in the Adult Visual Cortex In Vivo. *J. Neurosci.*, **21**, 9801–9813.
- Hietanen, M.A., Crowder, N.A., Price, N.S.C., & Ibbotson, M.R. (2007) Influence of adapting speed on speed and contrast coding in the primary visual cortex of the cat. *J. Physiol.*, **584**, 451–462.
- Hillman, E.M.C., Devor, A., Bouchard, M.B., Dunn, A.K., Krauss, G.W., Skoch, J., Bacskai, B.J., Dale, A.M., & Boas, D.A. (2007) Depth-resolved optical imaging and microscopy of vascular compartment dynamics during somatosensory stimulation. *NeuroImage*, **35**, 89–104.
- Hindmarsh, J.L. & Rose, R.M. (1984) A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **221**, 87–102.
- Hines, M.L. & Carnevale, N.T. (1997) The NEURON Simulation Environment. *Neural Comput.*, **9**, 1179–1209.
- Hochstein, S. & Shapley, R.M. (1976a) Linear and nonlinear spatial subunits in Y cat retinal ganglion cells. *J. Physiol.*, **262**, 265–284.
- Hochstein, S. & Shapley, R.M. (1976b) Quantitative analysis of retinal ganglion cell classifications. *J. Physiol.*, **262**, 237–264.
- Hodgkin, A.L. & Huxley, A.F. (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, **117**, 500–544.
- Holländer, H. & Vanegas, H. (1977) The projection from the lateral geniculate nucleus onto the visual cortex in the cat. A quantitative study with horseradish-peroxidase. *J. Comp. Neurol.*, **173**, 519–536.
- Hu, M., Wang, Y., & Wang, Y. (2011) Rapid dynamics of contrast responses in the cat primary visual cortex. *PLoS One*, **6**, e25410.
- Huang, L., Shou, T., Chen, X., Yu, H., Sun, C., & Liang, Z. (2006) Slab-like functional architecture of higher order cortical area 21a showing oblique effect of orientation preference in the cat. *NeuroImage*, **32**, 1365–1374.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1959) Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol.*, **148**, 574–591.
- 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.
- Hubel, D.H. & Wiesel, T.N. (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol.*, **195**, 215–243.
- Hubel, D.H., Wiesel, T.N., & LeVay, S. (1977) Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **278**, 377–409.
- Humphrey, A.L. & Norton, T.T. (1980) Topographic organization of the orientation column system in the striate cortex of the tree shrew (*Tupaia glis*). I. Microelectrode recording. *J. Comp. Neurol.*, **192**, 531–547.
- Humphrey, A.L., Sur, M., Uhlrich, D.J., & Sherman, S.M. (1985) Termination patterns of individual X- and Y-cell axons in the visual cortex of the cat: projections to area 18, to the 17/18 border region, and to both areas 17 and 18. *J. Comp. Neurol.*, **233**, 190–212.

- Ikezo, K., Mori, Y., Kitamura, K., Tamura, H., & Fujita, I. (2013) Relationship between the Local Structure of Orientation Map and the Strength of Orientation Tuning of Neurons in Monkey V1: A 2-Photon Calcium Imaging Study. *J. Neurosci.*, **33**, 16818–16827.
- Issa, N.P., Trepel, C., & Stryker, M.P. (2000) Spatial frequency maps in cat visual cortex. *J. Neurosci.*, **20**, 8504–8514.
- Izhikevich, E.M. (2003) Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans. Neural Netw.*, **14**, 1569–1572.
- Jeyabalaratnam, J., Bharmauria, V., Bachatene, L., Cattani, S., Angers, A., & Molotchnikoff, S. (2013) Adaptation Shifts Preferred Orientation of Tuning Curve in the Mouse Visual Cortex. *PLoS ONE*, **8**, e64294.
- Jia, H., Rochefort, N.L., Chen, X., & Konnerth, A. (2010) Dendritic organization of sensory input to cortical neurons in vivo. *Nature*, **464**, 1307–1312.
- Kalarickal, G.J. & Marshall, J.A. (2002) Rearrangement of receptive field topography after intracortical and peripheral stimulation: the role of plasticity in inhibitory pathways. *Netw. Bristol Engl.*, **13**, 1–40.
- Kalatsky, V.A. & Stryker, M.P. (2003) New Paradigm for Optical Imaging. *Neuron*, **38**, 529–545.
- Kaschube, M., Schnabel, M., Löwel, S., Coppola, D.M., White, L.E., & Wolf, F. (2010) Universality in the Evolution of Orientation Columns in the Visual Cortex. *Science*, **330**, 1113–1116.
- Kawaguchi, Y. & Kubota, Y. (1997) GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb. Cortex*, **7**, 476–486.
- Kawano, J. (1998) Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: an anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study. *J. Comp. Neurol.*, **392**, 439–457.
- Keller, A.J. & Martin, K.A.C. (2015) Local Circuits for Contrast Normalization and Adaptation Investigated with Two-Photon Imaging in Cat Primary Visual Cortex. *J. Neurosci.*, **35**, 10078–10087.
- Kisvárdy, Z.F., Beaulieu, C., & Eysel, U.T. (1993) Network of GABAergic large basket cells in cat visual cortex (area 18): Implication for lateral disinhibition. *J. Comp. Neurol.*, **327**, 398–415.
- Kisvárdy, Z.F. & Eysel, U.T. (1992) Cellular organization of reciprocal patchy networks in layer III of cat visual cortex (area 17). *Neuroscience*, **46**, 275–286.
- Kisvárdy, Z.F., Tóth, E., Rausch, M., & Eysel, U.T. (1997) Orientation-specific relationship between populations of excitatory and inhibitory lateral connections in the visual cortex of the cat. *Cereb. Cortex*, **7**, 605–618.
- Knoblauch, A. & Sommer, F.T. (2016) Structural Plasticity, Effectual Connectivity, and Memory in Cortex. *Front. Neuroanat.*, **10**.
- Kohler, I. (1962) Experiments with goggles. *Sci. Am.*, **206**, 62–86.
- Kohn, A. (2007) Visual adaptation: physiology, mechanisms, and functional benefits. *J. Neurophysiol.*, **97**, 3155–3164.
- Kohonen, T. (1982) Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biol. Cybern.*, **43**, 59–69.
- Kok, P., Brouwer, G.J., van Gerven, M.A.J., & de Lange, F.P. (2013) Prior expectations bias sensory representations in visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **33**, 16275–16284.

- Kok, P., Failing, M.F., & de Lange, F.P. (2014) Prior expectations evoke stimulus templates in the primary visual cortex. *J. Cogn. Neurosci.*, **26**, 1546–1554.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2002) *Cerveau & comportement*. De Boeck Supérieur.
- Kovács, Z.L. (2005) Neurons with radial basis like rate functions. *Comput. Biol. Med.*, **35**, 85–90.
- Kwon, M., Legge, G.E., Fang, F., Cheong, A.M.Y., & He, S. (2009) Adaptive changes in visual cortex following prolonged contrast reduction. *J. Vis.*, **9**, 1–16.
- Larkum, M.E. (2013) The yin and yang of cortical layer 1. *Nat. Neurosci.*, **16**, 114–115.
- Larsen, R.S. & Sjöström, P.J. (2015) Synapse-type-specific plasticity in local circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **35**, 127–135.
- LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [WWW Document] (2016a) . URL http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_02/i_02_cl/i_02_cl_vis/i_02_cl_vis.html
- LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [WWW Document] (2016b) . URL http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_02/a_02_cr/a_02_cr_vis/a_02_cr_vis.html
- Lee, S.-H., Kwan, A.C., Zhang, S., Phoumthippavong, V., Flannery, J.G., Masmanidis, S.C., Taniguchi, H., Huang, Z.J., Zhang, F., Boyden, E.S., Deisseroth, K., & Dan, Y. (2012) Activation of specific interneurons improves V1 feature selectivity and visual perception. *Nature*, **488**, 379–83.
- Lehmkuhle, S., Kratz, K.E., Mangel, S.C., & Sherman, S.M. (1980) Spatial and temporal sensitivity of X- and Y-cells in dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.*, **43**, 520–541.
- Lenay, C., Gapenne, O., Hannequin, S., Marque, C., & Genouëlle, C. (2003) Sensory substitution: Limits and perspectives. *Touching Knowing*, 275–292.
- Levy, M., Lu, Z., Dion, G., & Kara, P. (2014) The shape of dendritic arbors in different functional domains of the cortical orientation map. *J. Neurosci.*, **34**, 3231–3236.
- Lindquist, K.A. & Barrett, L.F. (2012) A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends Cogn. Sci.*, **16**, 533–540.
- Liu, Y.-J., Ehrenguber, M.U., Negwer, M., Shao, H.-J., Cetin, A.H., & Lyon, D.C. (2013) Tracing Inputs to Inhibitory or Excitatory Neurons of Mouse and Cat Visual Cortex with a Targeted Rabies Virus. *Curr. Biol.*, **23**, 1746–1755.
- Löwel, S., Schmidt, K.E., Kim, D.-S., Wolf, F., Hoffmüller, F., Singer, W., & Bonhoeffer, T. (1998) The layout of orientation and ocular dominance domains in area 17 of strabismic cats. *Eur. J. Neurosci.*, **10**, 2629–2643.
- Lu, H.D. & Roe, A.W. (2007) Functional Organization of Color Domains in V1 and V2 of Macaque Monkey Revealed by Optical Imaging. *Cereb. Cortex.*, **18**, 516–533.
- Luczak, A., Bartho, P., & Harris, K.D. (2013) Gating of Sensory Input by Spontaneous Cortical Activity. *J. Neurosci.*, **33**, 1684–1695.
- Ma, W., Liu, B., Li, Y., Huang, Z.J., Zhang, L.I., & Tao, H.W. (2010) Visual representations by cortical somatostatin inhibitory neurons--selective but with weak and delayed responses. *J. Neurosci.*, **30**, 14371–14379.
- Maffei, L., Fiorentini, A., & Bisti, S. (1973) Neural correlate of perceptual adaptation to gratings. *Science*, **182**, 1036–1038.
- Malach, R., Amir, Y., Harel, M., & Grinvald, A. (1993) Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **90**, 10469–10473.

- Maldonado, P.E., Gödecke, I., Gray, C.M., & Bonhoeffer, T. (1997) Orientation Selectivity in Pinwheel Centers in Cat Striate Cortex. *Science*, **276**, 1551–1555.
- Malenka, R.C. & Bear, M.F. (2004) LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron*, **44**, 5–21.
- Malonek, D. & Grinvald, A. (1996) Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science*, **272**, 551–554.
- Malsburg, C. von der (1973) Self-organization of orientation sensitive cells in the striate cortex. *Kybernetik*, **14**, 85–100.
- Mariño, J., Schummers, J., Lyon, D.C., Schwabe, L., Beck, O., Wiesing, P., Obermayer, K., & Sur, M. (2005) Invariant computations in local cortical networks with balanced excitation and inhibition. *Nat. Neurosci.*, **8**, 194–201.
- Markram, H., Muller, E., Ramaswamy, S., Reimann, M.W., Abdellah, M., Sanchez, C.A., Ailamaki, A., Alonso-Nanclares, L., Antille, N., Arsever, S., Kahou, G.A.A., Berger, T.K., Bilgili, A., Buncic, N., Chalimourda, A., Chindemi, G., Courcol, J.-D., Delalondre, F., Delattre, V., Druckmann, S., Dumusc, R., Dynes, J., Eilemann, S., Gal, E., Gevaert, M.E., Ghobril, J.-P., Gidon, A., Graham, J.W., Gupta, A., Haenel, V., Hay, E., Heinis, T., Hernando, J.B., Hines, M., Kanari, L., Keller, D., Kenyon, J., Khazen, G., Kim, Y., King, J.G., Kisvarday, Z., Kumbhar, P., Lasserre, S., Le Bé, J.-V., Magalhães, B.R.C., Merchán-Pérez, A., Meystre, J., Morrice, B.R., Muller, J., Muñoz-Céspedes, A., Muralidhar, S., Muthurasa, K., Nachbaur, D., Newton, T.H., Nolte, M., Ovcharenko, A., Palacios, J., Pastor, L., Perin, R., Ranjan, R., Riachi, I., Rodríguez, J.-R., Riquelme, J.L., Rössert, C., Sfyarakis, K., Shi, Y., Shillcock, J.C., Silberberg, G., Silva, R., Tauheed, F., Telefont, M., Toledo-Rodriguez, M., Tränkler, T., Van Geit, W., Díaz, J.V., Walker, R., Wang, Y., Zaninetta, S.M., DeFelipe, J., Hill, S.L., Segev, I., & Schürmann, F. (2015) Reconstruction and Simulation of Neocortical Microcircuitry. *Cell*, **163**, 456–492.
- Marshansky, S., Shumikhina, S., & Molotchnikoff, S. (2011) Repetitive adaptation induces plasticity of spatial frequency tuning in cat primary visual cortex. *Neuroscience*, **172**, 355–365.
- Martinez-Conde, S., Cudeiro, J., Grieve, K.L., Rodriguez, R., Rivadulla, C., & Acuña, C. (1999) Effects of feedback projections from area 18 layers 2/3 to area 17 layers 2/3 in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, **82**, 2667–2675.
- Maya-Vetencourt, J.F. & Origlia, N. (2012) Visual cortex plasticity: a complex interplay of genetic and environmental influences. *Neural Plast.*, **2012**, 631965.
- McCulloch, W.S. & Pitts, W. (1943) A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.*, **5**, 115–133.
- Meijer, P.B.L. (1992) An experimental system for auditory image representations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **39**, 112–121.
- Michalski, A., Wimborne, B.M., & Henry, G.H. (1993) The effect of reversible cooling of cat's primary visual cortex on the responses of area 21a neurons. *J. Physiol.*, **466**, 133–156.
- Miikkulainen, R., Bednar, J.A., Choe, Y., & Sirosh, J. (2006) *Computational Maps in the Visual Cortex*. Springer Science & Business Media.
- Miller, E.K. & Buschman, T.J. (2013) Cortical circuits for the control of attention. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **23**, 216–222.

- Miller, K.D. (1992) Development of orientation columns via competition between ON- and OFF-center inputs. *Neuroreport*, **3**, 73–76.
- Miller, K.D. (1994) A model for the development of simple cell receptive fields and the ordered arrangement of orientation columns through activity-dependent competition between ON- and OFF-center inputs. *J. Neurosci.*, **14**, 409–441.
- Mont, A. (2016) The man who hears colour [WWW Document]. *BBC News*. URL <http://www.bbc.com/news/magazine-16681630>
- Moore, B.D., 4th, Alitto, H.J., & Usrey, W.M. (2005) Orientation tuning, but not direction selectivity, is invariant to temporal frequency in primary visual cortex. *J. Neurophysiol.*, **94**, 1336–1345.
- Morris, C. & Lecar, H. (1981) Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.*, **35**, 193–213.
- Moser, E.I., Krobot, K.A., Moser, M.-B., & Morris, R.G.M. (1998) Impaired Spatial Learning after Saturation of Long-Term Potentiation. *Science*, **281**, 2038–2042.
- Movshon, J.A., Thompson, I.D., & Tolhurst, D.J. (1978) Spatial and temporal contrast sensitivity of neurones in areas 17 and 18 of the cat's visual cortex. *J. Physiol.*, **283**, 101–120.
- Muckli, L. & Petro, L.S. (2013) Network interactions: non-geniculate input to V1. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **23**, 195–201.
- Müller, J.R., Metha, A.B., Krauskopf, J., & Lennie, P. (1999) Rapid Adaptation in Visual Cortex to the Structure of Images. *Science*, **285**, 1405–1408.
- Murphy, K.M., Jones, D.G., & Van Sluyters, R.C. (1995) Cytochrome-oxidase blobs in cat primary visual cortex. *J. Neurosci.*, **15**, 4196–4208.
- Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C.D., Lin, J.Y., Tsien, R.Y., & Malinow, R. (2014) Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, **511**, 348–352.
- Nauhaus, I., Benucci, A., Carandini, M., & Ringach, D.L. (2008) Neuronal selectivity and local map structure in visual cortex. *Neuron*, **57**, 673–679.
- Neitz, J., Carroll, J., Yamauchi, Y., Neitz, M., & Williams, D.R. (2002) Color Perception Is Mediated by a Plastic Neural Mechanism that Is Adjustable in Adults. *Neuron*, **35**, 783–792.
- Nemri, A., Ghisovan, N., Shumikhina, S., & Molotchnikoff, S. (2009) Adaptive behavior of neighboring neurons during adaptation-induced plasticity of orientation tuning in V1. *BMC Neurosci.*, **10**, 147.
- Nowak, L.G., Azouz, R., Sanchez-Vives, M.V., Gray, C.M., & McCormick, D.A. (2003) Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses. *J. Neurophysiol.*, **89**, 1541–1566.
- Obermayer, K., Ritter, H., & Schulten, K. (1990) A principle for the formation of the spatial structure of cortical feature maps. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **87**, 8345–8349.
- Ohki, K., Chung, S., Kara, P., Hübner, M., Bonhoeffer, T., & Reid, R.C. (2006) Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels. *Nature*, **442**, 925–928.
- Ohzawa, I., Sclar, G., & Freeman, R.D. (1982) Contrast gain control in the cat visual cortex. *Nature*, **298**, 266–268.
- Patterson, C.A., Wissig, S.C., & Kohn, A. (2013) Distinct Effects of Brief and Prolonged Adaptation on Orientation Tuning in Primary Visual Cortex. *J. Neurosci.*, **33**, 532–543.
- Pavlov, I.P. & Anrep, G.V. (2003) *Conditioned Reflexes*. Courier Corporation.
- Payne, B.R. (2002) *The Cat Primary Visual Cortex*. Academic Press, San Diego :

- Payne, B.R. & Peters, A. (2002) 1 - The Concept of Cat Primary Visual Cortex. In *The Cat Primary Visual Cortex*. Academic Press, San Diego, pp. 1–129.
- Pearson, J., Clifford, C.W.G., & Tong, F. (2008) The functional impact of mental imagery on conscious perception. *Curr. Biol. CB*, **18**, 982–986.
- Plate, T.A. (2000) Randomly connected sigma-pi neurons can form associator networks. *Netw. Bristol Engl.*, **11**, 321–332.
- Polimeni, J.R., Granquist-Fraser, D., Wood, R.J., & Schwartz, E.L. (2005) Physical limits to spatial resolution of optical recording: Clarifying the spatial structure of cortical hypercolumns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **102**, 4158–4163.
- Prahl, S. (1999) Optical Absorption of Hemoglobin [WWW Document]. URL <http://omlc.org/spectra/hemoglobin/>
- Priebe, N.J., Lampl, I., & Ferster, D. (2010) Mechanisms of direction selectivity in cat primary visual cortex as revealed by visual adaptation. *J. Neurophysiol.*, **104**, 2615–2623.
- Purves, D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Hall W. C. (2005) *Neurosciences: Avec CD-Rom Sylvius*. De Boeck Supérieur.
- Rao, S.C., Toth, L.J., & Sur, M. (1997) Optically imaged maps of orientation preference in primary visual cortex of cats and ferrets. *J. Comp. Neurol.*, **387**, 358–370.
- Regan, D. & Beverley, K.I. (1985) Postadaptation orientation discrimination. *J. Opt. Soc. Am. A*, **2**, 147–155.
- Ribot, J., Aushana, Y., Bui-Quoc, E., & Milleret, C. (2013) Organization and Origin of Spatial Frequency Maps in Cat Visual Cortex. *J. Neurosci.*, **33**, 13326–13343.
- Ribot, J., Romagnoni, A., Milleret, C., Bennequin, D., & Touboul, J. (2016) Pinwheel-dipole configuration in cat early visual cortex. *NeuroImage*, **128**, 63–73.
- Sala-Llonch, R., Peña-Gómez, C., Arenaza-Urquijo, E.M., Vidal-Piñeiro, D., Bargalló, N., Junqué, C., & Bartrés-Faz, D. (2012) Brain connectivity during resting state and subsequent working memory task predicts behavioural performance. *Cortex*, **48**, 1187–1196.
- Salin, P.A., Kennedy, H., & Bullier, J. (1995) Spatial reciprocity of connections between areas 17 and 18 in the cat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **73**, 1339–1347.
- Sasaki, K.S., Kimura, R., Ninomiya, T., Tabuchi, Y., Tanaka, H., Fukui, M., Asada, Y.C., Arai, T., Inagaki, M., Nakazono, T., Baba, M., Kato, D., Nishimoto, S., Sanada, T.M., Tani, T., Imamura, K., Tanaka, S., & Ohzawa, I. (2015) Supranormal orientation selectivity of visual neurons in orientation-restricted animals. *Sci. Rep.*, **5**, 16712.
- Sato, T.K., Nauhaus, I., & Carandini, M. (2012) Traveling Waves in Visual Cortex. *Neuron*, **75**, 218–229.
- Savioz, A., Leuba, G., Vallet, P.G., & Walzer, C. (2010) *Introduction aux réseaux neuronaux: De la synapse à la psyché*. De Boeck Supérieur.
- Scannell, J.W., Blakemore, C., & Young, M.P. (1995) Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **15**, 1463–1483.
- Scheffrin, B.E. & Werner, J.S. (1990) Loci of spectral unique hues throughout the life span. *J. Opt. Soc. Am. A*, **7**, 305–311.
- Schummers, J., Mariño, J., & Sur, M. (2002) Synaptic Integration by V1 Neurons Depends on Location within the Orientation Map. *Neuron*, **36**, 969–978.
- Schummers, J., Mariño, J., & Sur, M. (2004) Local networks in visual cortex and their influence on neuronal responses and dynamics. *J. Physiol.-Paris*, **98**, 429–441.

- Schwindel, C.D., Ali, K., McNaughton, B.L., & Tatsuno, M. (2014) Long-term recordings improve the detection of weak excitatory-excitatory connections in rat prefrontal cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, **34**, 5454–5467.
- Scocchia, L., Cicchini, G.M., & Triesch, J. (2013) What’s “up”? Working memory contents can bias orientation processing. *Vision Res.*, **78**, 46–55.
- Sherk, H. (1978) Area 18 cell responses in cat during reversible inactivation of area 17. *J. Neurophysiol.*, **41**, 204–215.
- Shibata, K., Watanabe, T., Sasaki, Y., & Kawato, M. (2011) Perceptual Learning Incepted by Decoded fMRI Neurofeedback Without Stimulus Presentation. *Science*, **334**, 1413–1415.
- Shtoyerman, E., Arieli, A., Slovin, H., Vanzetta, I., & Grinvald, A. (2000) Long-Term Optical Imaging and Spectroscopy Reveal Mechanisms Underlying the Intrinsic Signal and Stability of Cortical Maps in V1 of Behaving Monkeys. *J. Neurosci.*, **20**, 8111–8121.
- Sirosh, J. & Miikkulainen, R. (1994) Cooperative self-organization of afferent and lateral connections in cortical maps. *Biol. Cybern.*, **71**, 65–78.
- Soodak, R.E., Shapley, R.M., & Kaplan, E. (1987) Linear mechanism of orientation tuning in the retina and lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.*, **58**, 267–275.
- Sporns, O. (2013) Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **23**, 162–171.
- Stevens, J.-L.R., Law, J.S., Antolik, J., & Bednar, J.A. (2013) Mechanisms for stable, robust, and adaptive development of orientation maps in the primary visual cortex. *J. Neurosci.*, **33**, 15747–15766.
- Stone, J. & Fukuda, Y. (1974) Properties of cat retinal ganglion cells: a comparison of W-cells with X- and Y-cells. *J. Neurophysiol.*, **37**, 722–748.
- Suematsu, N., Naito, T., & Sato, H. (2012) Relationship between orientation sensitivity and spatiotemporal receptive field structures of neurons in the cat lateral geniculate nucleus. *Neural Netw.*, **35**, 10–20.
- Swindale, N.V. (1996) The development of topography in the visual cortex: a review of models. *Netw. Bristol Engl.*, **7**, 161–247.
- Swindale, N.V., Grinvald, A., & Shmuel, A. (2003) The Spatial Pattern of Response Magnitude and Selectivity for Orientation and Direction in Cat Visual Cortex. *Cereb. Cortex*, **13**, 225–238.
- Symonds, L.L. & Rosenquist, A.C. (1984) Corticocortical connections among visual areas in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **229**, 1–38.
- Tanaka, S. (1990) Theory of self-organization of cortical maps: Mathematical framework. *Neural Netw.*, **3**, 625–640.
- Tanaka, S., Ribot, J., Imamura, K., & Tani, T. (2006) Orientation-restricted continuous visual exposure induces marked reorganization of orientation maps in early life. *NeuroImage*, **30**, 462–477.
- Tanaka, S., Tani, T., Ribot, J., O’Hashi, K., & Imamura, K. (2009) A postnatal critical period for orientation plasticity in the cat visual cortex. *PloS One*, **4**, e5380.
- Tani, T., Ribot, J., O’Hashi, K., & Tanaka, S. (2012) Parallel development of orientation maps and spatial frequency selectivity in cat visual cortex. *Eur. J. Neurosci.*, **35**, 44–55.
- Thomson, A.M., Deuchars, J., & West, D.C. (1993) Large, deep layer pyramid-pyramid single axon EPSPs in slices of rat motor cortex display paired pulse and frequency-dependent

- depression, mediated presynaptically and self-facilitation, mediated postsynaptically. *J. Neurophysiol.*, **70**, 2354–2369.
- Toth, L.J., Rao, S.C., Kim, D.S., Somers, D., & Sur, M. (1996) Subthreshold facilitation and suppression in primary visual cortex revealed by intrinsic signal imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **93**, 9869–9874.
- Tropea, D., Van Wart, A., & Sur, M. (2009) Molecular mechanisms of experience-dependent plasticity in visual cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **364**, 341–355.
- Ts'o, D.Y., Gilbert, C.D., & Wiesel, T.N. (1986) Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *J. Neurosci.*, **6**, 1160–1170.
- Turing, A.M. (1952) The chemical basis of morphogenesis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **237**, 37–72.
- Tusa, R.J., Palmer, L.A., & Rosenquist, A.C. (1978) The retinotopic organization of area 17 (striate cortex) in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **177**, 213–235.
- Tusa, R.J., Rosenquist, A.C., & Palmer, L.A. (1979) Retinotopic organization of areas 18 and 19 in the cat. *J. Comp. Neurol.*, **185**, 657–678.
- Tversky, J.A.B. and Y.C. and J.D.P. and R.M. and J.P. and T. (2004) Modeling Cortical Maps with Topographica. *Neurocomputing*. 1129-1135.
- Vanzetta, I. & Grinvald, A. (2008) Coupling between neuronal activity and microcirculation: implications for functional brain imaging. *HFSP J.*, **2**, 79–98.
- Vanzetta, I., Hildesheim, R., & Grinvald, A. (2005) Compartment-resolved imaging of activity-dependent dynamics of cortical blood volume and oximetry. *J. Neurosci.*, **25**, 2233–2244.
- Vautin, R.G. & Berkley, M.A. (1977) Responses of single cells in cat visual cortex to prolonged stimulus movement: neural correlates of visual aftereffects. *J. Neurophysiol.*, **40**, 1051–1065.
- Villa, K.L., Berry, K.P., Subramanian, J., Cha, J.W., Oh, W.C., Kwon, H.-B., Kubota, Y., So, P.T.C., & Nedivi, E. (2016) Inhibitory Synapses Are Repeatedly Assembled and Removed at Persistent Sites In Vivo. *Neuron*, **89**, 756–769.
- Vinas, M., de Gracia, P., Dorronsoro, C., Sawides, L., Marin, G., Hernández, M., & Marcos, S. (2013) Astigmatism impact on visual performance: meridional and adaptational effects. *Optom. Vis. Sci.*, **90**, 1430–1442.
- Vitureira, N. & Goda, Y. (2013) The interplay between Hebbian and homeostatic synaptic plasticity. *J. Cell Biol.*, **203**, 175–186.
- Vogels, R. (2015) Sources of adaptation of inferior temporal cortical responses. *Cortex*.
- Volgushev, M., Vidyasagar, T.R., Chistiakova, M., Yousef, T., & Eysel, U.T. (2000) Membrane properties and spike generation in rat visual cortical cells during reversible cooling. *J. Physiol.*, **522 Pt 1**, 59–76.
- Wandell, B.A. (1995) *Foundations of Vision*. Sinauer Associates.
- Wang, G., Ding, S., & Yunokuchi, K. (2003) Difference in the representation of cardinal and oblique contours in cat visual cortex. *Neurosci. Lett.*, **338**, 77–81.
- Wang, Q., Webber, R.M., & Stanley, G.B. (2010) Thalamic synchrony and the adaptive gating of information flow to cortex. *Nat. Neurosci.*, **13**, 1534–1541.
- Watroba, L., Buser, P., & Milleret, C. (2001) Impairment of binocular vision in the adult cat induces plastic changes in the callosal cortical map. *Eur. J. Neurosci.*, **14**, 1021–1029.

- Weber, C. (2001) Self-Organization of Orientation Maps, Lateral Connections, and Dynamic Receptive Fields in the Primary Visual Cortex. In Dorffner, G., Bischof, H., & Hornik, K. (eds), *Artificial Neural Networks — ICANN 2001, Lecture Notes in Computer Science*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 1147–1152.
- Webster, M.A. (2011) Adaptation and visual coding. *J. Vis.*, **11**, 1–23.
- Werner, J.S. & Chalupa, L.M. (2013) *The New Visual Neurosciences*. MIT Press.
- Werner, J.S. & Schefrin, B.E. (1993) Loci of achromatic points throughout the life span. *J. Opt. Soc. Am. A*, **10**, 1509–1516.
- Widrow, B. (1960) *Adaptive “adaline” neuron Using Chemical “memistors.”*
- Wilson, N.R., Runyan, C.A., Wang, F.L., & Sur, M. (2012) Division and subtraction by distinct cortical inhibitory networks in vivo. *Nature*, **488**, 343–348.
- Wilson, P.D., Rowe, M.H., & Stone, J. (1976) Properties of relay cells in cat’s lateral geniculate nucleus: a comparison of W-cells with X- and Y-cells. *J. Neurophysiol.*, **39**, 1193–1209.
- Wilson, S.P. & Bednar, J.A. (2015) What, if anything, are topological maps for? *Dev. Neurobiol.*, **75**, 667–681.
- Wira, P. (2009) *Introduction Réseaux de neurones artificiels : architectures et applications*.
- Wolf, F. (2005) Symmetry, Multistability, and Long-Range Interactions in Brain Development. *Phys. Rev. Lett.*, **95**, 208701.
- Womelsdorf, T., Eysel, U.T., & Kisvárdy, Z.F. (2001) Comparison of orientation maps obtained with different number of stimulus orientations. *NeuroImage*, **13**, 1131–1139.
- Wyart, V. & Tallon-Baudry, C. (2009) How ongoing fluctuations in human visual cortex predict perceptual awareness: baseline shift versus decision bias. *J. Neurosci.*, **29**, 8715–8725.
- Ye, X., Li, G., Yang, Y., Zhou, Y. (2009) The effect of orientation adaptation on responses of lateral geniculate nucleus neurons with high orientation bias in cats. *Neuroscience*, **164**, 760-769.
- Yokoo, T., Knight, B.W., & Sirovich, L. (2001) An Optimization Approach to Signal Extraction from Noisy Multivariate Data. *NeuroImage*, **14**, 1309–1326.
- Yousef, T., Bonhoeffer, T., Kim, D.S., Eysel, U.T., Tóth, E., & Kisvárdy, Z.F. (1999) Orientation topography of layer 4 lateral networks revealed by optical imaging in cat visual cortex (area 18). *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 4291–4308.
- Yousef, T., Tóth, E., Rausch, M., Eysel, U.T., & Kisvárdy, Z.F. (2001) Topography of orientation centre connections in the primary visual cortex of the cat. *Neuroreport*, **12**, 1693–1699.
- Zepeda, A., Arias, C., & Sengpiel, F. (2004) Optical imaging of intrinsic signals: recent developments in the methodology and its applications. *J. Neurosci. Methods*, **136**, 1–21.
- Zhang, L.I., Tao, H.W., Holt, C.E., Harris, W.A., & Poo, M. (1998) A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. *Nature*, **395**, 37–44.
- Zhang, P., Bao, M., Kwon, M., He, S., & Engel, S.A. (2009) Effects of Orientation-Specific Visual Deprivation Induced with Altered Reality. *Curr. Biol.*, **19**, 1956–1960.
- Zhu, Y., Qiao, W., Liu, K., Zhong, H., & Yao, H. (2015) Control of response reliability by parvalbumin-expressing interneurons in visual cortex. *Nat. Commun.*, **6**, 6802.

- Zou, Q., Ross, T.J., Gu, H., Geng, X., Zuo, X.-N., Hong, L.E., Gao, J.-H., Stein, E.A., Zang, Y.-F., & Yang, Y. (2013) Intrinsic resting-state activity predicts working memory brain activation and behavioral performance. *Hum. Brain Mapp.*, **34**, 3204–3215.
- Zucker, R.S. & Regehr, W.G. (2002) Short-Term Synaptic Plasticity. *Annu. Rev. Physiol.*, **64**, 355–405.