

Université de Montréal

**OSCILLATIONS LOCALES DANS LE CERVELET:  
ORGANISATION, MODULATION ET SYNCHRONISATION  
AVEC LE CORTEX CÉRÉBRAL LORS DU MOUVEMENT**

Par

Richard Courtemanche

Département de Physiologie

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en sciences neurologiques

Septembre 1999

© Richard Courtemanche, 1999



W  
4  
U58  
2000  
V.079

OSCILLATIONS LOCALES DANS LE CORTEX  
ORGANISATION, MODULATION ET SYNCHRONISATION  
AVEC LE CORTEX CÉRÉBRAL LORS DU MOUVEMENT

Dr  
Philippe L. ...

Département de Neurologie  
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal  
en vue de l'obtention du grade de Docteur en Médecine  
par M. ...

Président du Jury



Président du Jury

**IDENTIFICATION DU JURY**

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

Oscillations locales dans le cervelet: organisation, modulation et synchronisation avec  
le cortex cérébral lors du mouvement

présentée par:

Richard Courtemanche

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

- Dr. Allan M. Smith, Ph.D., Département de Physiologie..... président du jury  
Dr. Yves Lamarre, M.D., Ph.D., Département de Physiologie..... directeur de recherche  
Dr. Christian Casanova, Ph.D., École d'Optométrie..... membre du jury  
Dr. William A. MacKay, Ph.D., Department of Physiology,  
University of Toronto..... examinateur externe  
Dr. Jocelyn Faubert, Ph.D., École d'Optométrie..... représentant du doyen

Thèse acceptée le 7 décembre 1999.

## SOMMAIRE

Récemment, des oscillations entre 15 et 25 Hz dans les potentiels de champs locaux ont été découvertes dans le cervelet du singe éveillé, qui sont modulées de façon systématique par une tâche motrice. Des oscillations de même fréquence sont aussi présentes dans les cortex pariétal et moteur du singe. Le but de cette dissertation est de clarifier le rôle de telles oscillations dans le mouvement volontaire, et des relations cérébro-cérébelleuses possiblement impliquées. Premièrement, la localisation des oscillations cérébelleuses a été déterminée: elles sont importantes surtout dans le lobule paramédian, mais aussi présentes dans le paraflocculus dorsal et le crus. Des oscillations plus rapides ont aussi été remarquées dans des régions plus rostrales. Deuxièmement, le rôle des oscillations 15-25 Hz dans le mouvement a été exploré chez un singe entraîné à presser un bouton avec une ou l'autre des mains, selon un délai après l'apparition d'un son ou d'une lumière. Une autre condition exposait le singe au son ou à la lumière tout en recevant du jus selon un même délai que la tâche de pression du bouton. Des enregistrements simultanés des oscillations cérébelleuses et pariétales ou du cortex moteur révèlent une modulation caractéristique et similaire des oscillations corticales et cérébelleuses, dans la tâche de pression du bouton. Dans les trois régions, les oscillations sont interrompues par la survenue du son, reprennent, et sont arrêtées de nouveau par le mouvement du singe. Durant la tâche, les oscillations du cortex pariétal et du cortex moteur se synchronisent progressivement avec les oscillations du cervelet, le maximum étant atteint au moment de la pression du bouton. En revanche, dans la condition où le

singe reçoit la récompense sans bouger, le stimulus provoque une hausse des oscillations, qui durent tout le délai; cependant, aucune hausse de synchronisation n'accompagne l'événement de la récompense. La modulation des oscillations dans chaque région pourrait indiquer la fin d'une période de traitement d'information, les rythmes permettant d'en gérer temporellement l'entrée. La synchronisation cérébro-cérébelleuse des oscillations pourrait aussi permettre la formation d'unités fonctionnelles, requises ici alors que le singe effectue un mouvement. Des enregistrements simultanés des oscillations ont aussi été effectués au sein du cervelet: une plus grande synchronisation a été retrouvée pour des sites disposés selon un arrangement parasagittal que coronal, impliquant une modularité parasagittale dans l'activité oscillatoire. De plus, la synchronisation des sites selon l'arrangement coronal semblait dynamique: lors de la tâche de pression du bouton, une augmentation de synchronisation était notable durant le délai. L'ensemble de ces résultats révèle une organisation dynamique des oscillations locales dans le cervelet et le cortex cérébral: lors de l'expectative d'entrée d'information, ces régions adoptent un mode de traitement rythmique. Afin d'en favoriser la mise en commun, une synchronisation des rythmes entre les régions peut s'opérer, selon les exigences: une telle organisation dynamique a été révélée dans les relations cérébro-cérébelleuses et intra-cérébelleuses. Dans ce contexte, le cervelet pourrait permettre d'optimiser le traitement de l'information afférente ou même son anticipation, en agissant comme un synchroniseur de l'activité corticale.

## TABLE DES MATIÈRES

IDENTIFICATION DU JURY .....	ii
SOMMAIRE .....	iii
TABLE DES MATIÈRES .....	v
LISTE DES TABLEAUX .....	vii
LISTE DES FIGURES .....	viii
LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS .....	xi
DÉDICACE .....	xii
REMERCIEMENTS.....	xiii
AVANT-PROPOS .....	xvi
CHAPITRE 1: INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	1
1. Oscillations dans les potentiels de champs cérébelleux.....	1
2. Oscillations et synchronisation dans le système nerveux .....	4
2.1. <i>Oscillations dans le système visuel</i> .....	5
2.2. <i>Oscillations dans d'autres systèmes sensoriels</i> .....	7
3. Oscillations dans les systèmes moteurs .....	9
3.1. <i>Cortex moteur et lobe frontal</i> .....	9
3.2. <i>Cortex pariétal</i> .....	11
3.3. <i>Oscillations sensori-motrices</i> .....	13
4. Mécanismes des oscillations dans le cortex cérébral.....	14
4.1. <i>Signal des PCL et de l'EEG</i> .....	14
4.2. <i>Mécanismes oscillatoires</i> .....	15
5. Mécanismes postulés des oscillations dans le cervelet .....	18
6. Organisation et connectivité du cervelet affectant la genèse des rythmes .....	25
6.1. <i>Liens cérébro-cérébelleux</i> .....	25
6.2. <i>Voie cérébro-ponto-cérébelleuse</i> .....	27
6.3. <i>Voie noyau réticulaire latéral-cervelet</i> .....	29
6.4. <i>Voies cérébello-thalamo-corticales</i> .....	30
6.5. <i>Organisation parasagittale du cervelet</i> .....	33
7. Fonctions du cervelet: avant et maintenant.....	38
7.1. <i>Rôles du cervelet dans le contrôle moteur</i> .....	39
7.2. <i>Rôles du cervelet dans la cognition</i> .....	44
7.3. <i>Cervelet et apprentissage</i> .....	49
8. Fonctions possibles des oscillations cérébelleuses .....	51
9. Hypothèses de travail.....	53
CHAPITRE 2. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE .....	55
1. Sujets et tâches.....	55
2. Techniques d'enregistrement.....	58
3. Techniques d'analyse .....	61
4. Techniques histologiques .....	62
CHAPITRE 3. RÉSULTATS: A. LOCALISATION DES OSCILLATIONS 15-25 HZ DANS LES POTENTIELS DE CHAMPS LOCAUX DU CERVELET DU SINGE ÉVEILLÉ .....	64
1. Contexte expérimental et méthodologie spécifique.....	65
2. Résultats.....	66
2.1. <i>Distribution et profondeur des sites, selon la puissance des oscillations</i> .....	67
2.2. <i>Localisation des sites d'oscillations 15-25 Hz selon le plan horizontal</i> .....	71
2.3. <i>Autres oscillations dans les PCL du cervelet</i> .....	73
3. Discussion brève.....	75

CHAPITRE 4. RÉSULTATS: B. MODULATION DES OSCILLATIONS 15-25 HZ DU CERVELET LORS D'UNE TÂCHE DE PRESSION DU BOUTON .....	77
1. Contexte expérimental et méthodologie spécifique.....	78
2. Résultats.....	78
3. Discussion brève.....	79
CHAPITRE 5. RÉSULTATS: C. SYNCHRONISATION DES OSCILLATIONS À 15-25 HZ DU CERVELET AVEC LES OSCILLATIONS 15-25 HZ DU CORTEX PARIÉTAL.....	82
1. Contexte expérimental et méthodologie spécifique.....	83
2. Résultats.....	83
2.1. <i>Relations cortex pariétal-cervelet chez le singe immobile (singe A)</i> .....	83
2.2. <i>Relations cortex pariétal-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, main gauche)</i> .....	86
2.3. <i>Relations cortex pariétal-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, main droite)</i> .....	94
2.4. <i>Relations cortex pariétal-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, en l'absence de mouvement)</i> .....	95
3. Discussion brève.....	99
CHAPITRE 6. RÉSULTATS: D. SYNCHRONISATION DES OSCILLATIONS À 15-25 HZ DES PCL DANS LE CERVELET AVEC LES OSCILLATIONS DU CORTEX MOTEUR.....	101
1. Contexte expérimental et méthodologie spécifique.....	102
2. Résultats.....	102
2.1. <i>Relations cortex moteur-cervelet chez le singe immobile (singe A)</i> .....	102
2.2. <i>Relations cortex moteur-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, main gauche)</i> .....	105
2.3. <i>Relations cortex moteur-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, main droite)</i> .....	107
2.4. <i>Relations cortex moteur-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, absence de mouvement)</i> .....	108
3. Discussion brève.....	111
CHAPITRE 7. RÉSULTATS: E. PATRONS SPATIAUX DE SYNCHRONISATION DES OSCILLATIONS 15-25 HZ DANS LE CERVELET.....	112
1. Contexte expérimental et méthodologie spécifique.....	113
2. Résultats.....	113
2.1. <i>Organisation générale des oscillations, singe A</i> .....	113
2.2. <i>Organisation des oscillations, plans parasagittal et coronal et mouvement, singe B</i> .....	117
2.3. <i>Organisation des oscillations, pénétrations rapprochées, singe C</i> .....	123
3. Discussion brève.....	125
CHAPITRE 8. DISCUSSION GÉNÉRALE .....	126
1. Localisation des oscillations .....	126
2. Synchronisation des oscillations: cortex pariétal-cervelet.....	128
3. Synchronisation des oscillations: cortex moteur-cervelet.....	133
4. Organisation parasagittale des oscillations du cervelet.....	137
5. Fonctions générales des oscillations et du cervelet.....	141
6. Perspectives d'avenir .....	144
CONCLUSION .....	150
SOURCES DOCUMENTAIRES .....	152
CURRICULUM VITÆ .....	xvii

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1.1 Sommaire des connexions cérébro-cérébelleuses. Sources: Allen & Tsukahara, 1974; Wiesendanger, 1983; King et al., 1998.....	26
Tableau 1.2 Quelques fonctions appropriées au cervelet dans le contrôle des mouvements.....	44
Tableau 1.3 Quelques fonctions cognitives du cervelet.....	49

## LISTE DES FIGURES

Fig. 1.1 Circuits au sein de la CCG qui pourraient générer des oscillations.....	20
Fig. 1.2 Résumé des connexions liant le cortex cérébral au cervelet.....	32
Fig. 2.1 Appareillage: microdescendeur pouvant tenir jusqu'à trois microélectrodes simultanément, en ligne, distancées de 3 mm .....	60
Fig. 3.1 Exemple d'un trajet se terminant dans le lobule paramédian, avec la profondeur de pénétration en rapport avec la surface du cervelet en ordonnée, et le spectre de fréquences calculé à l'aide des FFT à diverses profondeurs .....	68
Fig. 3.2 Localisation en profondeur des sites d'enregistrement selon leur puissance dans la bande de fréquences 15-25 Hz. En abscisse, la profondeur à l'intérieur est représentée en mm avec le zéro étant le fond du cervelet .....	69
Fig. 3.3 Localisation des oscillations 15-25 Hz dans le cervelet selon le plan sagittal, avec deux trajets correspondant aux lésions à latéral 6,2 mm (A) et latéral 12 mm (B) selon les coordonnées stéréotaxiques. Les formes rectangulaires représentent les zones des trajets comportant des oscillations .....	70
Fig. 3.4 Vue supérieure du cervelet illustrant la localisation des oscillations selon le plan horizontal. L'étendue maximale des lobules paramédian (PM), paraflocculus dorsal (DPF) et Crus sont illustrés. Les trajets sont codés selon leur puissance dans la bande 15-25 Hz par les couleurs dans la légende de droite.....	72
Fig. 3.5 Exemple d'enregistrement simultané des oscillations à 15-25 Hz et celles plus rostrales. Les oscillations à 30 Hz ont été prises dans le lobule V, alors que les oscillations à 20 Hz proviennent du lobule paramédian.....	74
Fig. 4.1 Modulation des oscillations du lobule paramédian à environ 20 Hz chez le singe B, alors que la tâche de pression du bouton est effectuée avec la main gauche. A: Modulation lors d'un seul essai. Haut: tracé de signal des PCL; bas: signal analogique de pression du bouton, avec la pression ici à environ 2,3 s. B: Modulation lors d'une série de 72 essais, incluant celui montré en A. Le signal des PCL a ici été filtré entre 15 et 25 Hz, puis rectifié et moyenné afin de produire la courbe de modulation. Lignes à 1 s et 3 s début et fin du son. Ligne verticale et ombrage: temps de pression du bouton moyen et écart-type .....	81
Fig. 5.1 Enregistrements simultanés avec une microélectrode dans le cervelet et une dans le cortex pariétal (aire 2) chez le singe immobile. A: Tracés du cortex pariétal et du cervelet avec les spectres de fréquences (FFT) correspondants. B: Tracés montrant des épisodes oscillatoires qui peuvent être synchronisés pour de courtes périodes, ici hors phase d'environ 180° .....	85
Fig. 5.2 Modulation et synchronisation des oscillations de PCL durant un essai dans la condition main gauche. Haut: Oscillations de PCL enregistrées simultanément dans l'aire pariétale 1-2 du cortex cérébral (Cx) et dans le lobule paramédian du cervelet (Cb), avec l'échelle temporelle montrant l'apparition du stimulus sonore et la pression du bouton. Bas: Spectres de fréquence (FFT) et corrélogrammes de corrélation croisée correspondant aux fenêtres de 250 ms des périodes a, b, c et d. ....	89
Fig. 5.3 Synchronisation des PCL pour une session, avec les enregistrements pour les conditions main gauche et main droite avec le stimulus sonore. A: Coefficients de corrélation croisée moyens entre les	

PCL du lobule paramédian du cervelet et de l'aire pariétale 1-2 dans la condition main gauche (103 essais - ligne pleine) et dans la situation contrôle (41 essais - ligne pointillée). B: Comme A, mais condition main droite (75 essais). C: Comparaison entre les coefficients de corrélation croisée dans les conditions main gauche (cercles pleins) et main droite (cercles vides). A et B sont alignés sur le début de l'essai, C est aligné sur le début de la pression du bouton. Les fonctions de coefficient de corrélation croisée ont été calculées sur des fenêtres successives de 200 ms, recoupées de 100 ms. S: début du stimulus sonore et B: début de la pression du bouton. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type ..... 91

Fig. 5.4 Synchronisation des PCL pour l'ensemble des sessions dans les 3 conditions expérimentales. A (n=15) et B (n=13): main gauche; C (n=5) et D (n=4): main droite; E (n=9) et F (n=7): sans bouton. A, C et E: Coefficients de corrélation croisée moyens pour chaque expérience, calculés pour deux périodes, pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP) ou récompense (R). La période PS utilise les coefficients de corrélation croisée moyens pour les 10 premières fenêtres de 200 ms. Les périodes BP ou R utilisent la moyenne de 3 fenêtres de 200 ms (celle contenant le temps moyen de début de pression du bouton ou récompense, celle avant et celle après). B, D et F: Moyennes et écarts-types des coefficients de corrélation croisée (calculés comme pour la Fig. 5.2A) pour chaque expérience dans chaque condition expérimentale. Les valeurs pour chaque expérience sont normalisées en rapport avec la moyenne des valeurs PS. S: début du stimulus, B: début de pression du bouton, R: récompense. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type. .... 93

Fig. 5.5 Modulation et synchronisation des PCL de 7 sessions durant lesquelles les deux conditions de main gauche (A et C) et sans bouton (B et D) ont été testées. Les premiers 30 essais récompensés de chaque session et condition ont été regroupés. A et B montrent le signal de PCL rectifié moyen pour les 210 (7 x 30) essais dans le cortex pariétal (Cx) et le cervelet (Cb) pour chaque condition expérimentale. C et D montrent les coefficients de corrélation croisée moyens calculés comme pour la Fig. 5.3A dans les deux conditions. S: début du stimulus; B: début de la pression du bouton; R: récompense. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type ..... 98

Fig. 6.1 Exemple d'enregistrement simultané des oscillations du cortex moteur et du cervelet, chez le singe A. À droite, le spectre de fréquences jusqu'à 50 Hz calculé avec les FFT ..... 104

Fig. 6.2 Modulation et synchronisation des oscillations du cortex moteur (Cx) et du cervelet (Cb) lors d'une session comportant les trois conditions expérimentales pour les mêmes sites d'enregistrement. A: condition main gauche (n=50 essais), B: condition main droite (n=48), C: condition sans bouton (n=53). La partie supérieure de chaque division contient le signal des PCL rectifié pour le cervelet et le cortex moteur, alors que la partie inférieure illustre les coefficients de corrélation croisée calculés pour des fenêtres de 200 ms se recoupant de 100 ms. S: stimulus sonore, B: début de pression du bouton, R: récompense. Ligne verticale et ombrage: moyenne et écart-type. .... 106

Fig. 6.3 Synchronisation des PCL pour l'ensemble des sessions dans les 3 conditions expérimentales. A et B: main gauche, n=5; C et D: main droite, n=4; E et F: sans bouton: n=5. A, C et E: Coefficients de corrélation croisée moyens pour chaque expérience, pour les périodes pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP) ou récompense (R). Période PS: coefficients de corrélation croisée moyens pour les 10 premières fenêtres de 200 ms. Périodes BP ou R: moyenne de 3 fenêtres de 200 ms (celle contenant le temps moyen de début de pression du bouton ou récompense, celle avant et celle après). B, D et F: Moyennes et écarts-types des coefficients de corrélation croisée pour chaque expérience dans chaque condition expérimentale. Les valeurs pour chaque expérience sont normalisées en rapport avec la moyenne des valeurs PS. S: début du stimulus, B: début de pression du bouton, R: récompense. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type ..... 110

Fig. 7.1 Exemple d'enregistrements simultanés des PCL avec deux microélectrodes dans le cervelet, selon des arrangements quasi-parasagittal (A et B) et diagonal (A et C). À gauche: vue supérieure des trajets et reproduction de l'étendue maximale des lobules PM, DPF et Crus comme à la Fig. 3.4. À

gauche: tracés provenant de chaque microélectrode et agrandissement de certaines périodes pour voir la synchronisation ..... 115

Fig. 7.2 Synchronisation des oscillations dans le cervelet selon les arrangements parasagittal et coronal, dans la condition main gauche et la situation contrôle. A: Décours temporel des coefficients de corrélation croisée moyens dans chaque condition et arrangement. B: Coefficients de corrélation croisée de chaque expérience calculés pour deux périodes, pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP). S: début du stimulus sonore B: début de pression du bouton. Ligne verticale et ombrage: moyenne et écart-types ..... 120

Fig. 7.3 Synchronisation des oscillations lors d'une session regroupant les 3 conditions expérimentales et la situation contrôle. A: Décours temporel des coefficients de corrélation croisée moyens pour chaque expérience. B: Coefficients de corrélation croisée calculés pour les périodes pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP) ou récompense (R). Lignes verticales et ombrages: temps moyen de pression du bouton ou de récompense pour chaque condition. S: début du signal sonore. .... 122

Fig. 7.4 Synchronisation des oscillations dans le cervelet du singe C avec les microélectrodes distancées de 3 mm, selon les arrangement parasagittal et coronal. Les coefficients de corrélation croisée moyens ont été calculés pour chaque fenêtre de 200 ms selon chaque arrangement (parasagittal: n=50 essais; coronal: n=50). ..... 124

Fig. 8.1 Modulation des oscillations de PCL cérébelleuses et pariétales suite à l'apprentissage d'une relation stimulus visuel-récompense. Pour A et B: Signal des PCL rectifié et moyenné, et actions du singe sur la pipette pour une session (histogramme des contacts: ceux-ci sont recueillis par le changement de voltage alors que le singe touche la pipette; ce voltage franchit un seuil qui déclenche un événement digital). A: modulation à la présentation de la lumière; B: modulation à la présentation du son..... 149

**LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

- CCG: couche de cellules granulaires (du cervelet)
- CRUS: région crus du cervelet
- DPF: paraflocculus dorsal ("dorsal paraflocculus")
- ECoG: électrocorticographie
- EEG: électroencéphalographie
- EMG: électromyographie
- FFT: transformées de Fourier rapides ("fast fourier transform")
- LRN: noyau réticulaire latéral ("lateral reticular nucleus")
- MEG: magnétoencéphalographie
- MT: aire du cortex occipito-temporal (dénommée "middle temporal")
- NMDA: N-méthyl-D-aspartate
- PCL: potentiels de champ locaux
- PM: lobule paramédian
- SI: cortex somatosensoriel primaire
- SN: onde lente négative ("slow negative")
- VL: noyau ventral latéral du thalamus
- VPL: noyau ventral postérieur latéral du thalamus

**DÉDICACE**

*Ceci est pour Caroline Beaulieu-Côté,  
mon soleil et mon coeur. Voici ce que je  
faisais au labo, tentant de devenir  
quelqu'un autant que tu es quelqu'un  
d'important à mes yeux. Je n'arrêterai pas  
d'essayer.*

## REMERCIEMENTS

Tout au long de mon doctorat, plusieurs personnes m'ont apporté une aide précieuse, comme support scientifique, logistique, moral, ou bien émotif. J'aimerais profiter de cet espace pour les remercier sincèrement.

Tout d'abord, je veux remercier mon directeur de recherche, le Dr Yves Lamarre, pour sa supervision scientifique de grande qualité, son enthousiasme pour la recherche, et ses nombreux excellents conseils qui ne viennent qu'avec une vaste expérience et un jugement sûr. La réputation du Dr Lamarre était déjà établie avant que je ne sois son étudiant, et je peux attester sans hésitation qu'il est en effet un chercheur extrêmement talentueux et brillant. Sa capacité d'assimiler des faits, de juger de leur pertinence et de diriger une expérience est très impressionnante. Merci Yves pour m'avoir entraîné avec toi dans de si belles expériences, de m'avoir permis d'apprendre non seulement des techniques et des savoir-faires, mais aussi une manière de penser pour faire ressortir l'essentiel et résoudre des problèmes. J'apprécie grandement.

Je veux aussi remercier les autres membres du laboratoire. Marie-Thérèse Parent, pour sa précieuse aide technique et ses bons conseils: je n'aurais pas pu faire de telles expériences ni les présenter ainsi sans son assistance. Et Jean-Pierre Pellerin, avec qui il est si facile de discuter sérieusement ou non, puis en ressortir un peu plus informé... Merci aussi au Dr Gong-Duo Sun, pour son aide lors des premières années. Ça a été (et continuera d'être) agréable de vous cotoyer.

Je veux remercier les membres de mon jury de thèse, les Drs Allan Smith, Christian Casanova et William MacKay d'avoir bien voulu évaluer ma thèse; et souligner aussi l'apport des Drs Robert Dykes et Jean-Claude Lacaille au sein de mon comité de parrainage. Merci aux autres professeurs, dont les Drs Elaine Chapman, Trevor Drew, John Kalaska et Serge Rossignol, qui ont contribué par leur conseils et expertises lors des cours et des activités scientifiques du Centre de recherche en sciences neurologiques, tout comme lors de discussions informelles.

Un merci bien mérité à l'excellent personnel technique qui a collaboré aux projets: Christian Valiquette pour tout le support informatique, Jeanne Faubert à la salle de chirurgie, Jeanne Lavoie en histologie, Gaétan Richard à la technique mécanique, Claude Gagner et Jean Jodoin en électronique, Daniel Cyr en photographie, ainsi qu'à Pierre Bédard et aux autres techniciens animaliers.

Un stage de plus de cinq ans ne se fait pas sans l'aide scientifique et amicale de nombreux collègues étudiants du département, ainsi que ceux provenant des autres labos environnants: vous savez qui vous êtes, merci pour votre support et votre camaraderie. C'est une partie importante de telles études, qu'il ne faut pas oublier pour demeurer équilibré dans notre milieu.

Je veux souligner la contribution financière du Conseil de recherche en sciences naturelles et génie du Canada (CRSNG), du Fonds de recherche en santé du Québec et du Fonds pour les chercheurs et l'aide à la recherche du Québec (FRSQ-FCAR-Santé), du Groupe de recherche sur le système nerveux central de l'Université

de Montréal (GRSNC), de l'Université de Montréal et du Fonds EDUCA dans la réalisation de mon doctorat.

Mes parents, Gilberte et Denis, et mon frère, Martin, m'ont grandement aidé dans cette entreprise: par leur support moral et émotif, par leur aide engagée, ou tout simplement par leur exemple. Merci du fond du coeur.

Finalement, je veux rendre hommage à ma compagne et nouvelle épouse, Caroline, qui me supporte et m'encourage dans les belles comme moins belles journées. Je remercie Dieu pour chaque jour que je passe avec toi. Tu es mon inspiration.

## AVANT-PROPOS

J'ai toujours été intéressé à savoir comment le cerveau contrôle les mouvements, comment il utilise les informations provenant de l'environnement pour produire des mouvements plus efficaces. J'ai entrepris des études de baccalauréat en sciences de l'activité physique pour en savoir plus, tout en enseignant le tennis, un sport approprié à ce problème. J'ai ensuite entrepris une maîtrise dans le même champ, sous la direction de Normand Teasdale. Lors de cette étape, j'ai rencontré un de ses collaborateurs, le Dr Yves Lamarre, mon actuel directeur de recherche, qui s'intéressait aussi aux mécanismes oeuvrant dans le cerveau pour produire les mouvements, avec des techniques neurophysiologiques. Le projet initial que nous avions élaboré était relié à des études psychophysiques chez l'humain, mais l'attrait d'étudier le système nerveux directement était trop fort. J'ai donc entrepris des enregistrements dans le cortex somatosensoriel du singe lors de mouvements du bras, afin de vérifier les caractéristiques de la modulation de l'information sensorielle parvenant au cortex lors de mouvements. Un autre changement dans mon projet de thèse a été provoqué par la découverte très prometteuse d'oscillations dans le cortex cérébelleux du singe éveillé, un phénomène nouveau décrit par Jean-Pierre Pellerin et Yves Lamarre. Sans grand besoin de persuasion de la part de ce dernier, j'ai changé mon projet de thèse pour ce qui suit. Je crois que cette thèse contribue à l'avancement des connaissances dans la neurophysiologie du cervelet et de ses liens avec le cortex cérébral. À vous de juger.

## CHAPITRE 1: INTRODUCTION GÉNÉRALE

En utilisant comme point de départ les oscillations dans le cervelet, cette recension des écrits traitera ensuite le phénomène général des oscillations dans le système nerveux, puis plus spécifiquement des oscillations dans les régions impliquées dans le contrôle des mouvements, et après aux mécanismes sous-jacents à ces oscillations. Par la suite, leur fonction est aussi approchée, surtout en ce qui concerne comment elles pourraient influencer les opérations cérébelleuses et les relations entre le cervelet et le cortex cérébral.

### 1. *Oscillations dans les potentiels de champs cérébelleux*

La découverte par Pellerin et Lamarre (1997) d'oscillations dans les potentiels de champ locaux (PCL) dans la couche de cellules granulaires (CCG) du cervelet du singe était un fait nouveau, bien que les actions des circuits cérébelleux semblaient assez bien caractérisées depuis longtemps (résumées dans le volume d'Eccles, Ito et Szentágothai, 1967). Ces oscillations semblent être générées dans la CCG, car l'activité cellulaire au niveau des régions optimales pour l'enregistrement des oscillations est très dense et faite de petits potentiels d'action difficiles à isoler (une caractéristique de la CCG - Morissette et Bower, 1996). Cette activité cellulaire est aussi en phase avec les oscillations de PCL. Les oscillations ne sont pas présentes dans toute l'étendue du cortex cérébelleux, et sont aussi plus faciles à enregistrer dans le cortex cérébelleux du lobule paramédian: un travail de cartographie sera exposé dans le chapitre 3 afin de vérifier si ces oscillations se limitent au lobule paramédian

ou bien peuvent aussi être enregistrées au sein des lobules environnants. Pour ce qui est donc connu de Pellerin et Lamarre (1997), on peut formuler *l'hypothèse initiale que ces oscillations se limitent au lobule paramédian*, peut-être parce que cette région du cervelet est particulièrement sensible aux afférences proprioceptives. En général, ces oscillations ont une fréquence variant de 14 à 20 Hz, et sont présentes alors que le singe est immobile et attentif à son environnement, puis sont influencées par le niveau d'excitation de l'animal. Si le singe est trop excité (e.g., en se faisant fixer dans les yeux), elles sont moins présentes; c'est aussi le cas lorsque que le singe n'est pas assez intéressé par ce qui l'entoure et somnole.

Les oscillations de la CCG chez le primate sont aussi modulées par l'exécution d'une tâche motrice. Chez un singe ayant appris à produire un mouvement de flexion-extension du coude environ 1 s après l'arrivée d'un stimulus sonore, le phénomène oscillatoire se trouve perturbé par deux événements: le son et le début du mouvement. Ainsi, lors d'un essai typique, les oscillations sont arrêtées par le stimulus, reprennent un peu avant le début du mouvement, et sont encore une fois interrompues par le mouvement lui-même. Elles reprennent par la suite, alors que le singe se prépare pour le prochain mouvement. Pellerin et Lamarre (1997) interprètent ce type de modulation comme étant une preuve que le cervelet est sensible à l'occurrence de deux périodes d'attente, la première étant interrompue par le stimulus, en mode plutôt réactif, et la deuxième période d'attente est interrompue par le mouvement dans un mode plus volontaire, plus proactif. Un tel comportement oscillatoire est semblable

aux rythmes "mu" présentés par Rougeul et collègues (1979) dans le cortex sensorimoteur du singe.

Un autre groupe a depuis trouvé des oscillations dans les PCL de la CCG du cervelet chez le rat qui est libre de se déplacer à sa guise. Hartmann et Bower (1998) ont en effet trouvé des oscillations à 7-8 Hz dans le Crus IIa du rat, qui ne sont pas dues au mouvement des vibrisses, mais qui sont présentes alors que le rat est immobile et éveillé. Des enregistrements simultanés révèlent que ces oscillations étaient même synchronisées entre les hémisphères. L'interprétation des auteurs est que ces oscillations représentent un mécanisme de segmentation de l'information somatosensorielle parvenant au cortex cérébelleux du rat. Par leurs propriétés, ces oscillations, bien que de fréquence différente, semblent s'apparenter aux oscillations trouvées par Pellerin et Lamarre (1997) dans le lobule paramédian du primate éveillé.

Deux articles de revue faisaient justement état du manque d'évidence d'activité oscillatoire dans les PCL à l'intérieur du cortex cérébelleux. En effet, malgré la structure laminaire et la présence de neurones excitateurs et inhibiteurs dans le cortex cérébelleux, Freeman et Skarda (1985) et Bullock (1997) remarquaient qu'aucune étude ne rapportait la présence d'oscillations dans la bande jusqu'à 50 Hz dans le cervelet. C'est donc plus tard que les résultats de Pellerin et Lamarre (1997) et Hartmann et Bower (1998) ont été publiés pour finalement rapporter une telle activité oscillatoire dans le cortex cérébelleux.

## *2. Oscillations et synchronisation dans le système nerveux*

Les oscillations spontanées dans les structures nerveuses sont étudiées depuis plusieurs années et font partie de l'analyse courante dans les tests électroencéphalographiques (EEG). Initialement découverts par Berger en 1929 (Fessard, 1959; Grey Walter, 1959), les rythmes cérébraux enregistrés en EEG sont toujours utilisés couramment pour l'étude du sommeil. À titre indicatif, les oscillations EEG ont été classées selon leur bande de fréquences, soit en ondes dénommées delta (1-3,5 Hz - sommeil profond), alpha (8-13 Hz - assoupissement), theta (4-7 Hz - sommeil léger) lors d'épisodes enregistrés pendant le sommeil (Grey Walter, 1959; Shepherd, 1994). Des ondes beta (14-30 Hz) et gamma (30-80 Hz) ont aussi été décrites chez l'animal et l'humain éveillé, et on retrouve aussi certains épisodes alpha et theta dans ces conditions (MacKay, 1997). La localisation des différents rythmes dans l'EEG permet aussi de les caractériser, comme par exemple les rythmes alpha qui sont situés au-dessus du cortex pariétal postérieur et du cortex visuel alors que le sujet a les yeux fermés (Grey Walter, 1959; Shepherd, 1994). Les mécanismes des oscillations durant le sommeil commencent à être élucidés, étant particulièrement influencés par les interactions thalamocorticales (Steriade et al., 1993; Steriade, 1994; Sejnowski et al., 1995; McCormick et Bal, 1997).

La découverte d'oscillations dans le cortex cérébelleux s'inscrit tout de même dans une longue lignée d'études qui rapportent des oscillations dans les PCL de plusieurs structures nerveuses lors d'enregistrements chez l'animal en relation avec des événements extérieurs, oscillations qui semblent avoir un rôle fonctionnel et

représenter une forme de signal (Fessard, 1959; Bullock, 1997). Les travaux analysant le signal magnétoencéphalographique (MEG) supportent aussi cette notion (Hari et Salmelin, 1997). Des oscillations électriques ont été décrites dans des structures nerveuses très diverses, comme les pacemakers cardiaque et circadiens (Shepherd, 1994), les ganglions du système nerveux sympathique (e.g., Chang et al., 1999), l'hippocampe (Macrides et al., 1982; Jefferys et al., 1996), et maintenant le cervelet. L'analyse de l'activité de groupes de neurones, par le codage d'information en population - comme par exemple l'activité oscillatoire et la synchronisation entre des groupes - est un moyen puissant de comprendre le système nerveux (McKenna et al., 1994). Le codage en population par l'enregistrement simultané de plusieurs neurones ou de populations neuronales offre la possibilité d'enquêter sur les interrelations qu'ont les neurones entre eux, afin d'influencer la perception d'un stimulus ou l'exécution d'une tâche motrice (Sakurai, 1996; Deadwyler et Hampson, 1997; Eichenbaum, 1998).

### *2.1. Oscillations dans le système visuel*

Comme exemple d'oscillations qui auraient un rôle fonctionnel dans le système nerveux chez l'animal éveillé, les travaux du groupe de Singer portant sur les oscillations de PCL et la synchronisation de la décharge neuronale dans le cortex visuel peuvent être considérés. Ces phénomènes constitueraient des mécanismes servant au traitement de l'information (revus dans Singer, 1993; Singer, 1994; Singer et Gray, 1995; Singer et al., 1997): en effet, au sein du cortex visuel, des oscillations

de 20-80 Hz prédominant et tout indique qu'elles pourraient supporter le codage d'information. Il est postulé que les oscillations permettraient aux différents groupes de neurones activés par la stimulation visuelle de décharger avec une plus grande probabilité de simultanéité: ceci entraînerait une population locale de neurones dans des cycles d'excitabilité maximale et minimale, selon le rythme. Ces rythmes favoriseraient alors la formation d'une population neuronale servant au codage de l'information visuelle, basée sur la simultanéité de leur décharge: ceci rappelle le concept de codage par assemblées cellulaires initialement proposé par Hebb (1949). Ce type de codage, où les neurones responsables d'encoder une partie de l'information déchargent avec une synchronisation à la milliseconde près, serait plastique (facile à construire et à démanteler) et permettrait la mise en commun de plusieurs attributs visuels par des populations neuronales parfois disparates et/ou éloignées (Singer et al., 1997). Une forme de "binding" des attributs visuels est donc envisagée selon cette théorie (von der Marlsburg, 1995; Treisman, 1996). Parmi les évidences les plus probantes de ce type de décharge synchrone codant les différents attributs visuels: une interaction intercolumnale entre des neurones codant pour une orientation similaire (Gray et al., 1989); et aussi une synchronisation des réponses neuronales à une barre qui se déplace dans le champ récepteur de deux neurones de l'aire visuelle MT, alors qu'une telle synchronisation est absente si deux barres stimulent d'une manière semblable les champs (Kreiter et Singer, 1996). Ce type de synchronisation serait dû à la connectivité corticocorticale et aussi aux relations thalamocorticales (Singer et Gray, 1995), et même aux connexions réticulocorticales (Munk et al., 1996). Des

études de simulation indiquent que le cortex visuel peut en effet compter sur les connexions corticales horizontales pour assurer une partie de la synchronisation (Wilson et Bower, 1991). Le champ visuel, auparavant segmenté par de tels canaux parallèles de traitement, serait alors réintégré en une seule réalité perceptuelle, et le binding par synchronisation temporelle serait un moyen puissant et plastique d'assurer une représentation cohérente, bien que moins rapide qu'une représentation proprement hiérarchique (von der Marlsburg, 1995). Une étude récente en MEG chez l'humain semble indiquer que la synchronisation temporelle s'opérerait de façon intra- et inter-hémisphérique pour la perception consciente d'un stimulus visuel (Srinivasan et al., 1999).

## *2.2. Oscillations dans d'autres systèmes sensoriels*

À titre de comparaison, des oscillations ont aussi été enregistrées dans d'autres systèmes sensoriels et pourraient aussi y jouer un rôle dans l'encodage d'information. Dans le bulbe olfactif - une autre structure laminaire - des oscillations à environ 60 Hz ont été enregistrées chez le lapin, en relation avec une stimulation olfactive (Adrian, 1950); ce type d'oscillation dans le bulbe olfactif pourrait permettre la mise en commun de l'information et sous-tendre l'encodage des odeurs, qui y est non-topographique mais dont l'activité EEG prend une configuration spatiale spécifique pour représenter les odeurs (Freeman et Skarda, 1985). Des oscillations servent aussi l'encodage dans le cortex pyriforme (Wilson et Bower, 1992). De plus, chez la blatte, un traitement sophistiqué de l'information dépend des interactions entre des

populations de neurones afin d'assurer l'analyse de différentes odeurs, regroupant et dégroupant différentes populations neuronales selon les odeurs qui sont présentées à l'insecte (Laurent, 1996; Laurent et Davidowitz, 1994). Une autre activité oscillatoire, cette fois-ci à 5-10 Hz, dénommée theta, pourrait supporter l'apprentissage de la discrimination des odeurs dans l'hippocampe du rat (Macrides et al., 1982). En plus de l'information visuelle et olfactive, l'information somatosensorielle pourrait aussi être codée par un codage en population, comme dans le cas d'une synchronisation des décharges neuronales dans le cortex somatosensoriel primaire en réponse à des stimuli tactiles (Roy et Alloway, 1999). Il est connu depuis longtemps que la décharge neuronale peut en effet s'y synchroniser spontanément, ou en réponse à une stimulation électrique d'un nerf périphérique, alors que l'animal est sous anesthésie (Li, 1959). Cette synchronisation et cette rythmicité ne s'opère pas qu'au niveau du cortex, mais aussi au niveau du thalamus et des noyaux de la colonne dorsale: un réseau oscillant semble être impliqué tout le long de la voie somatosensorielle (Nicoletti et al., 1995). Ce réseau utilise plus que le simple traitement de l'information en feedforward entre les relais, et implique des boucles en feedback pour assurer le traitement de l'information tactile. Cette information tactile pourrait d'ailleurs utiliser des changements de phase dans les processus oscillatoires, provoqués par les stimuli sensoriels, afin de déterminer avec une grande précision les paramètres temporels de stimulation (Ahissar et al., 1997). Un codage temporel pourrait aussi assurer le traitement de l'information dans le cortex auditif primaire (deCharms et Merzenich, 1996), qui semble à son tour utiliser des oscillations pour

supporter la synchronisation de la décharge, oscillations qui sont influencées par les relais sous-corticaux (Brett et Barth, 1997).

Tous ces travaux permettent de constater que la synchronisation neuronale pourrait être une forme de codage de l'information, et que les oscillations dans les PCL pourraient supporter cette synchronisation (Singer, 1993). Bien que plus fortement étudié dans le système visuel, ce mécanisme pourrait contribuer au codage dans d'autres systèmes, tels les systèmes moteurs.

### *3. Oscillations dans les systèmes moteurs*

#### *3.1. Cortex moteur et lobe frontal*

Les oscillations et la synchronisation de la décharge neuronale sont aussi des mécanismes codant l'information dans les régions du cerveau dites motrices. En effet, des oscillations à 20-40 Hz dans le cortex moteur ont été découvertes chez le chat (Bouyer et al., 1987) et ont été associées au comportement chez le singe effectuant des mouvements appris (Murthy et Fetz, 1992; 1996a; Sanes et Donoghue, 1993; Baker et al., 1997). Ces oscillations dans les PCL semblent influencer la décharge de cellules (Murthy et Fetz, 1996b; Donoghue et al., 1998). Les étapes les plus propices à la production d'oscillations sont dans les moments de préparation motrice où l'animal est immobile, et aussi dans les moments où le geste atteint une étape stable de réalisation. Comme les oscillations dans les PCL ne semblent pas être toujours affectées par des événements précis dans la réalisation de gestes, mais plutôt par des étapes globales, ce type d'activité semble refléter des processus plus globaux

d'excitabilité ou de préparation à l'action (Sanes et Donoghue, 1993; Donoghue et al., 1998). La synchronisation des PCL enregistrés simultanément semble aussi indiquer qu'une assez grande surface de cortex semble se synchroniser, selon certains jusqu'à 5-6 mm (Baker et al., 1997; Donoghue et al., 1998) et d'autres jusqu'à 14 mm (Murthy et Fetz, 1992; 1996a). En plus de la synchronisation des PCL, la synchronisation de la décharge de neurones du cortex moteur est concomitante à la performance de l'animal, sans changement dans le taux de décharge (Riehle et al., 1997). Ceci serait un exemple probant de codage temporel dans les systèmes moteurs (Fetz, 1997). Des informations concernant la direction d'un mouvement pourraient même être encodées par l'activité synchrone de neurones du cortex moteur (Hatsopoulos et al., 1998).

Vaadia et collègues (1995) ont trouvé que ce type d'interaction entre divers neurones isolés était dynamiquement modulé à l'intérieur d'une tâche, particulièrement dans leur cas pour des neurones du cortex frontal. Cette modulation dynamique rappelle le codage par population neuronale qui semble avoir été trouvé dans le cortex visuel.

Les oscillations du cortex moteur pourraient aussi montrer une relation avec l'EMG lors de mouvements chez le singe (Murthy et Fetz, 1996a; Baker et al., 1997). Chez l'humain, ces rythmes du cortex moteur sont aussi retrouvés. Salmelin et Hari (1994) ont trouvé des oscillations en MEG chez l'humain à environ 20 Hz, qui sembleraient provenir du cortex moteur et qui sont modulés en rapport avec des mouvements du pouce. Pfurtscheller et Neuper (1994) ont aussi trouvé des oscillations à 11-12 Hz dans l'EEG près du cortex moteur, au-dessus de l'aire de la main, en relation avec des mouvements des doigts. Ces oscillations sont stoppées tout comme les oscillations

beta, par le mouvement imminent (Pfurtscheller, 1981). Dans le cas des mouvements de la main, les oscillations semblent se synchroniser entre des électrodes placées près l'une de l'autre, en rapport avec l'événement (Pfurtscheller et Neuper, 1994). Des facteurs cognitifs sembleraient ici influencer la rythmicité, car Nashmi et al. (1994) rapportent qu'avec plusieurs tâches motrices, l'activité oscillatoire beta dans l'EEG sensorimoteur semble être corrélée avec l'attention à la tâche ou bien la préparation motrice plutôt qu'un aspect particulier de la tâche.

Les systèmes moteurs peuvent donc utiliser un codage temporel, qui est supporté par des oscillations de PCL et par la synchronisation de la décharge neuronale. L'hypothèse du "binding" est ici plus difficile à appliquer, car pour y arriver il faut connaître la segmentation de tâche qui est faite par l'animal. En fait, dans les systèmes moteurs, l'hypothèse la plus considérée comme fonction des oscillations et de la synchronisation est celle d'un phénomène préparatoire à l'action (Sanes et Donoghue, 1993), quasi-attentionnel (Murthy et Fetz, 1996a), faisant un travail qui ressemble plus à un échantillonnage d'informations pré-mouvement (MacKay, 1997).

### 3.2. *Cortex pariétal*

Un tel échantillonnage d'informations reliées au mouvement pourrait aussi s'opérer dans le cortex pariétal. D'ailleurs, des oscillations en relation avec des mouvements avaient été auparavant décrites dans le cortex pariétal de chats et de singes par l'équipe de Rougeul (Rougeul et al., 1979; Bouyer et al., 1981). Il ont en

effet trouvé des oscillations à 40 Hz dans le cortex pariétal postérieur, et aussi des rythmes somatiques dénommés "mu" (Rougeul-Buser, 1994; Buser et Rougeul-Buser, 1995). Certaines variations de localisation existent entre les espèces, les rythmes somatiques étant absents chez le chat (Bouyer et al., 1987). Chez le singe, les oscillations dans la bande 10-15 Hz sont visibles dans l'électrocorticogramme (ECoG) du cortex somatosensoriel, alors que l'animal est en attente avant d'agir, ou qui est en attente qu'un événement extérieur se produise. Les rythmes seraient influencés par les connexions thalamocorticales (Buser et Rougeul-Buser, 1995). Leur rôle en serait un de préparation du pool de neurones à être activés, comme un groupe de neurones qui est gardé en attente avant l'entrée en action. Il semblerait que ces rythmes soient affectés par le système noradrénergique (Rougeul-Buser et Buser, 1994). Les rythmes pariétaux à 40 Hz, de l'aire 5, sont interprétés comme étant reliés à l'attention, qui pourrait contrôler l'arrivée d'information sensorielle (Rougeul-Buser, 1994). Il demeure possible que les rythmes mu soient le même type de mécanisme qui se reflète dans le cortex somatosensoriel primaire. Les oscillations à 10 Hz décrites par Salmelin et Hari (1994) en MEG chez l'humain sembleraient aussi venir du cortex somatosensoriel, oscillations qui sont perturbées par le mouvement.

D'autres groupes ont aussi enregistré des oscillations dans le cortex pariétal en relation avec le comportement. MacKay et Mendonça (1995) ont identifié des oscillations aux alentours de 20-25 Hz dans les aires 5 et 7 qui sont reliées au mouvement, arrivant le plus souvent lors de la préparation à exécuter une tâche motrice. Ils ont de plus remarqué que les oscillations à plus hautes fréquences

occupent des régions plus restreintes que les basses fréquences. L'interprétation de ces rythmes est une facilitation des circuits corticaux avant un usage imminent. Murthy et Fetz (1996a) ont aussi remarqué des oscillations dans le cortex postcentral, allant même jusqu'à voir des épisodes de synchronisation de ces oscillations avec le cortex précentral. Ces auteurs aussi considèrent ces oscillations comme étant préparatoires à l'action.

### 3.3. *Oscillations sensori-motrices*

Une manière de mieux comprendre les oscillations "motrices" et "sensorielles" est d'analyser leur synchronisation lors d'une tâche sensori-motrice. Ceci a été fait par Roelfsema et al. (1997), qui ont enregistré des oscillations à 20 Hz dans une grande partie du cortex du chat, allant du cortex visuel jusqu'aux régions motrices, lors de l'exécution d'une tâche visuomotrice. Ces oscillations serviraient de support à la synchronisation dans le contexte de tâches motrices, synchronisation qui s'opère remarquablement entre les aires visuelles 17, 18 et 21; les aires 17 et 7; les aires 7 et 5; et les aires 5 et 4. La synchronisation dans des régions aussi étendues semblerait être plus forte entre des régions opérant des fonctions semblables, donc servant à la mise en commun d'informations reliées (Roelfsema et al., 1997). La synchronisation entre les aires visuelles serait plus forte lors de la présentation du stimulus visuel, et plus forte entre les aires 5 et 7 environ 300 ms après l'exécution de la tâche motrice. Chez l'humain, il existe une cohérence remarquable entre des oscillations enregistrées en EEG au-dessus des régions visuelles et motrices, lors de l'exécution de tâches

visuomotrices; ceci est en contraste avec les résultats concernant des tâches qui ne nécessitent pas l'intégration de l'information visuelle pour bouger (Classen et al., 1998). Il est possible que dans de telles tâches, les systèmes sensoriels et moteurs pourraient partager certains mécanismes de mise en commun de l'information pour accomplir des calculs de même type (König et Engel, 1995). Sur le plan fonctionnel, MacKay (1997) considère que ceci pourrait servir à l'intégration d'information motrice, à l'instar de Singer et al. (1997). En fait, il croit que dans le cas de structures motrices, il s'agit plutôt d'un mécanisme de sampling sensorimoteur. Cette fonction pourrait aisément s'harmoniser à celle d'attention "motrice".

#### *4. Mécanismes des oscillations dans le cortex cérébral*

##### *4.1. Signal des PCL et de l'EEG*

Les oscillations de PCL seraient en fait dues aux oscillations des potentiels intracellulaires des neurones environnant la microélectrode d'enregistrement. Cette activité est à son tour due aux potentiels synaptiques (Bullock, 1997), qui ne franchissent pas nécessairement le seuil de génération de potentiel d'action, bien que ce dernier puisse contribuer aux variations dans les PCL. D'une façon complémentaire, les oscillations dans les PCL semblent d'ailleurs influencer les potentiels intracellulaires des neurones et les cellules connectées par la suite (Jagadeesh et al., 1992). Comme les enregistrements en EEG sont interprétés par les contributions de potentiels synaptiques des dendrites apicales des cellules corticales, les PCL sont interprétés comme étant de l'activité synaptique influençant les neurones

aux abords de la microélectrode (Shepherd, 1994). Il est difficile de se prononcer à ce moment sur la contribution de la glie aux PCL, mais les membranes gliales montrent certaines variations de potentiel (Bullock, 1997). Cependant, les neurones seraient certainement responsables des signaux à changement rapides. Les changements des propriétés rythmiques perçus dans l'EEG semblent d'ailleurs influencer la synchronisation de la décharge des neurones corticaux (Herculano-Houzel et al., 1999). Ceci se fait par la manipulation des potentiels synaptiques par les processus oscillatoires, qui font varier l'excitabilité, et alors la probabilité de décharge, selon un patron rythmique (Volgushev et al., 1998). Ce mécanisme semble assez général, car c'est aussi le cas pour les neurones de l'olive inférieure (Lampl et Yarom, 1993). Des variantes sont cependant probablement spécifiques aux différentes structures, le système olfactif présentant des particularités de décharge vis-à-vis l'EEG (Eeckman et Freeman, 1990). Dans le cortex visuel, la synchronisation est assurée par un processus plus global que les connexions entre deux neurones rapprochés, comme un processus oscillatoire, mais quand même spécifique à la stimulation (Lampl et al., 1999).

#### *4.2. Mécanismes oscillatoires*

Plus spécifiquement, les oscillations corticales enregistrées en EEG ou ECoG seraient en fait fortement influencées par les connexions thalamocorticales. En effet, bien que les réseaux corticaux de neurones en culture peuvent générer des oscillations (Plenz et Kitai, 1996), les connexions provenant des noyaux thalamiques seraient à même d'influencer la rythmicité des circuits corticaux. Mais si des oscillations

peuvent être générées au niveau du cortex, comment sont produites ces oscillations locales? Certaines cellules corticales pourraient jouer le rôle d'oscillateur par leur propriétés intrinsèques (Llinás, 1988) et alors entraîner les neurones environnants. Aussi certains circuits oscillants en feedback peuvent être responsables de ces rythmes (Lopes da Silva, 1991); mais les connexions thalamocorticales semblent être particulièrement importantes pour entraîner la rythmicité (Steriade et al., 1990; 1993; Lopes da Silva, 1991). Dans les périodes de sommeil, un mécanisme en feedback entre les neurones thalamocorticaux, le cortex, et le noyau réticulaire thalamique semble synchroniser l'EEG (Steriade et al., 1990; 1993). Cependant les mécanismes d'oscillation au cortex lors de périodes d'éveil sont encore débattus (Steriade et al., 1990). Afin de générer des oscillations à 40 Hz au niveau du cortex, quatre mécanismes ont été proposés par Jefferys et al. (1996): (1) une inhibition récurrente par un réseau inhibiteur sur un réseau excitateur; (2) une excitation mutuelle entre deux réseaux excitateurs, mais avec un délai provoquant l'oscillation; (3) un oscillateur intrinsèque entraînant le réseau; et (4) une inhibition mutuelle par des réseaux inhibiteurs qui sont excités par une source extérieure, et qui influencent un réseau excitateur. Ces quatre mécanismes pourraient exister dans une structure comme le cortex cérébral (Ritz et Sejnowski, 1997). Par exemple, des cellules oscillantes ("chattering cells") ont été identifiées dans le cortex visuel et pourraient contribuer aux oscillations (Gray et McCormick, 1996). Aussi, les différentes couches du cortex contiennent des cellules excitatrices et inhibitrices formant un circuit hautement sensible aux inputs excitateurs (Douglas et al., 1989), mais qui pourraient

aussi former un circuit récurrent oscillant orienté selon le sens des colonnes corticales. Ritz et Sejnowski (1997) considèrent que ces mécanismes pourraient donc coexister, mais un rôle important serait joué par les cellules inhibitrices pour assurer la rythmicité. Ceci est corroboré par le rôle des interneurons dans l'hippocampe pour assurer la cohérence des oscillations gamma hippocampiques (Buzsáki et Chrobak, 1995; Whittington et al., 1995).

Au niveau cellulaire, la rythmicité de l'activité cellulaire est ancrée dans la biophysique des neurones (Churchland et Sejnowski, 1992). Les oscillations pourraient être générées par une variété de conductances, mais l'effet facilitateur des ions  $\text{Ca}^{+2}$  doit être considéré: soit directement par des conductances  $\text{Ca}^{+2}$ , ou indirectement par des conductances  $\text{K}^{+(\text{Ca}^{+2})}$ ; l'influence des ions  $\text{Ca}^{+2}$  impliquerait possiblement les récepteurs NMDA (Llinás, 1988; Volgushev et al., 1998). Un exemple précis de l'influence des conductances calciques sur les oscillations est le cas des neurones thalamocorticaux (Pedroarena et Llinás, 1997), l'influence de ces conductances se faisant principalement au niveau des dendrites. D'autres conductances pourraient possiblement aussi contribuer aux propriétés oscillatoires de membrane dans le cortex. Par exemple, certains facteurs limitant les décharges répétitives dans les neurones sont l'inactivation des courants  $\text{Na}^{+}$  et l'activation des conductances voltage-dépendantes  $\text{K}^{+}$ ; les variations oscillatoires du potentiel de membrane antagonisent les deux processus, favorisant les décharges répétitives (Volgushev et al., 1998).

### 5. Mécanismes postulés des oscillations dans le cervelet

Les oscillations dans les PCL du cervelet pourraient être produites par la circuitrie intrinsèque de la CCG, ou alternativement par des structures afférentes, alors que les oscillations seraient enregistrées dans la CCG. La CCG est constituée des cellules granulaires, des cellules de Golgi, et des terminaisons des fibres afférentes moussues (Bell et Dow, 1967; Llinás, 1981a). Leurs connexions font qu'un circuit interactif autant en feedforward et en feedback existe entre les cellules granulaires et les cellules de Golgi (Bell et Dow, 1967; Eccles et al., 1967; Llinás et Hillman, 1969; Llinás, 1981a). Ce circuit basé sur des cellules excitatrices (granulaires) et inhibitrices (Golgi) pourrait produire des oscillations dans les PCL qui seraient enregistrées par la microélectrode. Il est d'ailleurs connu que l'effet inhibiteur des cellules de Golgi permet de contrôler l'excitabilité des cellules granulaires (Eccles et al., 1966b). Ce type de circuit entre des cellules excitatrices et inhibitrices est semblable à celui décrit plus haut dans le cas des structures du cortex cérébral (Jefferys et al., 1996). Des résultats sur des simulations basées sur les propriétés biologiques du cortex cérébelleux semblent indiquer qu'un tel circuit granulaire-Golgi serait capable de produire des oscillations (Maex et De Schutter, 1998). De plus, les propriétés physiologiques des cellules de Golgi sembleraient compatibles avec la genèse d'un circuit rythmique au sein de la CCG (Dieudonné, 1998). Selon un tel circuit, la fréquence des oscillations dépendrait de la quantité d'excitation reçue par les fibres moussues parvenant à l'oscillateur (Maex et De Schutter, 1998): ceci demeure non-testé *in vivo*. D'autres composantes neuronales pourraient venir influencer un tel oscillateur: l'input des fibres parallèles, celui-ci

étant capable d'exciter les cellules de Golgi (Eccles et al., 1966a). Dieudonné (1998) a aussi montré que cette synapse peut moduler l'activité des cellules de Golgi, soit en modifiant le seuil à franchir pour modifier l'activation par les fibres moussues, ou par la modification du circuit cellule granulaire-Golgi. D'autres éléments neuronaux qui font partie de la CCG et qui pourraient contribuer à la rythmicité: la cellule de Lugaro (Palay et Chan-Palay, 1974; Lainé et Axelrad, 1996), qui est elle aussi inhibitrice et qui pourrait inhiber en feedback la cellule granulaire; et aussi la cellule "unipolaire en brosse" ("unipolar brush cell" - Mugnaini et Floris, 1994), dont l'axone demeure confiné à la CCG, comme les oscillations (Pellerin et Lamarre, 1997). Les propriétés physiologiques de la cellule unipolaire en brosse en rapport avec l'excitabilité du cortex demeurent encore à déterminer, bien qu'elles pourraient participer au circuit oscillant. La Fig. 1.1 illustre certaines interactions neuronales dans la CCG qui pourraient générer des oscillations.

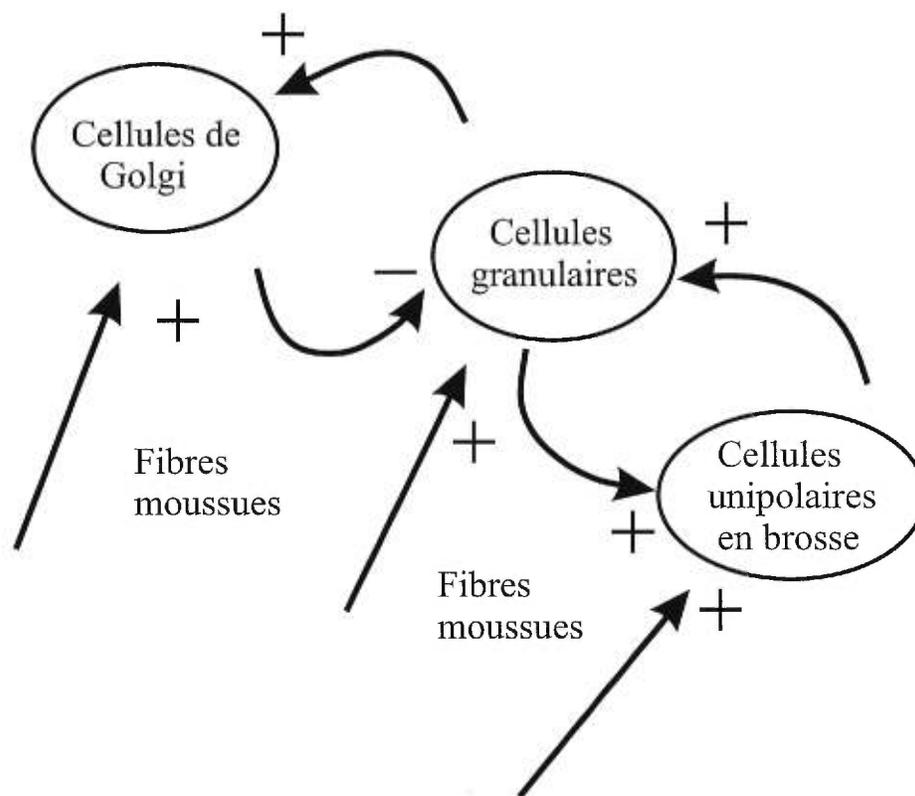


Fig. 1.1 Circuits au sein de la CCG qui pourraient générer des oscillations.

Pour l'instant, donc, l'implémentation d'un rythme au sein de la CCG est plus facilement explicable par un circuit oscillant entre les cellules granulaires et de Golgi. Certaines propriétés d'un circuit cellule granulaire-cellule de Golgi pouvant favoriser la genèse d'oscillations sont l'organisation glomérulaire de la CCG, les propriétés de décharge des cellules de Golgi, et une possible stabilisation oscillatoire par les propriétés du réseau. En effet, la CCG possède des îlots dépourvus de corps cellulaires de cellules granulaires, qui sont en fait composés d'extensions neuronales entourées par une enveloppe gliale, et formant un glomérule. Ce glomérule est formé de dendrites de cellules granulaires, l'axone de cellules de Golgi, et les rosettes des fibres afférentes moussues (Bell et Dow, 1967). La grande proximité entre ces éléments excitateurs et inhibiteurs pourrait en faire un joueur-clé dans une structure capable de générer une rythmicité, et pourrait expliquer pourquoi les oscillations ne sont pas présentes dans toute l'étendue de la CCG, même dans l'ordre du 0,5 mm. Il est aussi possible que les propriétés de décharge de la cellule de Golgi supporte la formation d'un oscillateur. Premièrement, les interneurons du cortex cérébelleux, incluant les cellules de Golgi, déchargent spontanément à des fréquences de 7 à 30 Hz (Eccles et al., 1966a), ce qui est une fréquence comparable à la fréquence des oscillations de PCL enregistrées. Deuxièmement, il est aussi connu que la stimulation des fibres afférentes moussues provoque de multiples décharges dans les cellules de Golgi (Eccles et al., 1966a). Troisièmement, cet effet sur les Golgi pourrait être maintenu par les propriétés temporelles du circuit. Par exemple, suivant la stimulation des fibres parallèles, l'inhibition Golgi empêche la décharge des cellules granulaires

pendant au moins 44 ms (Eccles et al., 1966b). Aussi, une stimulation servant à établir un conditionnement peut amener une hausse de l'excitabilité de la cellule de Golgi: un délai de 50 ms entre deux stimuli est la limite supérieure d'une telle facilitation, des délais inférieurs apportant une facilitation, et supérieurs apportant une dépression (Eccles et al., 1966a). Ceci veut dire qu'une stimulation des afférences à la cellule de Golgi à 20 Hz ou plus amènerait une facilitation dans l'interneurone, indiquant qu'une telle décharge pourrait apporter une excitation récurrente du groupe de cellules granulaires et entraîner le circuit rythmique. La fréquence de 20 Hz des oscillations pourrait être le compromis entre la fréquence assurant la meilleure étendue spatiale des rythmes et celle assurant la meilleure stabilité d'oscillations dans le circuit.

Les cellules granulaires et de Golgi montrent aussi des propriétés de membrane qui pourraient favoriser un rôle dans la genèse des oscillations dans la CCG. Tel que discuté plus haut, dans les régions thalamiques et cérébrales, les mécanismes pour la production d'oscillations ont été centrés principalement sur des oscillateurs cellulaires utilisant des conductances  $Ca^{+2}$ , et/ou des interactions excitatrices-inhibitrices entre des conductances  $Na^{+}$  and  $K^{+}$  pour des dépolarisations et hyperpolarisations successives au sein de plusieurs cellules. Pour des cellules granulaires en culture, le récepteur NMDA permet l'entrée de  $Ca^{+2}$  et alors des oscillations intracellulaires (Nuñez et al., 1996). Ces oscillations provoquées par le  $Ca^{+2}$  ont une fréquence principale de 0,16 Hz, qui peut monter jusqu'à 6 Hz, et qui nécessitent des connexions granulaires-granulaires. Ce type de connexion rend un tel

mécanisme improbable pour la formation d'un oscillateur *in vivo*. Mais d'autres propriétés des cellules granulaires pourraient les rendre sensibles à l'effet des cellules de Golgi et comme faisant partie d'un circuit oscillant. *In vitro*, une stimulation des fibres moussues par un court choc qui dure 0,1-0,3 ms produit, entre autres changements, un changement du potentiel de la cellule granulaire, nommé "onde lente négative" (SN). Cette onde a un peak de latence à 25-35 ms, avec une durée jusqu'à 200 ms, et est due à une composante non-NMDA et aussi à une composante NMDA plus tardive (Garthwaite et Brodbelt, 1989). Cette dépolarisation pourrait représenter une excitation afférente typique, qui dure assez longtemps pour offrir une intégration d'inputs excitateurs. Cette durée d'excitation pourrait alors permettre une entrée en action des cellules de Golgi, leur effet inhibiteur sculptant l'excitation afférente et initiant un cycle d'oscillations. Il est aussi d'intérêt que les noyaux dans la formation réticulée ont été suggérés comme source des fibres moussues associées à l'onde SN (Garthwaite et Brodbelt, 1989). Un équilibre entre les courants  $\text{Na}^+$  et les courants  $\text{K}^+$  semblent ici aussi contrôler la rythmicité de la décharge, les courants  $\text{Na}^+$  générant une rythmicité si les courants repolarisants sont diminués, avec l'aide d'un effet stabilisateur des rythmes par les courants  $\text{Ca}^{+2}$  (D'angelo et al., 1998). Les cellules de Golgi ont elles aussi des propriétés leur permettant de participer à un circuit oscillant: le courant interne  $I_h$  qui pourrait assurer une certaine rythmicité (Hammond et Tritsch, 1990). En effet, ce courant a été identifié dans les cellules de Golgi et activé par des hyperpolarisations, produisant par la suite une dépolarisation subséquente, qui dure des dizaines de millisecondes (Dieudonné, 1998). Prises ensembles, ces propriétés

retrouvées dans les cellules granulaires et de Golgi pourraient former le substrat de la genèse des oscillations dans les PCL au sein de la CCG du cortex cérébelleux.

Les oscillations dans la CCG influencent très probablement le traitement d'informations provenant des fibres moussues. Une étude de modélisation de Gabbiani et al. (1994) révèle que pour un tel traitement, l'activation des courants NMDA est plus cruciale au sein des cellules granulaires si l'action des fibres moussues n'est pas bien synchronisée, ce qui expose le rôle des courants NMDA dans l'évaluation de la coopérativité, dans l'intégration et dans la sommation des inputs temporellement distincts (Nelson et Sur, 1992). De plus, Gabbiani et al. (1994) ont montré que des valeurs plus grandes d'inhibition Golgi se traduisent par une fréquence de décharge plus basse des cellules granulaires. Cette étude de modélisation décrit aussi comment les interactions de la CCG modulent l'effet des afférences des fibres moussues dans le cortex cérébelleux: la sommation temporelle des inputs moussus est influencée par les courants NMDA et l'inhibition Golgi. En effet, "l'inhibition des cellules de Golgi définit une fenêtre de fréquences au travers de laquelle le signal provenant du système fibre moussue-fibre parallèle dépend de la phase relative entre les inputs des fibres moussues" (Gabbiani et al., 1994). Ceci signifie que des valeurs plus élevées d'inhibition Golgi poussent cette fenêtre vers des fréquences plus élevées d'input. Une valeur optimale d'inhibition Golgi pourrait être maintenue pour faciliter ou moduler l'input afférent par l'état des oscillateurs dans la CCG, un peu comme dans le cas des interactions thalamocorticales (McCormick et Bal, 1994).

Les oscillations enregistrées dans la CCG pourraient aussi provenir de circuits situés à l'extérieur de la CCG, et la rythmicité proviendrait des afférences moussues elles-mêmes. Les afférences allant à la CCG et leur provenance sont décrites dans la prochaine section. Ces sites pourraient en effet influencer les processus oscillatoires, soit en excitant le circuit oscillant de façon à amorcer des séquences rythmiques au sein de la CCG, ou bien alternativement en imposant directement un rythme, si l'input à la CCG était lui-même oscillant.

## *6. Organisation et connectivité du cervelet affectant la genèse des rythmes*

En effet, les circuits de la CCG ne sont pas fonctionnellement isolés du reste de la circuitrie cérébelleuse, tout comme du cerveau ou bien de la moelle. Des connexions provenant du cortex cérébral pourraient influencer les circuits produisant les oscillations de PCL du cervelet. Aussi, l'organisation modulaire du cortex cérébelleux pourrait limiter l'effet des rythmes et influencer leur apport fonctionnel.

### *6.1. Liens cérébro-cérébelleux*

Le cortex cérébral est en étroite relation avec plusieurs parties du cervelet afin de réaliser les tâches motrices (Allen et Tsukahara, 1974) et même les tâches mentales (Schmahmann, 1997). Leur interaction est même visible dans les mesures de métabolisme cérébral lors de performance de tâches motrices et mentales (Barker et al., 1991). D'une manière générale, les liens cérébro-cérébelleux passent par des noyaux pontiques ou réticulaires pour les afférences terminant sous forme de fibres

moussues dans le cortex cérébelleux, alors que le cortex influence aussi l'olive inférieure (directement ou via le noyau rouge), qui projette les fibres grimpanes au cortex cérébelleux (Allen et Tsukahara, 1974). Comme les fibres moussues sont celles qui se terminent dans la CCG, il convient d'établir plus précisément leur provenance. Une partie des fibres moussues provient des voies spinocérébelleuses, une autre provient des noyaux monoaminergiques, alors qu'une autre partie provient des relais reliant le cortex cérébral au cervelet (Bloedel et Courville, 1981). La voie cérébro-ponto-cérébelleuse est considérée comme étant extrêmement rapide, pouvant conduire des influx jusqu'à 45 m/s (Allen et Tsukahara, 1974). Le tableau 1.1 détaille plus précisément les liens cérébro-cérébelleux composés des afférences moussues.

Source	Relais	Cible
cortex sensorimoteur et associatif, cortex visuel	noyaux pontiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• noyau réticulaire tegmenti pontis</li> <li>• substance grise pontique</li> </ul>	forte projection: vermis, pars intermedia et hémisphère latéral
cortex sensorimoteur (surtout moteur)	noyau réticulaire latéral (LRN)	bonne projection: vermis et pars intermedia
cortex sensorimoteur	noyau réticulaire paramédian	faible projection: vermis du lobe antérieur, lobules VIII et IX
cortex sensorimoteur	noyau périhypoglosse	faible projection: vermis du lobe antérieur, lobules VIII et IX
cortex sensorimoteur	noyau cunéiforme externe	faible projection

Tableau 1.1. Sommaire des connexions cérébro-cérébelleuses. Sources: Allen et Tsukahara, 1974; Wiesendanger, 1983; King et al., 1998.

Le cortex cérébral controlatéral et l'hémicervelet ipsilatéral sont en général impliqués dans les mouvements d'un même membre (Ghez, 1991). Ainsi, la majorité des afférences au cervelet décussent dans le pons suite à l'arrêt au noyau pontique (Allen et Tsukahara, 1974; King et al., 1998). Comme indiqué succinctement sur le tableau, la proportion en importance n'est pas équivalente pour toutes ces voies. En considérant plus particulièrement les afférences moussues parvenant au lobule paramédian du cervelet, on peut constater que les voies les plus probables d'influence du cortex passent par les noyaux pontiques et par le LRN (Allen et Tsukahara, 1974; Bloedel et Courville, 1981; Wiesendanger, 1983).

### *6.2. Voie cérébro-ponto-cérébelleuse*

Anatomiquement, la voie la plus importante est celle passant par les noyaux pontiques, 95% des cellules marquées par injection rétrograde à partir du lobule paramédian provenant de la substance grise pontique controlatérale, alors que, grosso modo, les autres 5% proviennent du LRN ipsilatéral (King et al., 1998). En comparant le pattern des connexions corticopontiques avec celui des voies pontocérébelleuses, on peut déterminer quelle partie du cortex cérébral atteint plus précisément certaines régions du cervelet. Donc, généralement, chez le chat et le singe, la région sensorimotrice semble plus fortement reliée au lobe antérieur, alors que le cortex pariétal postérieur semble plus projeter aux lobules Crus I et II, et le paraflocculus dorsal; le cortex visuel semble plus fortement connecté avec le paraflocculus dorsal (Brodal et Bjallie, 1997). Ceci semble aussi généralement vrai en

considérant des évidences physiologiques, en stimulant la région pariétale postérieure chez le chat, car les meilleures réponses de courte latence sont enregistrées dans les Crus I et II, et dans le lobule paramédian (Sasaki et al., 1975). En contrepartie, stimuler le cortex moteur donne plutôt des réponses dans le lobe antérieur du cervelet. Chez le singe, ces résultats demeurent en grande partie vrais, bien qu'il y ait plus de recoupement dans l'étendue cérébelleuse atteinte par les stimulations (Sasaki, 1979). D'ailleurs, de grandes divergence et convergence guident les voies pontocérébelleuses, et une partie du cervelet reçoit en général des inputs de plusieurs noyaux pontiques (Bloedel et Courville, 1981; Brodal et Bjallie, 1997).

La voie cérébro-ponto-cérébelleuse vers le cervelet peut provenir de plusieurs parties du cortex cérébral, dont le cortex moteur, prémoteur, somatosensoriel primaire et l'aire 5 (Brodal, 1978; 1982). Le cortex moteur est un contributeur majeur vers le cervelet (Brodal, 1978), ce qui concorde bien avec le rôle du cervelet dans le contrôle des mouvements (Brooks, 1984). Les projections provenant du cortex moteur, du cortex somatosensoriel primaire et de l'aire 5 seraient organisées somatotopiquement (Brodal, 1978). Pour le cas du lobe postérieur du cervelet, les aires pariétales sont bien représentées, incluant les aires somatosensorielles et les aires plus postérieures (Sasaki et al., 1975): l'injection de marqueur rétrograde dans le lobule paramédian du chat rend visible des noyaux pontiques qui correspondent aux sites de terminaison des aires somatosensorielles (Hoddevik, 1975; Enger et Brodal, 1985) et aussi de l'aire 5 (Enger et Brodal, 1985). Chez le singe, ces résultats sont confirmés, et une projection substantielle provient des aires 3a, 1 et 2 (Vassbø et al., 1999). Shambes et al. (1978)

ont démontré une représentation en mosaïque dans le cortex cérébelleux (Crus) du rat: Bower et al. (1981) ont à leur tour montré que la voie cérébro-cérébelleuse provenant de SI chez le rat est aussi organisée sous forme de mosaïque. Cette voie pourrait donc avoir les mêmes propriétés organisationnelles que la représentation du cervelet. D'ailleurs, les afférences provenant initialement de SI allant jusqu'au cortex cérébelleux (Crus) peuvent contribuer aux réponses enregistrées dans la CCG chez le rat en réponse à une stimulation tactile (Morissette et Bower, 1996). Cette information traitée par le cervelet pourrait contribuer à la production de mouvements, comme information sensorielle complémentaire (Vassbø et al., 1999), ou bien, à l'inverse, en guidant les actions motrices à la prise de meilleures informations sensorielles (Bower et Kassel, 1990; Bower, 1997).

### 6.3. *Voie noyau réticulaire latéral-cervelet*

En s'attardant spécifiquement au lobule paramédian du cervelet, une autre voie importante est la voie provenant du LRN, majoritairement du LRN ipsilatéral (Clendenin et al., 1974). Les particularités de la connexion LRN-cervelet sont qu'elle est affectée directement par le cortex ou indirectement par le noyau rouge (Allen et Tsukahara, 1974); qu'elle offre une grande partie de sa projection au cervelet au lobule paramédian (Clendenin et al., 1974; Brodal, 1981); et qu'elle est en plus fortement affectée par les voies spinales (Clendenin et al., 1974; Bloedel et Courville, 1981). Il est possible que les fibres moussues provenant du pons et du LRN

interagissent sur les mêmes cellules de la partie intermédiaire du cervelet (Allen et Tsukahara, 1974).

#### 6.4. *Voies cérébello-thalamo-corticales*

Les liens entre le cervelet et le cortex sont étudiés avec intérêt, et une influence cérébelleuse sur les activités corticales est depuis longtemps reconnue (Walker, 1938). Une stimulation du cortex cérébelleux peut aussi induire des réponses électriques dans le cortex cérébral controlatéral, mais aussi de façon moindre dans le cortex ipsilatéral. Chez le chat, une stimulation du lobule paramédian réussit à activer le cortex moteur, ainsi que les cortex somatosensoriels primaire et secondaire (Henneman et al., 1951). Le noyau de relais de la voie cérébello-thalamo-corticale partant des noyaux du cervelet est principalement le noyau *ventralis lateralis* (VL) du thalamus (Brodal, 1981; Martin, 1989). En effet, des études de stimulation du brachium conjunctivum (la branche de sortie efférente du cervelet) produit un effet sur le cortex moteur, comme par exemple sur les neurones de la voie pyramidale, via la voie passant par le noyau VL (Casey et Towe, 1961; Yoshida et al., 1966). D'autres structures comme le noyau caudé, la formation réticulée et les noyaux intrathalamiques peuvent cependant influencer la transmission cérébello-thalamo-corticale dans le noyau VL (Frigyesi et Purpura, 1964). Le noyau VL ne semble pas donner de décharge rythmique lors d'épisodes d'éveil ou de préparation au mouvement (Lamarre et Joffroy, 1971), mais une tendance à décharger en bouffée lors de périodes d'inattention.

Des études plus récentes ont tenté de caractériser la voie efférente sortant du cervelet. L'injection de virus effectuant le trajet rétrograde et transneuronal dans le cortex moteur a permis d'établir une connexion somatotopique entre celui-ci et le noyau dentelé, atteignant 30 % du volume du dentelé (Hoover et Strick, 1999). Ces connexions passaient par l'intermédiaire des noyaux thalamiques VL et ventralis posterior lateralis (VPL). Ceci est une évidence solide de l'importance des connexions cérébello-thalamo-corticales, mais aussi de l'apport substantiel du cervelet à d'autres aires du cortex cérébral. D'ailleurs, Middleton et Strick (1994), utilisant la même méthode de marquage, rapportent des connexions entre le noyau dentelé et une aire du cortex préfrontal, l'aire 46. Cette étude a d'ailleurs servi de support anatomique à plusieurs expériences sur le rôle fonctionnel du cervelet dans la cognition (Schmahmann, 1997). Néanmoins, les connexions entre les noyaux thalamiques recevant les inputs cérébelleux et le cortex moteur semblent indiquer une organisation capable d'une sélection dynamique des représentations dans le cortex moteur et donc un rôle utile dans l'exécution motrice (Shinoda et al., 1993). D'ailleurs, les connexions cérébello-thalamo-corticales passant par le noyau VL et provenant du noyau dentelé pourraient être particulièrement importantes pour les mouvements fins des doigts (Bastian et Thach, 1995). Un résumé des connexions liant le cortex cérébral au cervelet est illustré à la Fig. 1.2.

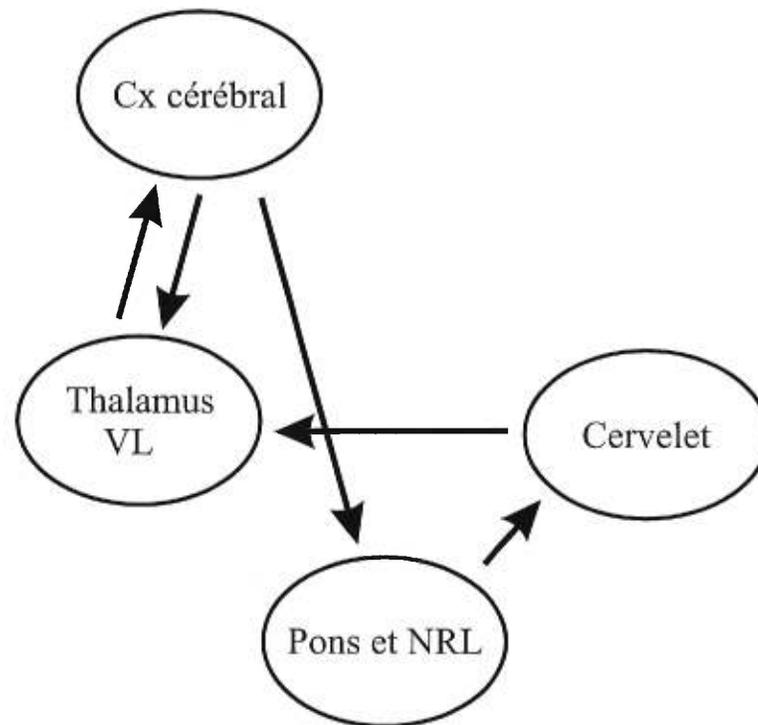


Fig. 1.2 Résumé des connexions liant le cortex cérébral au cervelet.

### *6.5. Organisation parasagittale du cervelet*

L'organisation cérébelleuse semble suggérer une séparation en modules parasagittaux et rostro-caudaux. Cette organisation rostro-caudale, déjà suggérée par la séparation du cortex cérébelleux en nombreux lobules, semble aussi être une séparation modulaire vérifiable histochimiquement et sur la base de l'expression des protéines (Herrup et Kuemerle, 1997). L'organisation modulaire rostro-caudale est aussi suggérée par la représentation générale somatosensorielle du corps dans le lobe antérieur et son homologue dans le lobe postérieur (Ghez, 1991; Leonard, 1998). Ces deux représentations globales du corps semblent être indépendantes et former des subdivisions distinctes.

L'organisation parasagittale du cervelet a elle aussi été suggérée par des études anatomiques et physiologiques, et aussi la physiopathologie du cervelet. La base initiale est une organisation générale des noyaux et du cortex cérébelleux en zones vermale, intermédiaire, et latérale (Ghez, 1991; Leonard, 1998). Chez le singe, ces zones sont associées respectivement aux noyaux fastigial, interposé et dentelé. Mais une organisation parasagittale plus précise est aussi suggérée par l'identification de bandes dans l'expression de certaines protéines du cortex cérébelleux (Hawkes, 1997; Herrup et Kuemerle, 1997; Voogd et Glickstein, 1998). Ces bandes, qui sont remarquables lorsque de l'acétylcholinestérase (Voogd et Glickstein, 1998), ou de la zébrine (Hawkes, 1997) sont utilisées comme marqueurs (entre autres), sont présentes dans les cortex vermal, intermédiaire et latéral (bien qu'en allant en latéral, les bandes dévient des orientations réellement parallèles visibles en plus médian). Les bandes

parasagittales à zébrine, par exemple, ont une largeur de 0,2 mm dans le vermis et la partie intermédiaire du cervelet du rat, pour atteindre 1 mm dans la partie latérale (Hawkes, 1997), et leur expression couvre aussi la CCG (Ozol et Hawkes, 1997). Dans leur structure fine, ces bandes ont même aussi des "plis" dans la CCG, suggérant une modularité encore plus fine (Hawkes, 1997). Les modules parasagittaux sont formés durant le développement du cervelet et semblent indiquer une correspondance avec le patron des afférences, dont les afférences moussues (Herrup et Kuemerle, 1997; Oberdick et al., 1998). D'ailleurs, dans le lobule paramédian, le patron des afférences diffère selon le niveau latéral observé (King et al., 1998). L'organisation parasagittale dans le cervelet serait donc modulée par les interactions cellulaires corticales durant le développement.

L'orientation des connexions des fibres moussues ainsi que l'orientation des interneurons inhibiteurs cérébelleux semble refléter une organisation parasagittale. En effet, les fibres moussues arrivant au cortex cérébelleux montrent un patron parasagittal des terminaisons dans la CCG (Scheibel, 1977; Krieger et al., 1985; Heckroth et Eisenman, 1988), qui correspondent bien avec les bandes marquées dans le cortex cérébelleux. Lors du développement du cervelet, les fibres moussues auraient un rôle important à jouer dans l'organisation en bande des cellules de Purkinje, par l'affinité de connexion moussue-Purkinje (Oberdick et al., 1998). L'orientation des éléments neuronaux des cellules de Golgi sembleraient aussi correspondre à une organisation parasagittale, et ces dernières pourraient servir à limiter en latéral l'excitation du cortex cérébelleux (Bell et Dow, 1967). Un autre type

d'interneurones inhibiteur, la cellule de Lugaro, est aussi orienté selon un plan parasagittal et pourrait contribuer à ce rôle (Palay et Chan-Palay, 1974; Lainé et Axelrad, 1996).

Une organisation parasagittale est aussi notable dans la physiologie du cortex cérébelleux. Le cervelet semble composé de zones parasagittales sur la base des patrons d'afférences des fibres grimpantes (Voogd, 1969; Voogd et Ruigrok, 1997) et des décharges de potentiels d'action complexes (Oscarsson, 1969). Ainsi, un exemple solide de l'organisation parasagittale consiste en la synchronisation de la décharge des potentiels d'action complexes dans les cellules de Purkinje selon un plan parasagittal (Sasaki et al., 1989; Lang et al., 1999). Cette synchronisation, quelquefois à la ms près, est remarquable lors d'enregistrements simultanés dans le cortex cérébelleux *in vitro* (Sasaki et al., 1989) et *in vivo* (Lang et al., 1999). Cette synchronisation parasagittale serait donc supportée par le patron des afférences olivo-cérébelleuses (Voogd et Ruigrok, 1997), mais aussi par une modulation dynamique de l'olive inférieure par les connexions nucléo-olivaires (Lang et al., 1996). La modulation dynamique de la synchronisation entre les potentiels d'action complexes a été associée à la performance de tâches motrices (Welsh et al., 1995). Cet input synchrone des potentiels d'action complexes pourrait modifier la décharge des potentiels d'action simples dans les cellules de Purkinje alignées parasagittalement (Lou et Bloedel, 1992), permettant aux neurones de l'olive inférieure de jouer le rôle de chef d'orchestre dans l'activité du cortex cérébelleux (McCormick, 1995). Une organisation parasagittale a aussi été remarquée dans les signaux correspondant au

métabolisme local dans le cervelet de sujets humains effectuant une tâche motrice (Ellerman et al., 1994), et aussi dans le signal de pH recueilli au niveau du cortex cérébelleux lors de la stimulation des vibrisses chez le rat (Chen et al., 1996). Cette activation dépendrait des composantes non-NMDA. Dans cette étude, le type cellulaire impliqué dans la réponse métabolique n'a pas été déterminé. Cependant, dans une autre expérience étudiant la décharge cellulaire *in vitro*, les cellules de Golgi ont été montrées comme pouvant posséder une organisation parasagittale de leur décharge, la synchronisation étant plus forte entre les paires de cellules enregistrées simultanément dans un arrangement parasagittal, en comparaison avec un arrangement transverse (Vos et al., 1999).

Le cervelet contient aussi comme une représentation du corps particulière, une somatotopie fractionnée (Shambes et al., 1978). Cette représentation implique plusieurs îlots corticaux dans la CCG représentant une zone restreinte du corps, comme une patte ou une partie de museau. Ce type d'organisation permet des interactions locales et plus éloignées dans le traitement d'information sur un champ récepteur (Nelson et Bower, 1990), et est donc approprié dans l'exercice de fournir un contexte à des informations plus locales (Bower, 1997). Certains proposent (Bower et Kassel, 1990; Chen et al., 1996) que l'organisation parasagittale pourrait remplir un rôle d'unification fonctionnelle des différents îlots représentant un champ récepteur. Une correspondance entre les zones d'excitation par la stimulation tactile enregistrées avec des microélectrodes et les patrons anatomiques révélés par le marquage à la zébrine a d'ailleurs émergé dans une récente étude (Hallem et al., 1999).

L'organisation anatomique modulaire aurait donc son pendant physiologique (Chen et al., 1996).

L'organisation parasagittale du cortex cérébelleux semble donc affecter toutes les couches du cortex (Hawkes, 1997). Mais qu'en est-il des parties efférentes du cervelet? Au départ, il semble que les afférences moussues affectent principalement les cellules de Purkinje situées juste au-dessus (Llinás, 1981a), dont un effet puissant serait médié par l'axone ascendant de la cellule granulaire (Bower, 1997; Gundappa-Sulur et al., 1999). Cette activité des cellules de Purkinje irait alors affecter les noyaux cérébelleux. En plus des rôles différents des noyaux cérébelleux (Brooks, 1984), l'organisation parasagittale du cervelet est aussi observable dans l'organisation médio-latérale des noyaux cérébelleux. Ainsi, une somatotopie médio-latérale est remarquable à l'intérieur des noyaux (Thach et al., 1992). Cette somatotopie est aussi remarquable dans les projections cérébello-thalamiques. Une relation avec les bandes corticales et la somatotopie nucléaire pourrait-elle être établie? Le substrat pourrait être que l'organisation des projections cortico-nucléaires cérébelleuses est clairement composée de bandes parasagittales (Voogd, 1992; Voogd et Glickstein, 1998), permettant de penser que les différents modules corticaux affectent des parties spécifiques des noyaux. Ito (1990) parle d'ailleurs de microcomplexes corticonucléaires, formant une unité fonctionnelle. L'organisation parasagittale afférente et efférente pourrait donc composer une hétérogénéité de fonction dans un cervelet dont la structure cellulaire est semblable sur toute sa surface, et ainsi former des modules de traitement parallèles (Bloedel, 1992).

En résumé, des études anatomiques et physiologiques indiquent une organisation modulaire du cervelet sous forme de bandes parasagittales. Cette organisation comprend toutes les couches du cortex cérébelleux, incluant la CCG, est conséquente avec l'organisation parasagittale des fibres grimpantes et moussues, et montre que le cortex cérébelleux exerce une influence sur les différents noyaux du cervelet encore sous une forme modulaire. Cette organisation pourrait donc indiquer une modularité dans les fonctions du cervelet.

#### *7. Fonctions du cervelet: avant et maintenant*

Le cervelet, longtemps considéré comme une structure uniquement motrice, a depuis longtemps été et est au milieu de nombreuses controverses quant à la nature de son implication dans les actes moteurs, mais surtout sur l'importance de son implication dans les comportements non-moteurs et cognitifs. La recherche d'une fonction unique du cervelet tient de l'homogénéité de sa structure (Bloedel, 1992) et du circuit cérébelleux de base (Bell et Dow, 1967; Llinás, 1981a). La réponse finale à cette question contiendra probablement une spécialisation de fonctions basées sur les patrons des connexions cérébro-cérébelleuses et les afférences périphériques, mais le débat fait rage. Sans faire une énumération exhaustive ou tenter de résoudre le débat, quelques-unes des fonctions cérébelleuses sont présentées dans cette section.

### *7.1. Rôles du cervelet dans le contrôle moteur*

Il ne fait aucun doute que le cervelet est important pour la réalisation des mouvements coordonnés (Glickstein, 1994). D'ailleurs, le cervelet est surtout considéré comme une structure servant de support à la réalisation des mouvements. Son rôle tient principalement comme un intégrateur d'information servant au contrôle du mouvement (Evarts, 1973). Il sert ainsi à préparer et permettre la programmation des mouvements (partie latérale du cervelet), d'assister dans la réalisation des gestes (cervelet intermédiaire), et de permettre le contrôle de l'équilibre (vermis) (Allen et Tsukahara, 1974; Brooks, 1984; Godaux et Chéron, 1989; Ghez, 1991; Leonard, 1998). Les patients souffrant de pathologie cérébelleuse sont affectés par des troubles de coordination et d'initiation des mouvements (Diener et al., 1993). Le rôle du cervelet dans la motricité en serait un de facilitateur et d'initiateur de programmes moteurs, par ses actions sur les régions corticales responsables du mouvement, approvisionnant les bons pools de neurones pour enclencher ou ajuster un geste approprié (Brooks, 1981, 1984; Paillard, 1982, 1994). Le cervelet serait d'ailleurs responsable de la variété des patrons d'activation retrouvés dans les structures impliquées dans le mouvement, par des boucles dynamiques qui se modifient afin d'optimiser la performance (Eccles, 1969). MacKay (1996) souligne d'ailleurs que le cervelet pourrait avoir un rôle sur les structures corticales par la synchronisation qu'il peut effectuer sur les autres structures.

Le cervelet aurait aussi un rôle d'intégrateur en assurant la coordination des mouvements, regroupant des mouvements simples pour en former des synergies

(Thach et al., 1992). C'est aussi l'opinion de Smith (1981, 1985, 1996), qui, faisant référence à Babinski (Smith, 1985, 1993), croit que l'action synergétique de plusieurs muscles dans la réalisation des mouvements est due à l'action coordinatrice du cervelet, principalement entre les muscles agonistes et antagonistes. Ce concept serait supporté par une relation anormale entre les EMG des muscles agonistes et antagonistes lors de la réalisation de mouvements chez des patients montrant une atteinte au cervelet (Hallett et al., 1975). Les patients ayant une atteinte cérébelleuse montrent aussi une dysmétrie à plusieurs articulations, résultant d'une mauvaise coordination agoniste-antagoniste (Hore et al., 1991). Le maintien de la posture suite à des perturbations est aussi affecté chez ces patients (Horak et Diener, 1994). Les neurones des noyaux dentelés et interposés déchargent aussi en phase avec la réalisation de mouvements nécessitant une co-contraction des muscles agonistes et antagonistes lors de la préhension (Wetts et al., 1985). Le refroidissement des noyaux cérébelleux provoque un tremblement, dû à un mauvais signal de l'antagoniste dans le contrôle des mouvements (Vilis et Hore, 1980). Le cervelet serait même activé dans l'apprentissage et l'exécution de séquences de mouvements (Jenkins et al., 1994).

Le cervelet serait aussi impliqué dans l'initiation des mouvements. En effet, une décérébellation apporte des retards dans l'initiation des mouvements, et aussi un retard dans l'activité du cortex moteur précédant le mouvement (Lamarre et Jaks, 1978). Le refroidissement du noyau interposé apporte aussi un tel retard dans l'initiation du mouvement et dans l'activité du cortex moteur (Meyer-Lohmann et al., 1977). Les neurones du noyau dentelé déchargent précédant ceux du cortex moteur, et

peuvent faire partie des mécanismes qui initient le mouvement (Lamarre et Chapman, 1986). De plus, les neurones du noyau dentelé peuvent même être reliés plus fortement au stimulus qu'à la réponse motrice, alors que les neurones de l'interposé sont clairement reliés au mouvement (Chapman et Lamarre, 1985; Chapman et al., 1986). Cette activité reliée au stimulus pourrait représenter une réponse acquise, et déclencher le mouvement associé à la réponse (Chapman et Lamarre, 1985).

Une variante existe dans le rôle du cervelet dans le mouvement, nommément qu'il serait plutôt responsable de la prise d'information sensorielle (Bower et Kassel, 1990; Bower, 1996; Gao et al., 1996; Bower, 1997; Hartmann et Bower, 1998).

Récemment, une étude semble contester cette théorie (Weeks et al., 1999).

Néanmoins, une telle fonction au cervelet lui permettrait de jouer un rôle superviseur dans la prise d'information, allant même jusqu'à l'optimiser en tenant compte des changements dans l'environnement (Paulin, 1993). Cette fonction s'apparente en quelque sorte à celle de structures semblables au cervelet chez les poissons électriques, qui utilisent les commandes efférentes pour moduler l'information provenant de l'environnement (Bell, 1981; Bell et al., 1997). Le cervelet est d'ailleurs capable de moduler l'input de plusieurs modalités sensorielles dans les mésencéphale et télencéphale du rat (Crispino et Bullock, 1984), lui donnant peut-être la capacité de gérer l'entrée d'information pour une action future.

Plutôt considéré comme une structure recevant surtout de l'information somatosensorielle reliée au mouvement, le cervelet ne fait pas que recevoir des afférences proprioceptives et tactiles, mais aussi visuelles, auditives, et olfactives.

Ceci ajoute de la complexité à la problématique des fonctions du cervelet. Ainsi, le vermis et le paraflocculus dorsal reçoivent des afférences visuelles (Snider et Stowell, 1944; Stein et Glickstein, 1992; Glickstein, 1997), bien que certaines réponses sont recueillies sur une grande surface du cortex (Fadiga et Pupilli, 1964). Les connexions entre le cortex visuel et les noyaux pontiques connectés au cervelet auraient donc probablement un rôle important à jouer dans le contrôle des mouvements (Glickstein et al., 1972; Stein et Glickstein, 1992). Les afférences auditives atteignent surtout le lobule simplex et le vermis, bien que certaines réponses auditives sont recueillies dans les folias adjacents (Snider et Stowell, 1944; Fadiga et Pupilli, 1964). La localisation de telles zones extéroceptives donne lieu à des théories spécifiques (e.g., une zone auditive dans le crus sous-tendrait un rôle pour cette région dans la vocalisation - Huang et al., 1991). Les réponses auditives sont plutôt relayées par les fibres moussues (Shofer et Nahvi, 1969). Mais l'audition et la vision sont aussi complémentées par l'olfaction dans le cortex cérébelleux: une activation olfactive a été remarquée dans l'hémisphère latéral postérieur chez l'humain respirant une odeur (Sobel et al., 1998). Mais, bien sûr, concurremment, le lobe antérieur, le lobule paramédian et le crus sont considérés comme principalement des divisions tactiles et proprioceptives (Snider et Stowell, 1944).

La solution semble peut-être associée à une spécialisation des lobes cérébelleux sur la base du patron d'afférences qui lui parviennent. En général, l'ensemble du cervelet est considéré comme impliqué dans la motricité: pour le lobe antérieur du cervelet, ceci serait sa seule fonction, alors que pour le lobe postérieur

(dont les hémisphères cérébelleux) l'implication dans la motricité serait aussi complémentée par un rôle dans l'apprentissage tactile et dans la cognition (Roland, 1993). Ainsi, en simplifiant, les liens cérébro-cérébelleux provenant des régions motrices cérébrales touchent surtout le lobe antérieur, alors que les connexions provenant des régions sensorielles touchent surtout le lobe postérieur du cervelet (Sasaki et al., 1975; Sasaki, 1979). La nature de ces informations pourrait alors expliquer les opérations effectuées par le cervelet. Bien que la majorité des afférences somesthésiques parviennent au lobe antérieur du cervelet (Massion, 1993), les afférences somesthésiques parvenant au lobe postérieur ont un effet important (Shambes et al., 1978; Armstrong et Drew, 1980), ce qui, jumelé aux connexions provenant du cortex, supporte un traitement de l'information sensorielle en collaboration avec le cortex cérébral pour le lobe postérieur du cervelet (Bower et Kassel, 1990). La réponse des cellules de Purkinje du lobule paramédian lors de mouvements du bras chez le singe est étroitement corrélée avec la vitesse du mouvement, une information sensorielle importante (Marple-Horvat et Stein, 1987). En plus, certaines cellules de Purkinje du paraflocculus dorsal répondent aux stimuli visuels (Marple-Horvat et Stein, 1990). Cet apport sensoriel pourrait permettre l'ajustement des mouvements par l'action du cortex cérébelleux intermédiaire et la préparation des mouvements par le cortex cérébelleux latéral. L'information sensorielle recueillie par l'hémisphère postérieur du cervelet pourrait servir à l'implantation de commandes motrices par les connexions avec le cortex prérolandique et avec le noyau rouge (Houk et al., 1993; Houk et Wise, 1995), et

même participer à la formation d'un modèle interne de la production de mouvements particuliers (Wolpert et al., 1998). Quelques-unes des diverses fonctions motrices du cervelet sont résumées dans le tableau 1.2.

<u>Fonction</u>	<u>Sous-région du cervelet</u>	<u>Référence</u>
Planification motrice	Cortex cérébelleux latéral, noyau dentelé	e.g.: Ghez (1991), Leonard (1998)
Contrôle en ligne des mouvements	Cortex cérébelleux intermédiaire, noyau interposé	
Posture et équilibre	Vermis, noyau fastigial	
Contrôle des sensations	Théorie élaborée à partir des Crus	Bower et Kassel (1990), Bower (1997)
Gestion de la copie d'efférence	Indéterminé	Bell (1981), Bell et al. (1997)
Contrôle des synergies	Probablement en entier	Smith (1985, 1996)
Gestion des mouvements pluri-articulaires	En entier	Thach et al. (1992)
Initiation des mouvements	Cervelet intermédiaire et latéral	Lamarre et Chapman (1986)
Gestion des groupes neuronaux impliqués dans le mouvement	En entier	Eccles (1969); Brooks (1981, 1984)
Synchronisation des aires cérébrales	Probablement en entier	MacKay (1996, 1997)

Tableau 1.2. Quelques fonctions appropriées au cervelet dans le contrôle des mouvements

### *7.2. Rôles du cervelet dans la cognition*

Mais des théories récentes portent sur un rôle du cervelet dans d'autres fonctions que motrices. Bien sûr, dans l'ensemble de la littérature du dernier siècle, certains auteurs émettent l'hypothèse d'un rôle possible du cervelet dans la cognition

(discuté dans Macklis et Macklis, 1992; Schmahmann, 1991; Manni et Petrosini, 1997), et récemment des études cliniques (e.g., Botez et al., 1985) et même des modèles théoriques se sont orientés sur la question (e.g., Leiner et al., 1991). Ainsi, par exemple, il aurait un rôle à jouer dans la perception et la production d'intervalles temporels (Ivry et Keele, 1989; Jueptner et al., 1995), et aussi dans l'allocation d'attention (Courchesne et al., 1994). Chez des patients souffrant d'autisme, des données neuroanatomiques permettent de croire qu'une anomalie de structure cérébelleuse pourrait faire partie du syndrome (Ciaranello et Ciaranello, 1995; Bauman et al., 1997).

Une première lignée d'évidences neuroanatomiques laisse voir une connectivité du cervelet avec des parties du cerveau qui ne sont pas normalement impliquées dans le strict contrôle du mouvement. Middleton et Strick (1994) révèlent d'ailleurs qu'il existe une relation entre le cervelet et le cortex préfrontal, alors qu'auparavant, seuls les liens avec les structures motrices du cortex cérébral avaient été considérés. La découverte d'un tel lien anatomique laisse croire à des relations cérébro-cérébelleuses dans des tâches de contrôle de l'action qui débordent de la réalisation du mouvement. Les connexions partant du cortex cérébral associatif pour se rendre aux régions du pons ultérieurement connectées au cervelet ont aussi été mises en lumière, suggérant des interrelations lors de fonctions cognitives (Schmahmann, 1991). Plus spécifiquement, chez le singe rhésus, les connexions provenant du cortex préfrontal vers le pons semblent être importantes (Schmahmann et Pandya, 1997a,b). La phylogenèse semble aussi indiquer une croissance des

régions cérébelleuses connectées au cortex associatif au fur et à mesure que l'on s'approche du cerveau humain (Leiner et al., 1993).

Une deuxième lignée d'évidences tient de la physiopathologie du cervelet et de l'observation du comportement. Parmi ce type d'évidences, les cas de stimulation du noyau fastigial chez le chat qui amènent un comportement agressif, donc une forme de régulation émotionnelle (Reis et al., 1973). Chez certains patients ayant subi des lésions des noyaux ou du cortex cérébelleux, des comportements divers ont été observés. Chez certains patients ayant des lésions du cortex cérébelleux latéral, des erreurs de timing dans la production et la perception d'intervalles temporels ont été décelés (Ivry et al., 1988; Ivry et Keele, 1989). Cette fonction serait partagée avec le cortex préfrontal, qui verrait à la représentation temporelle pour la mémoire de travail (Mangels et al., 1998): le métabolisme de ces deux régions semble en effet relié (Junck et al., 1988). Ceci rappelle les déficits en timing vus après consommation chronique d'alcool chez le rat (Walker et Freund, 1973), l'alcool provoquant une ataxie et ayant des effets sur les fonctions du cervelet (Dar, 1995). Les fonctions de timing du cervelet pourraient être effectuées par l'activation sérielle des cellules de Purkinje, les fibres parallèles agissant comme lignes de délai (Braitenberg, 1967; Freeman, 1969). Un rôle du cervelet serait aussi approprié aux fonctions de déplacement de l'attention: provenant des évidences que le cervelet module l'entrée d'information de diverses modalités au cortex cérébral (Crispino et Bullock, 1984), il se pourrait que le cervelet module aussi l'attention portée à l'environnement. Dans une tâche de déplacement de l'attention, des déficits dans la capacité à déplacer le focus

attentionnel ainsi que des potentiels évoqués irréguliers apparaissent chez des patients ayant une atteinte cérébelleuse (Akshoomoff et Courchesne, 1992; Courchesne et al., 1994; Townsend et al., 1999), et de tels problèmes sont aussi retrouvés chez des autistes (Courchesne et al., 1994; Townsend et al., 1999). Le cervelet aurait alors un rôle de traitement de l'information pour la performance actuelle et anticipée des systèmes moteurs, de timing, et même attentionnels (Courchesne et al., 1995; Akshoomoff et al., 1997). Une tâche plus complexe à analyser, la reconstitution de la "Tour de Hanoi", faisant sûrement appel à la planification stratégique, est aussi affectée par des lésions au cervelet (Grafman et al., 1992; Daum et al., 1993).

Une troisième lignée d'évidences provient des études d'imagerie fonctionnelle du cerveau et du cervelet alors que les sujets effectuent des tâches cognitives. Ainsi, l'étude du timing chez des sujets normaux révèle une activation du cortex cérébelleux (Jueptner et al., 1995). La localisation de cette activation se situe au niveau de l'hémisphère latéral et du vermis. L'hypothèse du rôle du cervelet comme support d'acquisition d'information, dont un rôle attentionnel est aussi supporté par des études d'imagerie: en effet, Allen et al. (1997) ont vu une activation de l'hémisphère latéral du cervelet lors de la performance d'un changement de cible attentionnelle. De plus, dans une tâche de changement d'objet porté à l'attention, Huu Le et al. (1998) ont vu une activation du cervelet hémisphérique et aussi du cortex pariétal postérieur, qui pourraient partager la responsabilité de gestion de l'attention dans une telle tâche. D'autres tâches cognitives montrent aussi une activation du cervelet: dans la résolution d'un casse-tête, Kim et al. (1994) ont vu une activation du noyau dentelé;

dans la mémoire de travail reliée à la performance verbale, une activation du cortex cérébelleux HVIIB est reliée à la mémoire phonologique (Desmond et al., 1997); dans l'imagination de l'exécution d'un mouvement de tennis ("motor imagery"), le cervelet est activé (Decety et al., 1990), particulièrement la partie inférieure de l'hémisphère (Ryding et al., 1993).

Toutes ces différentes lignées d'évidences sont quelquefois difficiles à réconcilier, et quelques revues de littérature ont tenté de résumer le rôle du cervelet dans les tâches cognitives, allant de l'émotion au langage (Leiner et al., 1991; Schmahmann, 1991; Ivry et Baldo, 1992; Daum et Ackermann, 1995; Fiez, 1996). Devant toutes ces évidences fragmentaires, un livre récent fait d'ailleurs état des diverses théories qui sont couramment considérées pour les actions du cervelet dans les comportements non-moteurs (Schmahmann, 1997). Ce dernier fait contraste avec le cervelet-ordinateur servant à programmer ou assister des mouvements (Eccles et al., 1967). Sans être exhaustif (voir Schmahmann, 1997), le tableau 1.3 présente quelques-unes des fonctions cognitives ayant un rapport avec nos études, et auxquelles le cervelet pourrait contribuer.

<u>Fonction</u>	<u>Sous-région du cervelet</u>	<u>Type d'étude</u>	<u>Référence</u>
Timing	tout	Neuropsychologique	Ivry et al. (1988); Ivry et Keele (1989); Mangels et al. (1998)
	tout	neuroanatomique (horloge biologique)	Braitenberg (1967)
	néocerevet?	imagerie fonctionnelle	Jueptner et al. (1995)
Déplacement de l'attention et autisme	néocerevet	Neuropsychologique et EEG	Akshoomoff et Courchesne (1992), Courchesne et al. (1994), Courchesne et al. (1995), Akshoomoff et al. (1997), Townsend et al. (1999)
		imagerie fonctionnelle	Allen et al. (1997), Huu Le et al. (1998)
Planification cognitive	néocerevet?	Neuropsychologique	Grafman et al. (1992); Daum et al. (1993)
Mémoire	surtout néocerevet	neuropsychologique	Daum et al. (1993)
	lobe postérieur	imagerie fonctionnelle	Desmond et al. (1997)

Tableau 1.3. Quelques fonctions cognitives du cervelet

### *7.3. Cervelet et apprentissage*

En plus de ces considérations, le cervelet serait aussi impliqué dans l'apprentissage, moteur ou non (Lalonde et Botez, 1990; Doyon, 1997). Dans le cas de l'apprentissage moteur, il semble que l'apport du cervelet soit dans l'indexage des événements afin de permettre la formation de séquences temporelles (Salmon et Butters, 1995) et dans la correction d'erreurs sensorimotrices (Gabrieli, 1998). De bons exemples de contrôle de l'apprentissage par le cervelet concernent le

conditionnement classique du réflexe de la membrane nictitante chez le lapin (McCormick et Thompson, 1984a,b; Krupa et al., 1993; Thompson et Kim, 1996) et du réflexe vestibulo-oculaire (e.g., Lisberger, 1988). Dans ces études, il semble que le timing de la réponse motrice conditionnée serait codé par le cortex cérébelleux, alors que l'apprentissage de la réponse se distribue entre les noyaux et le cortex (Raymond et al., 1996). La plasticité synaptique à l'intérieur du cervelet serait une composante importante de sa capacité à permettre l'apprentissage (Llinás, 1981b). Des théories impliquent la décharge des fibres grimpantes afin de moduler la réceptivité de la cellule de Purkinje aux inputs provenant des fibres parallèles (e.g., Marr, 1969). Il est postulé qu'un des mécanismes d'apprentissage soit une dépression à long terme de la synapse fibre parallèle-cellule de Purkinje par les fibres grimpantes (Ito, 1989; Kim et Thompson, 1997). Une étude rapporte d'ailleurs de tels changements dans l'apprentissage d'une tâche motrice chez le singe, les potentiels d'action simples diminuant avec l'augmentation des potentiels d'action complexes dans les cellules de Purkinje (Gilbert et Thach, 1977). Il est cependant débattu si le cervelet est réellement un site de stockage des mémoires motrices ou plutôt un site participant à ce stockage (Glickstein et Yeo, 1990; Bloedel, 1993; Bloedel et al., 1993). La réadaptation, l'apprentissage de tâches suivant un traumatisme semble aussi nécessiter l'apport du cervelet. Chez le singe, le recouvrement d'habiletés de pointage après une lésion des noyaux cérébelleux montre que la réadaptation dans ce cas est clairement dépendante des mécanismes cérébelleux (Amrani et al., 1996).

Chez l'humain, le cervelet semble aussi jouer un rôle dans l'apprentissage et la mémoire, moteurs et autres (Doyon, 1997). Du côté moteur, des patients cérébelleux sont incapables d'adapter la stratégie d'exécution de mouvements afin d'optimiser la performance (Sanes et al., 1990). De plus, le conditionnement associatif dans divers tests serait perturbé chez des patients cérébelleux (Canavan et al., 1994). Lors de l'apprentissage d'une tâche verbale, l'activation du cervelet diminue alors que l'apport d'autres régions augmente (Raichle et al., 1994). Une lésion du cervelet empêche la rétention et l'apprentissage normaux d'information verbale (Fiez et al., 1992).

#### 8. *Fonctions possibles des oscillations cérébelleuses*

Les oscillations du cervelet pourraient donc supporter bien des fonctions. En récapitulant brièvement les différentes fonctions tenues par les oscillations, voici quelques éléments que l'on peut considérer en essayant d'interpréter le ou les rôle(s) des oscillations cérébelleuses:

- Estimation du temps: il est possible que les oscillations supportent une forme de codage temporel, permettant de conserver les intervalles temporels (Miall, 1989). Bien que n'utilisant pas ce mécanisme, la CCG a déjà été modélisée pour effectuer un codage temporel des stimuli (Buonomano et Mauk, 1994). Un mécanisme hybride pourrait ici représenter les oscillations comme substrat de timing dans la CCG.
- Mise en commun d'information: les oscillations cérébelleuses pourraient supporter une forme de couplage des éléments d'informations sensorielles, motrices ou

sensorimotrices, comme dans le cortex visuel, par exemple. Des enregistrements simultanés sont nécessaires pour effectuer une telle interprétation.

- Échantillonnage: les oscillations du cervelet pourraient représenter une forme de vérification périodique du système afin d'optimiser l'entrée d'information précédant l'entrée en action.
- Attention: les oscillations cérébelleuses pourraient effectuer une préparation des circuits neuronaux pour un traitement d'information, ou bien favoriser certains circuits dans le traitement d'information, un peu comme une sélectivité attentionnelle.
- Plasticité: les oscillations cérébelleuses pourraient supporter des mécanismes de plasticité synaptique, effectuant une synchronisation locale des inputs afin de solidifier les relations avec un output désiré. Une telle synchronisation a été remarquée dans les circuits hippocampiques (Whittington et al., 1997). Les oscillations dans les structures corticales peuvent aussi supporter le rappel de représentations précédemment emmagasinées (Buhmann, 1995).
- Préparation motrice: Les oscillations du cervelet peuvent représenter un mécanisme de préparation du mouvement par l'établissement d'un patron d'activité de base, afin d'optimiser les circuits qui vont fonctionner d'une façon imminente.

Ces fonctions ne sont pas mutuellement exclusives et se ressemblent sur certains points. L'approche expérimentale utilisée dans les études que nous avons faites est de corrélérer l'apparition des oscillations avec certains comportements du

singe et aussi d'effectuer des enregistrements simultanés intra-cérébelleux et entre le cervelet et le cortex cérébral afin d'apporter plus d'informations sur les fonctions possibles de ce type de signal électrophysiologique.

### *9. Hypothèses de travail*

Les expériences décrites dans les prochains chapitres vont servir à caractériser les propriétés des oscillations recueillies dans le cortex cérébelleux du singe éveillé, comme leur localisation, leur organisation, leur modulation durant le mouvement et l'expectative, et aussi les relations entre ces oscillations et celles du cortex cérébral. Sur la base de la précédente revue de littérature, on peut émettre les hypothèses suivantes à tester dans les expériences:

- 1. Les oscillations de PCL dans la CCG sont localisées dans le lobule paramédian du cervelet du singe.* Bien que la couche granulaire soit considérée comme uniforme sur toute la surface du cervelet, les résultats de Pellerin et Lamarre (1997) permettent de croire une localisation exclusive au sein du lobule paramédian. Ceci pourrait être dû au patrons d'afférences particulier de ce lobule, notamment la forte projection provenant du noyau réticulaire latéral (Brodal, 1981).
- 2. Les oscillations dans la CCG sont modulées par le mouvement du bras et la pression du bouton chez le singe.* Sur la base de Pellerin et Lamarre (1997), les mouvements appris modulent l'apparition des oscillations de manière caractéristique pour un mouvement du coude. Il en est peut-être ainsi pour un

mouvement de pression de bouton par le singe en réponse à un stimulus comparable.

3. *Les oscillations dans les cortex pariétal et moteur sont aussi modulées selon cette tâche.* Comme l'ont montré Rougeul et al. (1979), MacKay et Mendonça (1995) et Murthy et Fetz (1997a), les oscillations dans ces régions sont aussi modulées dans la préparation motrice. Il est possible qu'elles le soient dans notre tâche.
4. *Les oscillations sont synchronisées entre le cortex moteur, pariétal, et le lobule paramédian du singe.* Selon les théories de binding regroupant les éléments neuronaux constitutifs d'une opération par une synchronisation temporelle de leurs activités (König et Engel, 1995; Singer et al., 1997), il est possible que les oscillations soient modulées dans les mêmes périodes de la tâche, et peut-être même synchronisées selon la réalisation de la tâche.
5. *Les oscillations sont organisées selon une modularité parasagittale.* Sur la base des évidences anatomiques de marquage de protéines et des projections des fibres moussues, il se peut que les oscillations dans le cervelet soient plutôt synchronisées selon un plan parasagittal.

Les résultats d'expériences testant ces diverses hypothèses sont exposés dans les prochains chapitres.

## CHAPITRE 2: MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

### 1. *Sujets et tâches*

Les expériences décrites ici ont été réalisées chez trois singes *Macaca Mulatta* adultes, deux mâles et une femelle. Le singe A, une guenon de 4,7 kg, avait été préalablement entraînée à exécuter une flexion-extension du bras suivant un signal sonore, tout en recevant un jet d'air sur l'avant-bras (Courtemanche et al., 1997). Mais dans les expériences décrites ici, elle n'avait qu'à rester immobile mais attentive à l'environnement pendant que l'expérimentateur effectuait des enregistrements. Elle était dans une position assise, limitée seulement par la fixation de la chambre d'enregistrement à la chaise. N'ayant aucune tâche motrice proprement dite à effectuer, ce singe a surtout été impliqué dans l'étude de localisation des oscillations et aussi dans les expériences préliminaires sur les liens cérébro-cérébelleux.

Le singe B, pesant 10,3 kg, a été entraîné à presser un bouton en réponse à un stimulus, selon un délai de 1,1 à 1,5 s. Il était récompensé par quelques gouttes de jus de pomme lorsqu'il pressait le bouton selon ce délai. Le bouton était placé sur une petite table placée devant le singe, lui aussi n'étant limité dans ses mouvements que par la fixation de la tête. Une pipette placée devant sa bouche lui procurait le jus lors des essais récompensés. Le stimulus était un son (400 Hz, 35 dB) ou bien l'allumage simultané de 8 diodes LED jaunes placées devant les yeux du singe, ces deux stimuli ayant une durée de 1,5 s. Le stimulus servait donc d'étalon temporel pour le singe, qui devait tenter de presser le bouton au moment de la fin du stimulus, en évitant d'en surestimer la durée. L'entraînement pour cette tâche a pris 10 mois, et le singe était

capable d'effectuer la tâche en utilisant chacune des mains. Chaque essai durait 5 s, avec une période pré-stimulus durant 1 s, une période de stimulus durant 1,5 s et une période post-stimulus de 2,5 s. Généralement, le singe restait assis tranquille durant la période pré-stimulus, pressait le bouton durant la période de stimulus, buvait son jus et reprenait la position initiale durant la période post-stimulus. L'instruction donnée au singe sur quelle main utiliser pour réaliser la tâche consistait à placer le bouton à droite ou à gauche d'une petite plaque verticale placée au centre de la table au début d'un bloc d'essais. Cet arrangement permettait bien sûr au singe d'effectuer plusieurs mouvements différents en autant qu'il presse le bouton selon la fenêtre de récompense, mais le singe effectuait généralement la tâche d'une manière stéréotypée: lors d'un essai typique, le singe plaçait sa main près du bouton pour le presser en bougeant presque exclusivement la main appropriée, plaçait les lèvres sur la pipette de jus pour boire, et replaçait la main pour attendre le prochain essai. Le singe était aussi impliqué dans une troisième condition - sans bouton - alors que l'expérimentateur effectuait lui-même la tâche hors de la vue du singe, selon les mêmes délais prescrits au singe. L'expérimentateur récompensait ainsi le singe 60-70 % des essais, afin de pouvoir comparer avec la performance du singe. La variabilité de réponse de l'expérimentateur était comparable avec celle du singe. Ce singe a été impliqué dans les études sur les relations cérébro-cérébelleuses et intra-cérébelleuses dans le mouvement et l'expectative de récompense.

Le singe C, pesant 6,4 kg, n'a pas été préalablement entraîné à faire une tâche spécifique, mais seulement à demeurer assis tranquille dans la chaise avec la tête

fixée. Suite à l'implantation de la chambre d'enregistrement, quelques sessions d'acquisition ont été effectuées alors que le singe demeurait immobile mais attentif à son environnement. Une étape subséquente a été de l'exposer à plusieurs sessions où un stimulus visuel (encore les diodes LED) était présenté selon un délai stable avant l'administration de gouttes de jus. Ceci correspond à la condition sans bouton chez le singe B. Un contact sur la pipette métallique connecté à l'ordinateur permettait de documenter sous une forme sommaire les mouvements du singe pour boire le jus (e.g., un changement de potentiel visible à chaque action de lécher la pipette), et d'offrir un marquage temporel de la réponse du singe à l'apparition ou à l'anticipation de la récompense. Suite aux sessions comportant le stimulus visuel, un stimulus sonore (comme chez le singe B) a été présenté en remplacement du signal lumineux. L'analyse de la relation des oscillations cérébrales et corticales avec les différents événements de ces conditions permettent de voir si une progression existe dans la modulation ou la synchronisation des PCL selon des expositions répétées à des relations temporelles stables, qui peuvent être apprises avec le temps. Ce singe a été impliqué dans les études des relations cérébro-cérébelleuses et intra-cérébelleuses reliées à l'expectative de récompense.

À titre indicatif, les oscillations de PCL du cervelet semblent avoir une certaine idiosyncrasie, qui donne donc une fréquence plus ou moins stable à chaque singe. Ainsi, en considérant quelques sites d'enregistrement comportant de fortes périodes de rythmes, le singe A montre des oscillations à environ 19,3 Hz, le singe B à 18,3 Hz, et le singe C à 16,0 Hz.

## *2. Techniques d'enregistrement*

Les trois singes ont été implantés de chambres d'enregistrement permettant d'accéder au cortex et au cervelet, selon la méthode de Lamarre et al. (1970). Une chambre principale (22 mm de diamètre) était placée au niveau du cortex pariétal postérieur gauche, permettant d'atteindre le cervelet, et une deuxième chambre, plus petite (16 mm de diamètre), était placée au niveau de la scissure centrale du côté droit, permettant d'atteindre les cortex moteur et pariétal.

Les enregistrements ont été effectués avec des microélectrode de tungstène recouvertes de verre (0,2-1,0 M $\Omega$  d'impédance) permettant d'isoler quelques cellules, mais aussi d'enregistrer les PCL, selon la bande passante de fréquences (Hubel, 1957; Levick, 1972). Les microélectrodes étaient descendues à l'aide d'un microdescendeur principal dans la grande chambre, et deux modèles ont été utilisés: un modèle pouvant supporter une seule microélectrode (singe A), et un qui pouvait contenir jusqu'à 3 microélectrodes placées en série (singes B et C), dont chacune pouvait être maintenue en place après l'atteinte de la profondeur désirée. Une photo du deuxième modèle de microdescendeur est présentée à la Fig. 2.1. La précision du système de descente permettait des manipulations aussi fines que 1  $\mu$ m. Un microdescendeur secondaire supportant une microélectrode était utilisé pour explorer la petite chambre. Un arrangement spécial des microdescendeurs était préconisé pour les enregistrements simultanés dans le cervelet du singe A, les deux étant mis en place pour accéder la

grande chambre. Chez les singes B et C, le microdescendeur montré à la Fig. 2.1 et supportant deux microélectrodes suffisait pour effectuer cette tâche.

Le signal des microélectrodes était filtré à la source selon deux bandes passantes: une de 3 à 70 Hz pour enregistrer les PCL, et aussi une autre de 0,3 à 10 kHz afin d'enregistrer l'activité des cellules, multiunitaires ou non. La bande passante à haute fréquence servait surtout pour contrôler le déplacement des électrodes dans le tissu neuronal, mais aussi pour isoler quelques neurones au besoin. Alors que les oscillations dans les PCL étaient trouvées, ces dernières étaient envoyées dans un discriminateur analogique-numérique, connecté avec un haut-parleur, et l'histogramme des événements numériques servait à établir la rythmicité et la modulation des oscillations dans l'essai. Les PCL étaient enregistrés à 1000 Hz par l'ordinateur, sauf pour le singe A, où ils étaient enregistrés à 200 Hz. Chez le singe B, la pression du bouton était enregistrée comme un changement de voltage (numérisation à 1000 Hz) et était aussi marqué comme un événement unitaire dans l'essai, tout comme le signal de contact à la pipette chez le singe C.

Des enregistrements à une microélectrode ont été effectués dans le cervelet des 3 singes (dont pour l'étude de cartographie chez le singe A). Aussi, des enregistrements simultanés des PCL à 2 microélectrodes ont été effectués chez les trois singes, afin de comparer l'activité oscillatoire de paires de sites cortex cérébral-cervelet, mais aussi l'activité oscillatoire de paires de sites cervelet-cervelet.

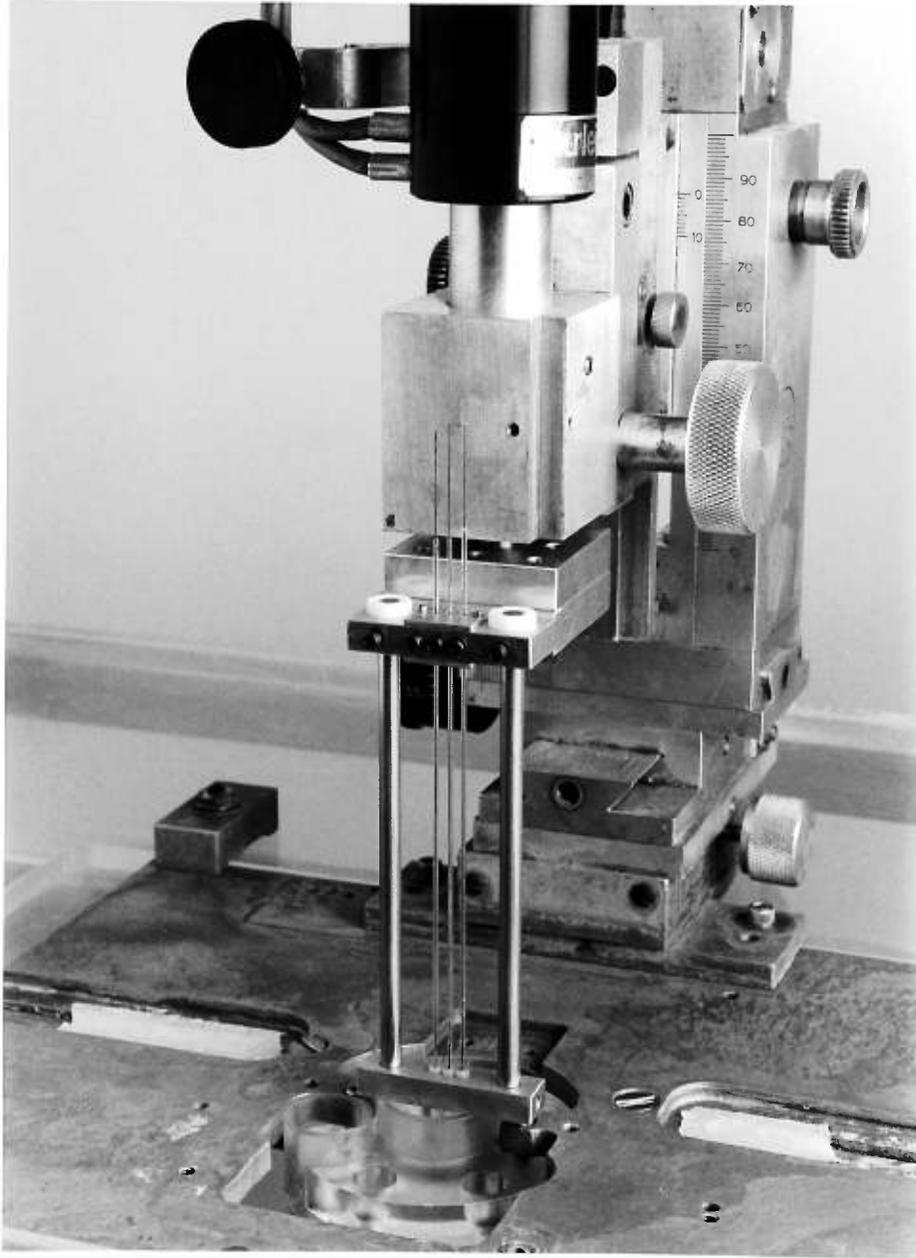


Fig. 2.1 Appareillage: microdescendeur pouvant tenir jusqu'à trois microélectrodes simultanément, en ligne, distancées de 3 mm.

### 3. Techniques d'analyse

Les données de PCL étaient par la suite analysées pour évaluer la rythmicité du signal avec l'algorithme simplifié des transformées de Fourier (FFT) et l'auto-corrélation, puis pour évaluer la synchronisation entre deux structures avec la corrélation croisée (Barlow, 1961; Kirkwood, 1979; König, 1994; Lopes da Silva et Pieter Pijn, 1995). L'utilisation des FFT pour la détermination des composantes en fréquences du signal est courante dans plusieurs domaines, mais particulièrement dans celui des télécommunications (Pierce et Knoll, 1990). Tout en considérant les problèmes apportés par l'analyse de signaux biologiques souvent apériodiques, nous utilisons les FFT dans notre contexte afin de quantifier la périodicité du signal dans une bande de fréquences donnée. Les formules utilisées pour l'autocorrélation et la corrélation croisée étaient la fonction du coefficient de corrélation croisée, telle que celle utilisée par Murthy et Fetz (1996a). Ce calcul procure une valeur normalisée à  $\pm 1$  comme coefficient.

Précisément, cette fonction est:

$$C(t) = \frac{\sum_{i=1}^n [(x(i) - \bar{x})][y(i-t) - \bar{y}]}{\sqrt{\sum_{i=1}^n [x(i) - \bar{x}]^2 \sum_{i=1}^n [y(i-t) - \bar{y}]^2}}$$

où  $x$  et  $y$  sont les valeurs de voltage de chacun des tracés pris au temps  $t$ . Les valeurs de  $i$ , de 1 à  $n$ , servent d'incrément dans le déplacement des valeurs de  $x$  et  $y$  vers le maximum de la fenêtre  $n$ .

Avec cette fonction, l'autocorrélation est effectuée en comparant le signal avec sa copie. Les autocorrélations et corrélations croisées étaient typiquement effectuées sur des périodes successives de 200 ms, chaque fenêtre étant déplacée de 100 ms par rapport à la précédente. Le corrélogramme de chaque essai était alors moyenné à chaque ms afin d'obtenir des valeurs moyennes par bloc d'essais et condition. Dans certains cas, pour obtenir une valeur de période plus précise (en évitant les variations temporelles de la corrélation d'essai en essai), la valeur maximale de la fenêtre de corrélation de chaque essai était notée, puis moyennée. Cette analyse donnait essentiellement les mêmes résultats que l'analyse par moyennage à chaque ms.

Une autre méthode d'analyse de la rythmicité consistait à rectifier le signal des PCL de chaque essai, puis de le moyenné à chaque ms pour la durée de l'essai. Cette méthode d'analyse est semblable à celle de Hari et Salmelin (1997) pour les données de magnétoencéphalographie, en autant que les sites d'enregistrement étaient bien contrôlés. L'avantage de cette technique est qu'elle procure de l'information non seulement sur l'occurrence de périodes d'oscillations, mais aussi sur l'amplitude de ces oscillations selon différents temps de l'essai. Le moyennage des ondes lentes en EEG est d'ailleurs utilisé depuis longtemps, afin de faire ressortir des propriétés qui ne ressortent pas lors d'essais individuels (Brazier, 1962).

#### *4. Techniques histologiques*

Lors de la dernière session d'enregistrement, des lésions électrolytiques ont été faites dans le cortex cérébral et le cortex cérébelleux, aux endroits où l'on retrouve des

oscillations pour les singes A et B. Le singe C n'a pas encore terminé les expériences, et n'a pas été sacrifié. Pour le singe A, 12 lésions ont été effectuées dans le cervelet, 4 à 3 différentes latéralités, afin d'avoir une plus grande précision dans la reconstruction des trajets.

Deux jours après les lésions, les singes ont été anesthésiés profondément et ont été perfusés avec une solution de formaline-sucrose (singe A) et une solution de paraformaldéhide-sucrose (singe B). Le cerveau et le cervelet ont été retirés du crâne et les méninges enlevées. Des photos de chaque partie ont été prises pour documenter sommairement l'aire générale d'enregistrement, et des coupes sagittales de 50  $\mu\text{m}$  du cortex et cervelet ont été faites au microtome, puis colorées au crésyl violet. Une étude plus détaillée de la position des trajets d'enregistrement et des lésions dans les différentes sous-divisions du tissu a été effectuée à l'aide de ces coupes.

## CHAPITRE 3: RÉSULTATS

### *A. Localisation des oscillations 15-25 Hz dans les potentiels de champs locaux du cervelet du singe éveillé*

### 1. *Contexte expérimental et méthodologie spécifique*

Les travaux de Pellerin et Lamarre (1997) et ceux de Hartmann et Bower (1998) décrivent les oscillations comme provenant de la CCG chez le singe et le rat. De plus, Pellerin et Lamarre (1997) établissent que le lobule paramédian du lobe postérieur du cervelet est une subdivision qui est privilégiée dans l'occurrence de périodes oscillatoires. Mais est-ce que les oscillations sont confinées à cette seule région du lobe postérieur? Y a-t-il des oscillations dans le lobe antérieur du cervelet? Pour répondre à ces questions, chez le singe A, un travail de localisation des oscillations dans les PCL du cervelet a été entrepris. Les trajets de microélectrodes étaient espacés d'aussi près qu'à chaque mm, pour trouver la bordure limite des sites d'oscillations. Durant chaque descente, l'activité des bandes passantes 3-70 Hz et 0,3-10 kHz étaient constamment surveillée afin de déceler la présence d'épisodes d'oscillation et de déterminer la couche du cortex traversée. Systématiquement, au moins 20 périodes d'acquisition de 5 s étaient recueillies à chaque 2 mm de profondeur dans le cervelet. De plus, au besoin, des enregistrements supplémentaires étaient effectués lors du passage de la microélectrode au sein d'une zone où les oscillations étaient manifestes. Les périodes d'acquisition à chaque site étaient alors analysées en utilisant l'autocorrélation et les FFT afin de quantifier la rythmicité du signal des PCL. Nous présentons ici les résultats de l'analyse avec les FFT, cette technique offrant l'avantage de représenter les fréquences le long du spectre, plutôt qu'une seule valeur pouvant grouper plusieurs phénomènes oscillatoires, ce qui est le cas de l'autocorrélation. Pour quantifier la rythmicité avec les FFT, la proportion du

spectre de fréquence situé entre 15 et 25 Hz a été calculé pour chaque site d'enregistrement.

## *2. Résultats*

Un total de 147 pénétrations ont été effectuées dans l'hémicervelet gauche de ce singe, afin de localiser les sites où l'on retrouve des oscillations. Un exemple de tracé oscillatoire à 20 Hz est montré dans la partie supérieure de la Fig. 3.5. Comme postulé par Pellerin et Lamarre (1997), le site d'enregistrement de ce tracé comportant un rythme dans les PCL se situe dans le lobule paramédian. Lors d'une pénétration dans le cervelet, les enregistrements aux différents sites montraient des variations dans la prépondérance des rythmes, qui se traduisaient même comme une sorte de progression. Un exemple d'une pénétration complète au sein du cervelet est illustré à la Fig. 3.1. Ce trajet, qui se termine dans le lobule paramédian, montre que le spectre de fréquences calculé avec les FFT diffère selon la profondeur de l'enregistrement. Ainsi, les oscillations dans ce trajet sont surtout localisées à une profondeur supérieure à 5 mm à l'intérieur du cervelet, et elles sont les plus fortes à des profondeurs de 6 et 7 mm. Ces profondeurs correspondent à la localisation du lobule paramédian le long de cette pénétration. De plus, les oscillations sont en effet localisées dans la couche granulaire, alors que les caractéristiques électrophysiologiques locales des cellules près des sites d'oscillation sont de très petites cellules à décharge rapide, en bouffée en phase avec les variations de

potentiels oscillants. Ceci est cohérent avec une localisation des oscillations dans la couche granulaire, comme montré par Pellerin et Lamarre (1997).

### 2.1. *Distribution en profondeur des sites, selon la puissance des oscillations*

La figure 3.2 présente la distribution des sites selon leur profondeur relative au fond du cervelet, en rapport avec le pourcentage du spectre entre 15 et 25 Hz pour chaque site toute latéralité confondue, illustré en ordonnée. Ainsi, pour chaque site d'enregistrement, le pourcentage du spectre des FFT se trouvant entre 15 et 25 Hz a été calculé et placé sur le graphique selon sa profondeur relative, le fond du cervelet se trouvant ici à 0 mm. Cette figure montre que les sites démontrant de fortes oscillations sont plutôt situés dans la partie inférieure du cervelet, nommément les derniers 3 mm. Les fortes oscillations de PCL à 15-25 Hz se situent donc dans une partie assez profonde du cervelet. Les sites d'enregistrement allant plus bas que la valeur 0 font partie de trajets qui sortaient du cervelet, traversaient le 4<sup>e</sup> ventricule et qui allaient jusqu'au tronc cérébral. Ces points montrent que les oscillations à 15-25 Hz disparaissent à la sortie du cervelet. La Fig. 3.3 illustre les résultats selon un plan sagittal et représente la localisation des oscillations selon les sous-régions du cervelet, avec deux trajets placés relatifs aux lésions à latéral 6,2 mm (A) et latéral 12 mm (B) selon les coordonnées stéréotaxiques. Pour ce travail, les différents lobules du cervelet ont été identifiés selon l'atlas de Madigan et Carpenter (1971). Cette figure montre les parties de trajet où des oscillations à 15-25 Hz (partie encadrée) ont été retrouvées (lobules paramédian [PM], paraflocculus dorsal [DPF] et Crus II).

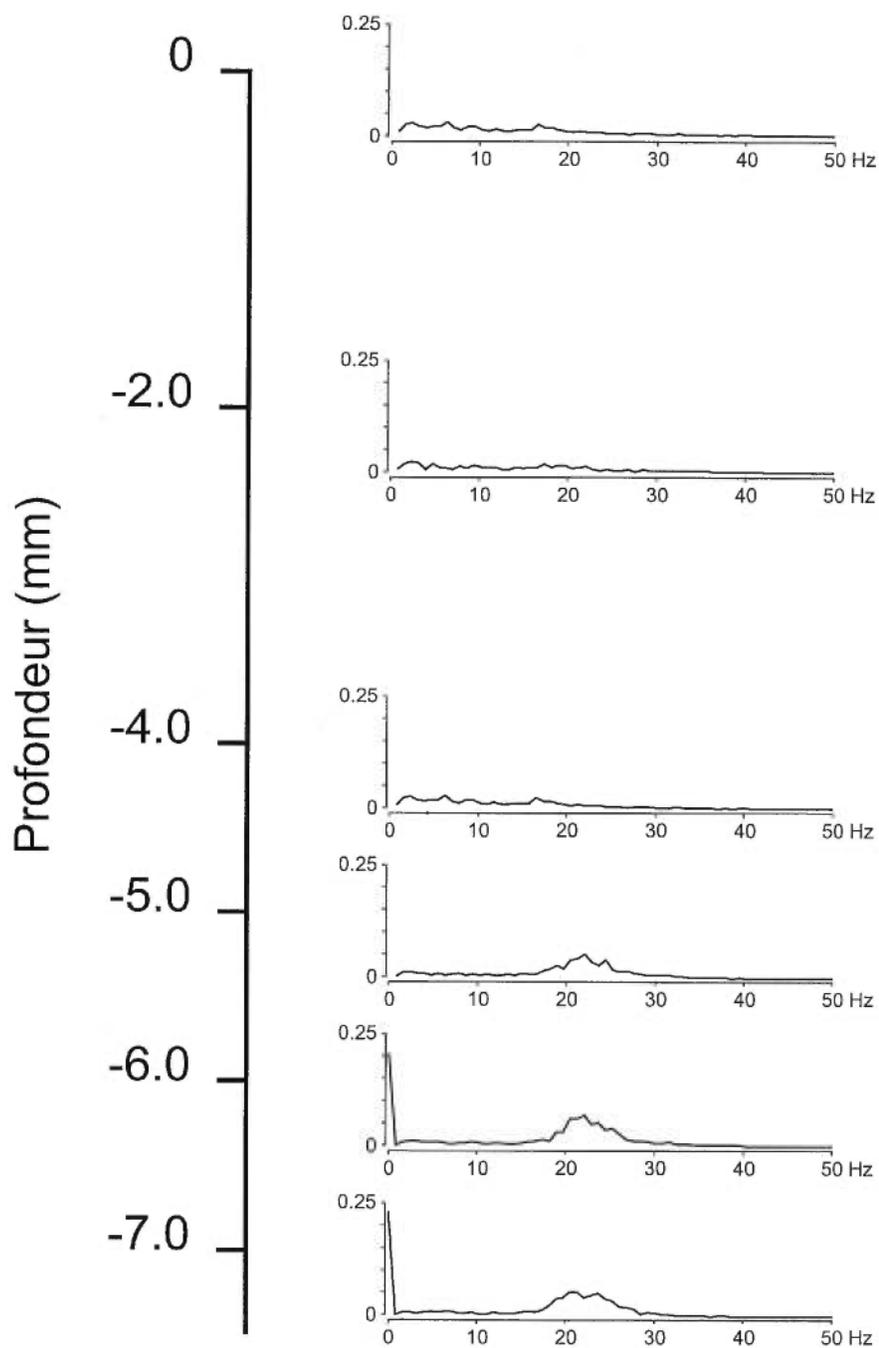


Fig. 3.1. Exemple d'un trajet se terminant dans le lobule paramédian, avec la profondeur de pénétration en rapport avec la surface du cervelet en ordonnée, et le spectre de fréquences calculé à l'aide des FFT à diverses profondeurs.

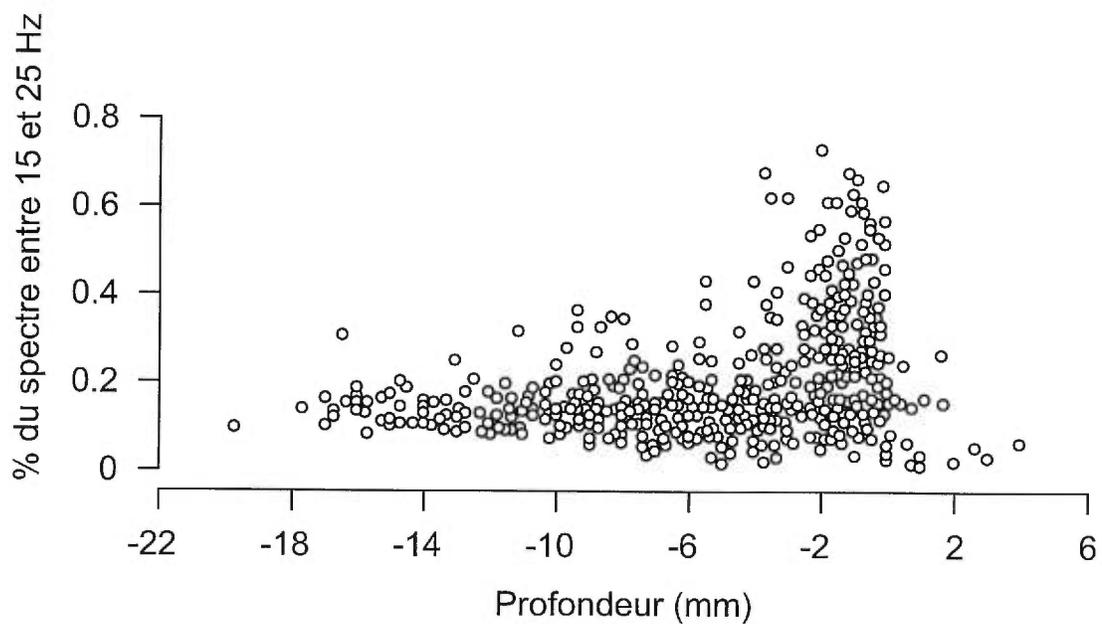


Fig. 3.2. Localisation en profondeur des sites d'enregistrement selon leur puissance dans la bande de fréquences 15-25 Hz. En abscisse, la profondeur à l'intérieur du cervelet est représentée en mm, avec le zéro étant le fond du cervelet.

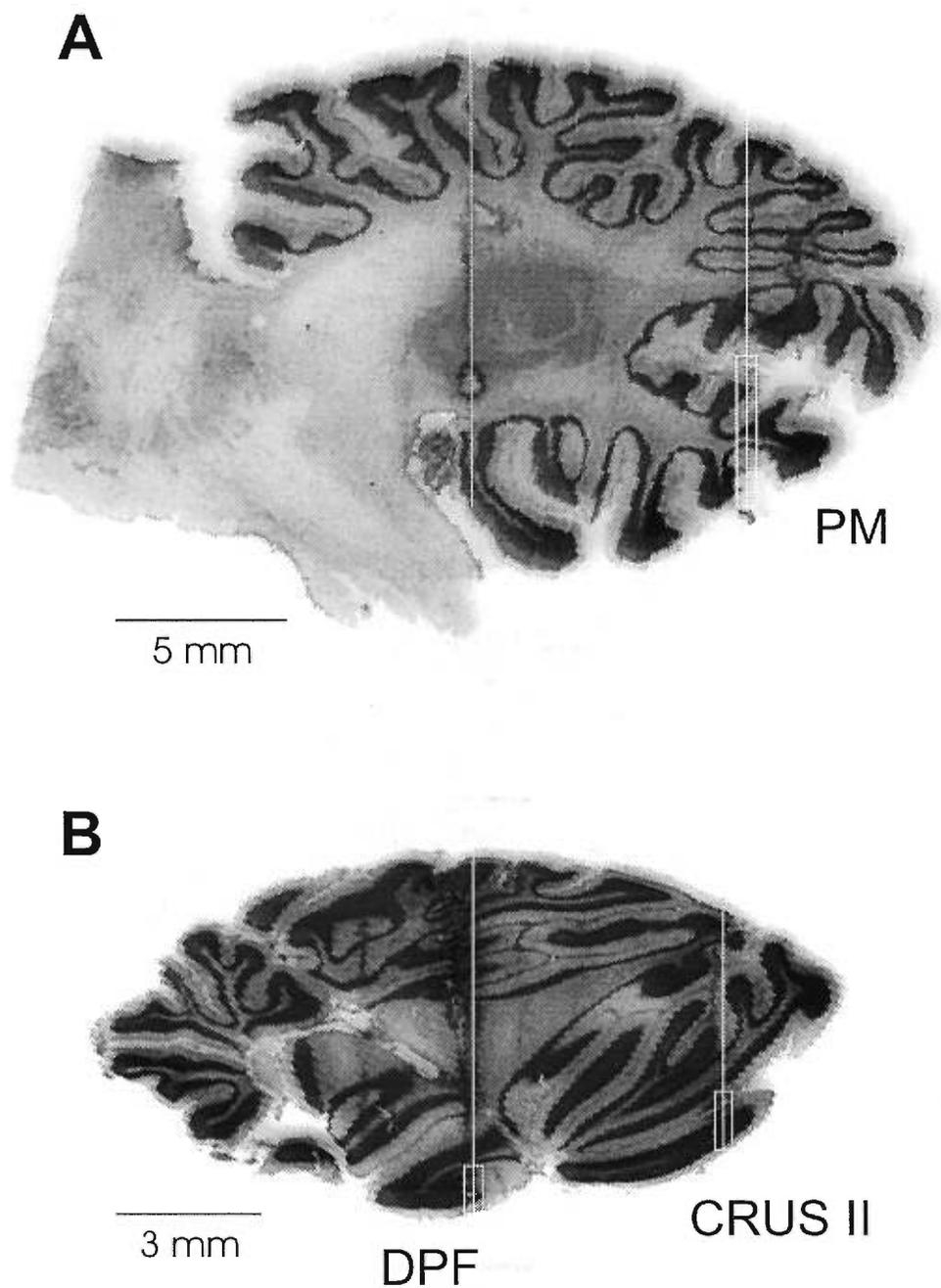


Fig. 3.3. Localisation des oscillations 15-25 Hz dans le cervelet selon le plan sagittal, avec deux trajets correspondant aux lésions à latéral 6,2 mm (A) et latéral 12 mm (B) selon les coordonnées stéréotaxiques. Les formes rectangulaires représentent les zones des trajets comportant des oscillations.

## *2.2. Localisation des sites d'oscillations 15-25 Hz selon le plan horizontal*

La Fig. 3.4 illustre les résultats de cette étude de cartographie selon le plan horizontal, avec les limites d'extension maximale des lobules PM, DPF et Crus. Chaque cercle représente un trajet complet, ayant pénétré toute la profondeur du cervelet. Le site avec le plus d'oscillations le long du trajet est représenté selon un code de couleur, correspondant avec la puissance des oscillations dans la bande 15-25 Hz calculés avec les FFT. La rythmicité est représentée par un cercle blanc pour les trajets portant peu ou pas d'oscillations, en allant en croissant vers le orange foncé pour ceux démontrant les plus fortes oscillations dans le trajet. Les bordures de puissance du spectre de fréquence pour chaque couleur sont illustrées dans l'échelle de droite, qui correspond à des démarcations dans la distribution de la puissance entre 15 et 25 Hz pour tous les sites. Cette figure montre bien que les sites d'oscillation sont plutôt concentrés au sein du lobule paramédian, mais que quelques sites d'oscillations excèdent les bordures de ce lobule, se retrouvant au sein du paraflocculus dorsal et aussi au sein du Crus.

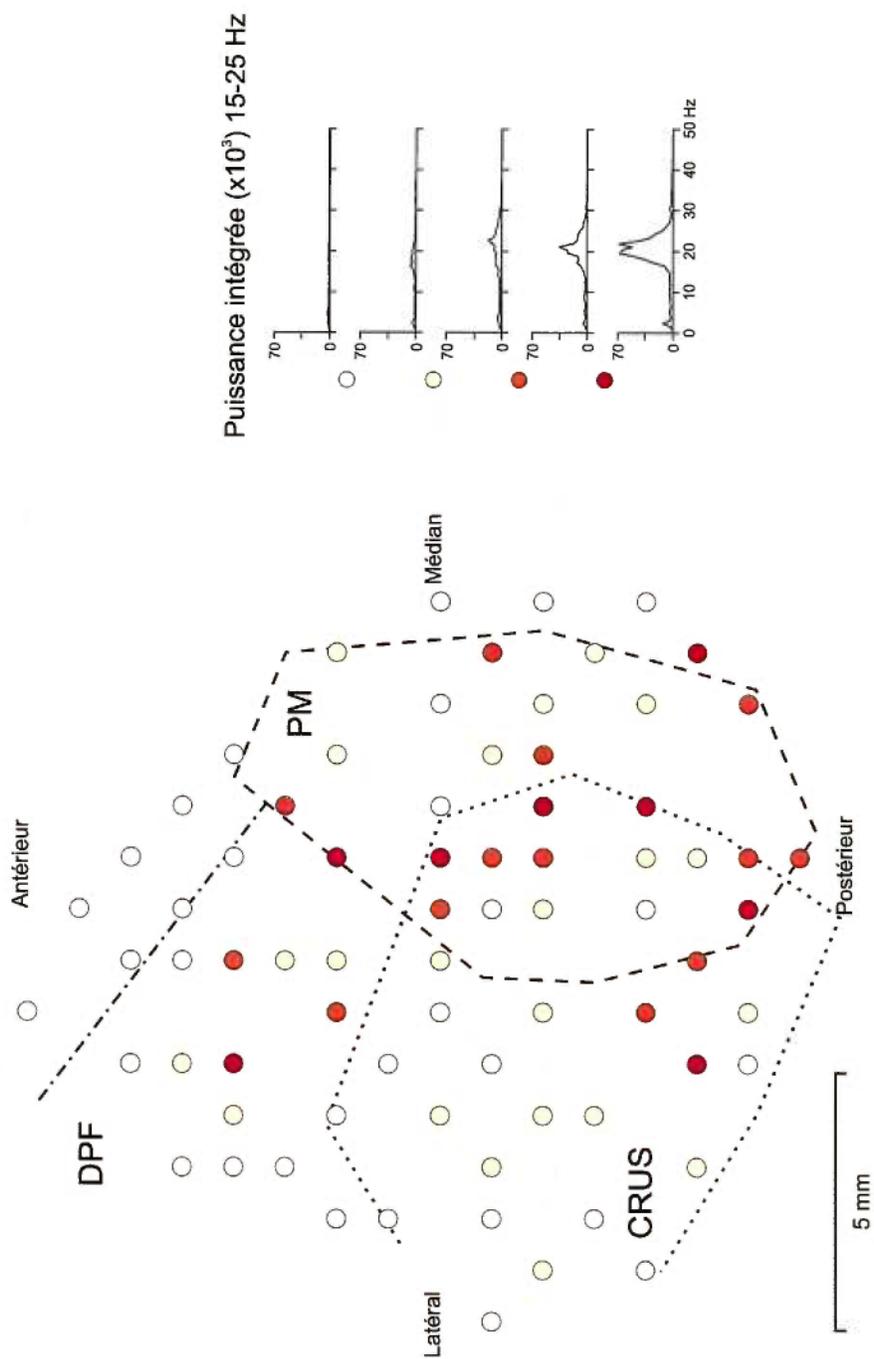


Fig. 3.4. Vue supérieure du cervelet illustrant la localisation des oscillations selon le plan horizontal. L'étendue maximale des lobules paramédian (PM), paramédian dorsal (DPF) et Crus sont illustrés. Les trajets sont codés selon leur puissance dans la bande 15-25 Hz par les couleurs dans la légende de droite.

### *2.3. Autres oscillations dans les PCL du cervelet*

Au cours du travail de cartographie, d'autres oscillations ont été enregistrées dans la partie initiale de certaines pénétrations. Ces oscillations avaient une fréquence plus élevée que les oscillations localisées dans le paramédian: cette fréquence se situe aux alentours de 30 Hz. Ces oscillations semblent donc différentes des oscillations dans la bande 15-25 Hz par leur fréquence et leur localisation. Elles sont présentes aussi quand le singe est éveillé, tranquille mais attentif à son environnement. Selon la localisation où passaient la majorité de nos trajets de cartographie, nous avons enregistré des oscillations à environ 30 Hz dans le lobe antérieur et aussi la partie rostrale du lobe postérieur, bien que cette localisation ne soit que préliminaire, car une cartographie spécifique de ces rythmes n'a pas été entamée. Une étude de cartographie plus exhaustive, dirigée vers ces rythmes, sera nécessaire pour confirmer leur localisation. La Fig. 3.5 illustre des enregistrements simultanés des oscillations à 30 Hz dans le lobule V du lobe antérieur et des oscillations à 20 Hz dans le lobule paramédian. Comme le montre la figure, les deux tracés semblent indépendants. Une analyse des propriétés oscillatoires dans la session d'enregistrements simultanés des oscillations à 20 et 30 Hz révèle évidemment une différence de fréquence, mais aussi une différence dans la proportion de temps où les oscillations sont présentes durant les périodes d'acquisition. Évidemment, la corrélation croisée entre les deux sites est très faible, comme on peut s'y attendre puisque les fréquences diffèrent.

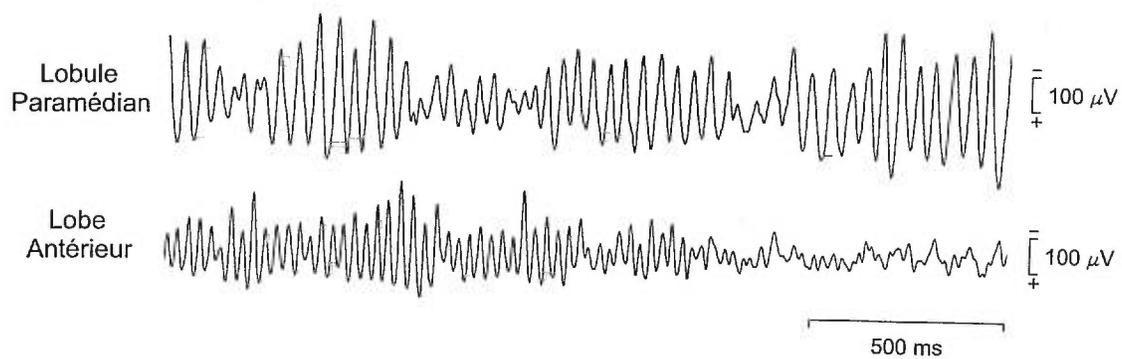


Fig. 3.5. Exemple d'enregistrement simultané des oscillations à 15-25 Hz et celles plus rostrales. Les oscillations à 30 Hz ont été prises dans le lobule V, alors que les oscillations à 20 Hz proviennent du lobule paramédian.

### 3. *Discussion brève*

En résumé, les oscillations à  $\approx 20$  Hz sont situées dans la couche de cellules granulaires du lobule paramédian principalement, mais aussi dans le lobule paraflocculus dorsal et dans le Crus. D'autres oscillations à  $\approx 30$  Hz ont été enregistrées dans la partie supérieure du lobe postérieur et aussi dans le lobe antérieur du cervelet, qui sont différentes des oscillations à  $\approx 20$  Hz par leur fréquence plus élevée, leur localisation, et leur caractère moins soutenu.

Comme énoncé dans la section des hypothèses, les oscillations dans les PCL du cervelet étaient au départ considérées comme restreintes au lobule paramédian. Ces expériences de cartographie ont déterminé que les oscillations ne sont pas limitées au lobule paramédian, mais sont aussi retrouvées dans les lobules avoisinants, le crus et le paraflocculus dorsal. Les sites portant les oscillations les plus fortes sont plutôt dans le lobule paramédian, mais sont aussi retrouvés dans le crus et le paraflocculus dorsal. Ce type de distribution favorisant le paramédian mais ne s'y limitant pas peut rappeler le patron des afférences qui pourrait servir à initier la circuitrie oscillante, aucune limite anatomique ne séparant définitivement les afférences allant à ces régions (Bloedel et Courville, 1981). Ceci va à l'encontre d'un rôle important des connexions noyau réticulaire latéral-lobule paramédian dans le déclenchement des oscillations, ces connexions étant plutôt peu nombreuses aux lobules avoisinants (Brodal, 1981). Il semblerait alors que les connexions provenant des noyaux pontiques soient plus appropriées pour un tel rôle. Il est même possible de supposer que les connexions allant au paraflocculus dorsal aient une plus grande

correspondance avec l'analyse des inputs visuels (Stein et Glickstein, 1992), alors que celles allant au crus et paramédian soient plus utilisées dans le traitement de l'information somesthésique (Snider et Stowell, 1944; Ghez, 1991). Il est aussi possible que les connexions spinocérébelleuses aient une influence sur l'initiation des épisodes d'oscillation.

Le travail de cartographie a de plus permis de découvrir d'autres oscillations, ce qui renforce la conviction que le paramédian n'est pas la seule région qui oscille dans le cortex cérébelleux. Ces oscillations à fréquence plus rapide localisées plus rostralement ont aussi été remarquées chez le singe B dans des expériences préliminaires. Une étude plus spécifique de ces oscillations sera nécessaire afin d'assurer des données fiables quant à leur localisation et leur modulation avec les tâches motrices.

## CHAPITRE 4: RÉSULTATS

*B. Modulation des oscillations 15-25 Hz du cervelet lors d'une tâche de pression du bouton*

### *1. Contexte expérimental et méthodologie spécifique*

Les oscillations rapportées par Pellerin et Lamarre (1997) dans le cervelet sont modulées lors d'une tâche de flexion-extension du bras ipsilatéral. Ce court chapitre sert à démontrer que les oscillations cérébelleuses à  $\approx 20$  Hz sont aussi modulées par une tâche motrice différente et plus naturelle, soit la pression d'un bouton avec la main ipsilatérale. Comparativement à la tâche de Pellerin et Lamarre (1997), la tâche de pression du bouton restreint moins les mouvements du singe, lui permet de choisir la stratégie de mouvement qu'il juge optimale, tout en conservant un événement temporel important pour le singe à calculer, l'instant de pression du bouton. Cette tâche a alors une chance de ressembler plus fidèlement aux mouvements effectués par le singe dans son habitat. L'enregistrement des oscillations dans les PCL chez le singe B a été effectué selon les techniques de la méthodologie générale. Le singe a alors effectué la tâche de pression du bouton avec la main gauche.

### *2. Résultats*

Les oscillations dans les PCL du cervelet sont modulées par la tâche de pression du bouton, ce qui est illustré par la Fig. 4.1. La partie A montre le déroulement temporel d'un essai de 4 s et les oscillations dans les PCL enregistrées dans le lobule paramédian, provenant d'une des premières sessions suivant l'implantation du singe, alors que l'échantillonnage était effectué à 200 Hz. Ici, le stimulus sonore dure 2 s, et le singe effectue la pression du bouton 700 ms avant la fin du son. La partie B de cette figure montre le déroulement temporel des oscillations pour l'ensemble des essais ( $n=72$ )

où le singe a été récompensé. Le signal des PCL a ici été filtré avec une bande passante de 15 à 25 Hz, rectifié et moyenné pour l'ensemble des essais. En moyenne, la pression du bouton par le singe débute 600 ms avant la fin du son. À l'examen de la figure, on voit que les oscillations sont présentes alors que le singe est en attente avant l'apparition du son, et sont perturbées par sa survenue. Elles reprennent graduellement un peu avant la pression du bouton, pour cesser de nouveau aux alentours du mouvement. Le phénomène oscillatoire revient par la suite lors de la complétion de l'essai. Un point à remarquer ici est que les oscillations cessent dans la période de la pression du bouton par le singe, et non pas suite à la disparition du son lui-même, qui survient 0,6 s plus tard. Ceci est évident sur la modulation montrée pour l'ensemble des essais.

### *3. Discussion brève*

Les oscillations à environ 20 Hz chez le singe entraîné à la pression d'un bouton sont modulées par la tâche, d'une manière similaire aux résultats de Pellerin et Lamarre (1997). La modulation des oscillations selon des périodes définies de la tâche est significative, car elle a lieu même si le singe peut effectuer des mouvements volontairement différents pour presser le bouton. Elle ne fait donc pas référence à un mouvement du coude seulement, comme chez Pellerin et Lamarre (1997), mais à un mouvement plus variable, donc peut-être à un aspect plus global du mouvement en réponse au stimulus. Aussi significatif est le fait que la modulation est cependant centrée autour d'événements précis de la tâche, l'apparition du son et le début de la pression du bouton. L'explication de l'arrêt et des reprises des périodes d'oscillation

réside probablement dans les deux périodes d'attente: la première période d'attente prend fin lors de la survenue du son; la deuxième prend fin lors de l'initiation du mouvement. Durant les périodes d'attente, les oscillations pourraient servir à établir un patron optimal d'activité, afin de sonder le système pour mieux recevoir l'information attendue ou produire le mouvement. Ceci est semblable au concept de résonance du système afin de mieux segmenter l'information (Hartmann et Bower, 1998). Aussi, l'attention inhérente au délai qui est consacrée par le singe lors des périodes d'attente pourrait être une composante affectant l'activité cérébelleuse, et même aussi répondant à des fonctions de timing. Ainsi, il vaut la peine de continuer à explorer ce phénomène, en étudiant les relations entre les oscillations cérébelleuses et cérébrales dans le contexte de notre tâche.

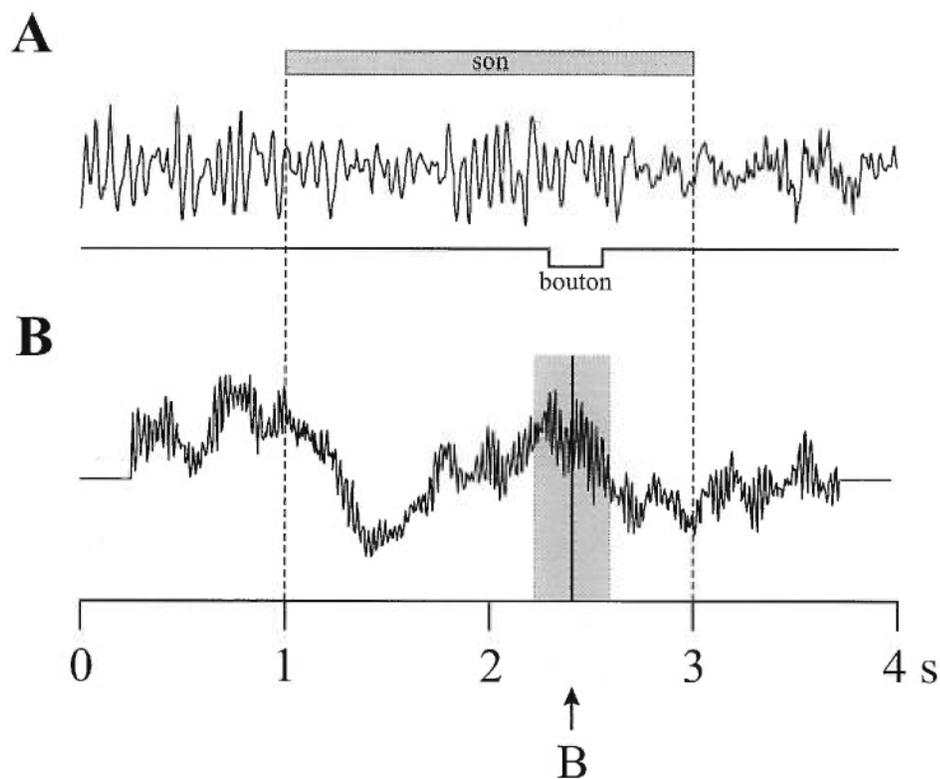


Fig. 4.1. Modulation des oscillations du lobule paramédian à environ 20 Hz chez le singe B, alors que la tâche de pression du bouton est effectuée avec la main gauche. A: Modulation lors d'un seul essai. Haut: tracé de signal des PCL; bas: signal analogique de pression du bouton, avec la pression ici à environ 2,3 s. B: Modulation lors d'une série de 72 essais, incluant celui montré en A. Le signal des PCL a ici été filtré entre 15 et 25 Hz, puis rectifié et moyenné afin de produire la courbe de modulation. Lignes à 1 s et 3 s début et fin du son. Ligne verticale et ombrage: temps de pression du bouton moyen et écart-type.

## CHAPITRE 5: RÉSULTATS

*C. Synchronisation des oscillations à 15-25 Hz du cervelet avec les oscillations 15-25 Hz du cortex pariétal*

## 1. *Contexte expérimental et méthodologie spécifique*

Des oscillations à 14 Hz ont été rapportées dans le cortex pariétal du chat (Bouyer et al., 1981) et du singe (Rougeul et al., 1979) alors que l'animal est en attente active, prêt à agir. Des oscillations semblables ont été rapportées par MacKay et Mendonça (1995) alors qu'un singe est en situation comportementale, entraîné à effectuer des mouvements en réponse à un stimulus. De plus, Murthy et Fetz (1996a) rapportent eux aussi que de telles oscillations sont présentes dans le cortex postcentral alors que le singe est attentif. Les oscillations à 15-25 Hz du cervelet sont présentes dans des conditions similaires. Ainsi, la relation entre ces deux types d'oscillations serait intéressante à établir. C'est ce que nous avons fait en effectuant des enregistrements simultanés dans le cortex somatosensoriel primaire droit et les aires 5 et 7, ainsi que le lobule paramédian gauche du cervelet, alors que le singe était assis tranquille et regardait son environnement (singe A) et effectuait une tâche de pression du bouton (singe B).

## 2. *Résultats*

### 2.1. *Relations cortex pariétal-cervelet chez le singe immobile (singe A)*

Une première étape d'observation des liens entre les oscillations du cervelet et celles du cortex pariétal a été d'enregistrer simultanément des traces chez le singe éveillé, mais calme et immobile. Ainsi, quelques sessions d'enregistrements simultanés ont été effectuées chez le singe A. Parmi ces sessions, la Fig. 5.1 illustre bien certains épisodes oscillatoires dans les deux régions. Les parties A et B de la

figure montrent des échantillons d'enregistrements simultanés pris dans l'aire 2 du cortex pariétal et dans le lobule paramédian du cervelet. La partie A montre des oscillations dans les deux régions qui sont de même fréquence, aux environs de 20 Hz, et qui semblent parfois montrer une certaine relation dans les épisodes d'oscillation, étant parfois présentes en même temps sur les deux tracés. Pour la synchronisation dans cette période d'acquisition, qui n'est pas très évidente à l'inspection visuelle, elle peut parfois surprendre: les coefficients de corrélation croisée calculés sur des fenêtres de 200 ms se recoupant de 100 ms sont très variables, avec une valeur minimale de 0 pour la fenêtre centrée au temps 4200 ms, mais pouvant atteindre une valeur élevée de -0,83 (0,83 et 180° hors phase) pour la fenêtre centrée au temps 900 ms. D'ailleurs, la partie B illustre encore mieux que les épisodes oscillatoires peuvent devenir synchrones pour de courtes périodes de temps. Est-ce que dans le contexte d'une tâche avec des événements précis les oscillations peuvent se synchroniser plus régulièrement? C'est l'objectif recherché dans les enregistrements chez le singe B.

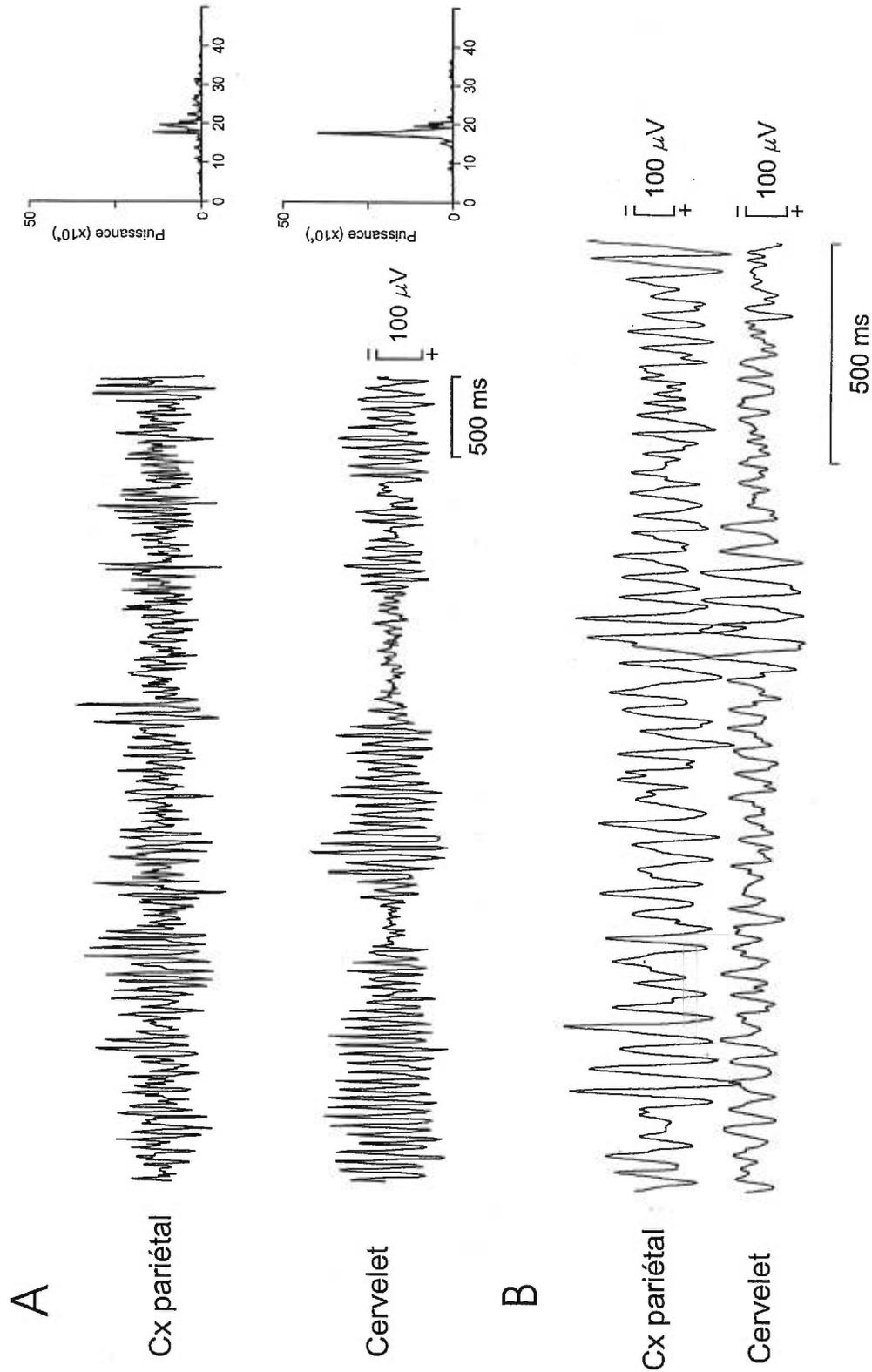


Fig. 5.1. Enregistrements simultanés avec une microélectrode dans le cervelet et une dans le cortex pariétal (aire 2) chez le singe immobile. A: Tracés du cortex pariétal et du cervelet avec les spectres de fréquences (FFT) correspondants. B: Tracés montrant des épisodes oscillatoires qui peuvent être synchronisés pour de courtes périodes, ici hors phase d'environ 180°.

*2.2. Relations cortex pariétal-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, main gauche)*

Un total de 18 sessions d'enregistrements simultanés des oscillations dans les PCL dans le cortex pariétal droit et le lobule paramédian gauche du singe B ont été effectuées. Dans 3 sessions pour lesquelles les enregistrements cérébraux ont été effectués dans l'aire 7, les oscillations de PCL n'étaient pas modulées dans la condition de main gauche, et ces sessions ont été délaissées. Dans les 15 sessions restantes, la localisation des trajets dans le cortex montre que 5 des trajets sont dans l'aire 5 et que les 10 autres sont localisés dans la partie postérieure de l'aire 1, ou bien dans l'aire 2. Le plus souvent, des champs récepteurs cutanés ont été identifiés sur l'avant-bras gauche. Pour ces 15 sessions, toutes ont été testées dans la condition main gauche. Les autres conditions expérimentales ont aussi été testées dans certaines sessions (main droite: 5/15; sans bouton: 9/15). L'activité oscillatoire des PCL dans le lobule paramédian était comparable à Pellerin et Lamarre (1997), les fréquences des oscillations cérébelleuses étant entre 14 et 21 Hz (moyenne: 17 Hz). Les fréquences des oscillations dans le cortex pariétal étaient similaires à celles rapportées par Rougeul et al. (1979), entre 16 et 22 Hz (moyenne: 18 Hz).

La Fig. 5.2 illustre un exemple représentatif de modulation des oscillations dans les PCL dans les deux régions, pour un essai alors que le singe B pressait un bouton avec la main gauche. La partie du haut représente l'activité des PCL enregistrée simultanément dans le cortex cérébral (Cx - partie postérieure de l'aire 1-aire 2) et dans le lobule paramédian du cervelet (Cb). La partie du bas représente

l'exécution de la tâche avec le bouton étant pressé dans ce cas 1,5 s après l'apparition du son, et les spectrogrammes des FFT et les corrélogrammes correspondant aux différentes périodes de l'essai marquées a, b, c et d. Comme les oscillations dans les PCL sont modulées dans la tâche, les différentes périodes montrent différentes propriétés oscillatoires et de corrélation. Des oscillations apparaissent dans les deux régions durant la période a, avant l'apparition du stimulus sonore, avec des fréquences respectives de 12-18 Hz pour le cervelet et de 15-22 Hz pour le cortex; l'activité oscillatoire semble modérément corrélée entre les deux régions. Durant la période b, après l'apparition du stimulus sonore, les oscillations dans les PCL sont perturbées dans les deux régions. Durant la période c, celle précédant la pression du bouton, les oscillations dans les PCL aux alentours de 18 Hz augmentent substantiellement dans le cervelet et le cortex, et le coefficient de corrélation croisée augmente jusqu'à presque une valeur de 1, avec une phase de 0 ms dans ce cas. Durant la période d, la période qui suit la pression du bouton et qui approche la fin de l'essai, l'activité oscillatoire reprend dans chaque structure avec des fréquences et une corrélation similaires à ceux de la période a. Cette figure montre clairement que les oscillations dans les PCL des deux régions sont modulées par l'occurrence du stimulus et le mouvement effectué par le singe. Comme l'exemple du chapitre 4, les oscillations dans les PCL du cervelet sont modulées de façon similaire à celles montrées par Pellerin et Lamarre (1997). La présence d'oscillations dans le cortex et le cervelet alors que le singe est attentif à l'apparition du son ou lors de l'attente avant la pression du bouton montre que pour ces événements, un traitement d'information similaire

semble s'opérer. Ceci est aussi reflété dans la synchronisation entre les oscillations, qui diffère aussi selon les périodes. Une certaine synchronisation peut être visible alors que des oscillations sont présentes sur les deux tracés, et la corrélation maximale survient lors de la période  $c$ , juste avant la pression du bouton.

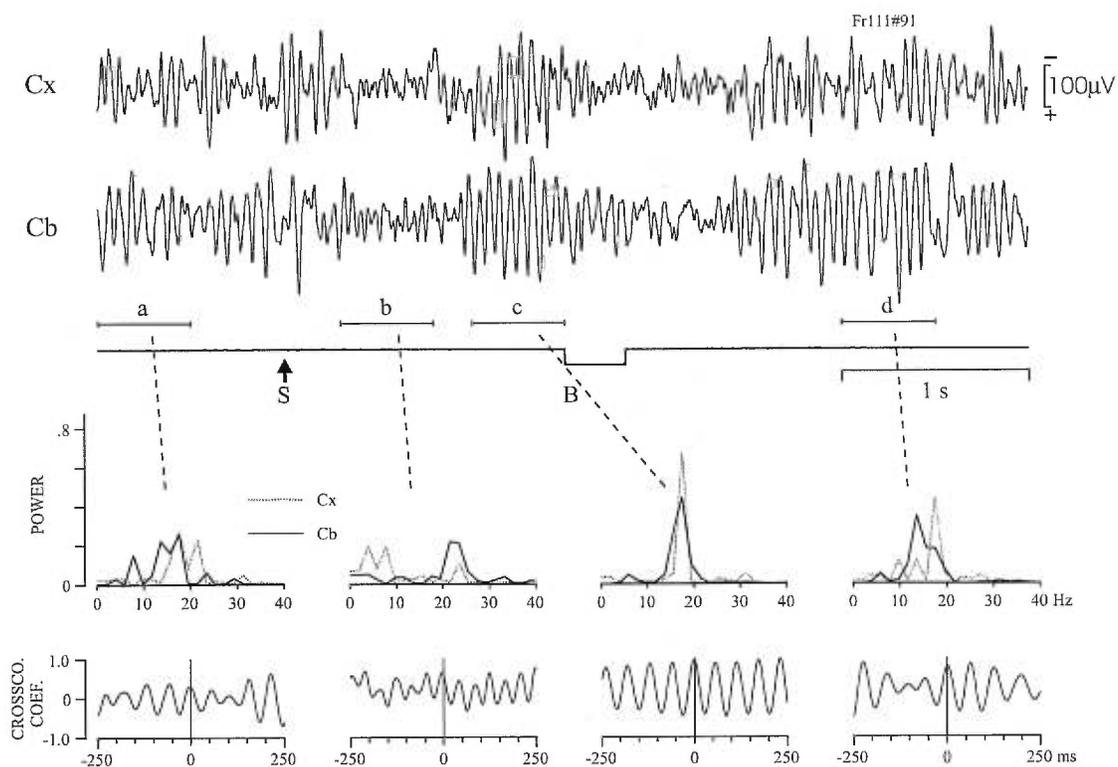


Fig. 5.2 Modulation et synchronisation des oscillations de PCL durant un essai dans la condition main gauche. Haut: Oscillations de PCL enregistrées simultanément dans l'aire pariétale 1-2 du cortex cérébral (Cx) et dans le lobule paramédian du cervelet (Cb), avec l'échelle temporelle montrant l'apparition du stimulus sonore et la pression du bouton. Bas: Spectres de fréquence (FFT) et corrélogrammes de corrélation croisée correspondant aux fenêtres de 250 ms des périodes a, b, c et d.

Ces résultats recueillis pour un seul essai sont suffisamment représentatifs pour être reproductibles sur une série d'essais. La Fig. 5.3 illustre les résultats pour une session comprenant en premier la condition main gauche, puis la condition main droite. Les coefficients de corrélation calculés pour des fenêtres déplacées dans le temps pour couvrir la durée totale des essais sont montrés en A et C. Pour une meilleure stabilité des paramètres temporels, seulement les essais récompensés sont présentés ici, mais une analyse de tous les essais où le singe effectue la tâche donne les mêmes résultats. Dans la partie A, les oscillations dans les PCL du lobule paramédian du cervelet et de l'aire pariétale 1-2 deviennent plus synchronisées dans la période précédant la pression du bouton, pour la condition main gauche. La tâche comportementale a donc eu un effet sur la synchronisation des PCL, comme on peut le voir par la différence entre la condition main gauche et la situation contrôle. Cette situation contrôle est obtenue en enregistrant les oscillations dans les PCL des deux structures pendant que le singe reste tranquillement assis, attentif à l'environnement. Ces résultats sont similaires à ceux d'un seul essai, et montrent une synchronisation augmentée même pour un groupe d'essais. La partie C de la Fig. 5.3 montre les coefficients de la corrélation croisée calculée pour la même session avec la main gauche, mais ici la fonction a été calculée sur des fenêtres alignées sur le début de la pression du bouton. L'augmentation de synchronisation est encore bien apparente, et le maximum des coefficients de corrélation croisée montre une correspondance temporelle précise avec le début de la pression du bouton. Ceci implique un dialogue soutenu entre les deux structures pour échanger de l'information à ce moment précis.

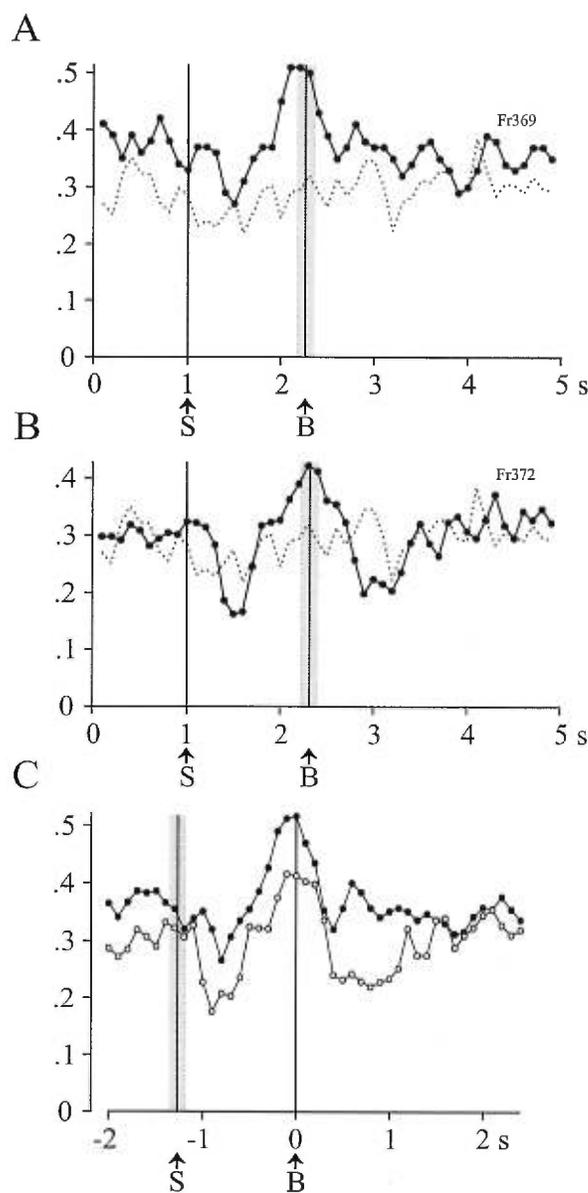


Fig. 5.3 Synchronisation des PCL pour une session, avec les enregistrements pour les conditions main gauche et main droite avec le stimulus sonore. A: Coefficients de corrélation croisée moyens entre les PCL du lobule paramédian du cervelet et de l'aire pariétale 1-2 dans la condition main gauche (103 essais - ligne pleine) et dans la situation contrôle (41 essais - ligne pointillée). B: Comme A, mais condition main droite (75 essais). C: Comparaison entre les coefficients de corrélation croisée dans les conditions main gauche (cercles pleins) et main droite (cercles vides). A et B sont alignés sur le début de l'essai, C est aligné sur le début de la pression du bouton. Les fonctions de coefficient de corrélation croisée ont été calculées sur des fenêtres successives de 200 ms, recoupées de 100 ms. S: début du stimulus sonore et B: début de la pression du bouton. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type.

Est-ce que cette augmentation de synchronisation dans la condition main gauche est présente pour toutes les expériences? Cette question est répondue par les résultats illustrés dans la Fig. 5.4A et B. L'analyse d'expériences individuelles est faite en établissant une valeur de corrélation croisée pré-stimulus (PS), utilisant la moyenne des coefficients de corrélation croisée calculés pour la 1<sup>ère</sup> seconde (dix fenêtres de 200 ms se recoupant par 100 ms), et aussi une valeur de corrélation croisée pour la période près de la pression du bouton (BP, moyenne de trois fenêtres de 200 ms autour du moment du début de pression du bouton). Dans la partie A, 13/15 expériences dans la condition main gauche ont montré une synchronisation augmentée aux alentours de la pression du bouton (test-t indépendant,  $p < 0,01$ ). La partie B de la Fig. 5.4 montre le décours temporel des valeurs moyennes de synchronisation pour les 13 expériences qui montraient une augmentation significative de synchronisation dans la condition main gauche. Ces valeurs moyennes des coefficients de corrélation croisée sont présentées sous forme normalisée avec comme niveau de base la valeur BP moyenne, mise à zéro; les écarts-types sont aussi affichés. Cette partie montre une augmentation graduelle de la synchronisation jusqu'à la pression du bouton, et son déclin subséquent.

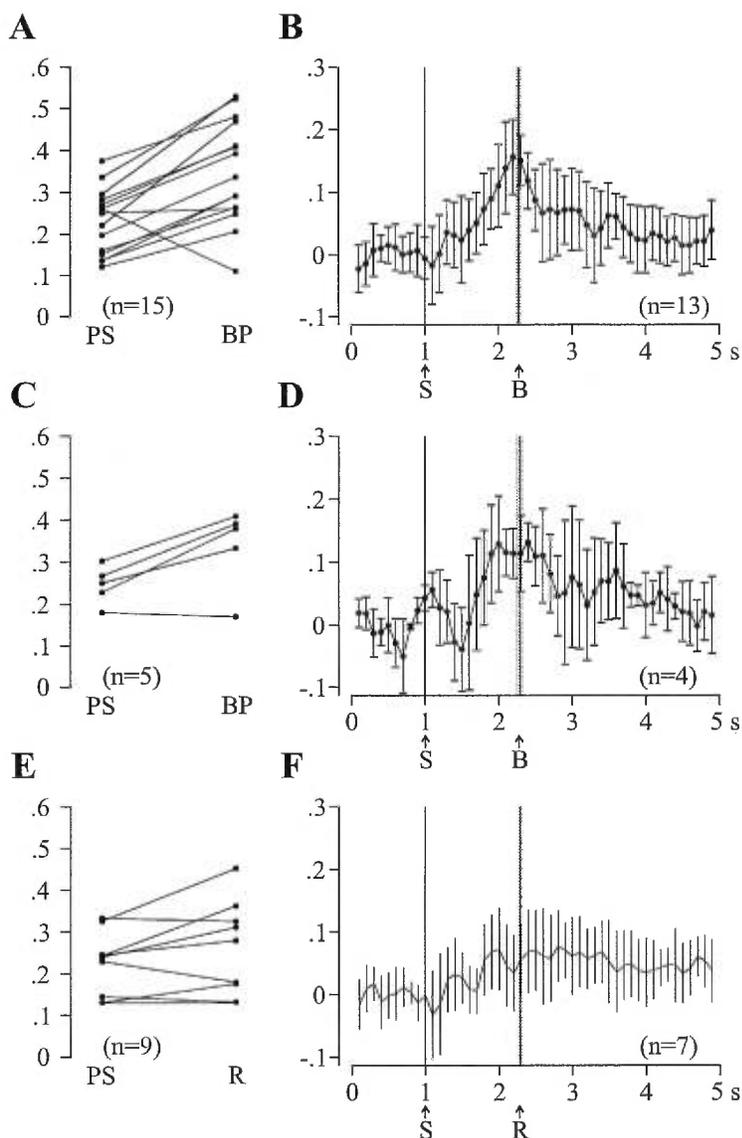


Fig. 5.4 Synchronisation des PCL pour l'ensemble des sessions dans les 3 conditions expérimentales. A (n=15) et B (n=13): main gauche; C (n=5) et D (n=4): main droite; E (n=9) et F (n=7): sans bouton. A, C et E: Coefficients de corrélation croisée moyens pour chaque expérience, calculés pour deux périodes, pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP) ou récompense (R). La période PS utilise les coefficients de corrélation croisée moyens pour les 10 premières fenêtres de 200 ms. Les périodes BP ou R utilisent la moyenne de 3 fenêtres de 200 ms (celle contenant le temps moyen de début de pression du bouton ou récompense, celle avant et celle après). B, D et F: Moyennes et écarts-types des coefficients de corrélation croisée (calculés comme pour la Fig. 5.2A) pour chaque expérience dans chaque condition expérimentale. Les valeurs pour chaque expérience sont normalisées en rapport avec la moyenne des valeurs PS. S: début du stimulus, B: début de pression du bouton, R: récompense. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type.

*2.3. Relations cortex pariétal-cervelet au cours d'une tâche comportementale  
(singe B, main droite)*

Des résultats similaires de modulation des oscillations dans les PCL et de synchronisation pariéto-cérébelleuse sont rencontrés alors que le singe presse le bouton avec la main droite. En effet, nous avons aussi vu une augmentation de synchronisation dans la condition main droite: c'est ce qui est montré dans les parties B et C de la Fig. 5.3. Ces résultats proviennent de la même session montrée dans la partie A, mais ici pour le bloc d'essais correspondant à la condition main droite. En B, on peut voir que cette augmentation de synchronisation n'était pas aussi forte que pour la condition main gauche, mais était clairement modulée et augmentée près de la pression du bouton. Ici aussi, une différence est observable entre la condition main droite et la situation contrôle, qui est reproduite de nouveau dans la partie B. Dans la partie C, l'augmentation de synchronisation est encore visible alors que les coefficients de corrélation croisée ont été calculés sur des fenêtres alignées sur le début de la pression du bouton. Une différence entre les conditions y est encore notable dans la synchronisation, celle-ci atteignant un maximum plus élevé pour la condition main gauche que pour la condition main droite.

L'analyse de l'ensemble des expériences de la condition main droite est exposée dans la Fig. 5.4C et D. Les valeurs PS et BP ont encore été calculées comme pour la partie A, et la normalisation en D a été effectuée de manière semblable à ce qui a été fait en B. Dans la partie C, l'augmentation des coefficients de corrélation croisée moyens entre la période PS et BP a été significative pour 4/5 des expériences

de la condition main droite (test-t indépendant,  $p < 0,01$ ). Pour les sessions comprenant les conditions main gauche et main droite ( $n=5$ ), l'augmentation de la synchronisation dans la condition main gauche était toujours supérieure à celle dans la condition main droite. La Fig. 5.4D montre le décours temporel des coefficients de corrélation croisée pour les quatre expériences de la condition main droite qui correspondent (mêmes sites d'enregistrement) aux expériences de la condition main gauche ayant eu une augmentation significative: l'augmentation graduelle de synchronisation jusqu'au moment de début de pression du bouton y est encore visible, de même que son déclin jusqu'à la fin de l'essai.

#### *2.4. Relations cortex pariétal-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, en l'absence de mouvement)*

Les résultats des conditions main gauche et main droite montrent que l'exécution de la tâche comportementale occasionne une synchronisation pariéto-cérébelleuse centrée sur la pression du bouton. Que se passe-t-il si le singe n'est pas volontairement actif mais est exposé à une relation temporelle relativement stable entre le stimulus et la récompense? La partie E de la Fig. 5.4 montre que dans la condition sans bouton ( $n=9$ ), les coefficients de corrélation croisée près du temps de la récompense (R) n'étaient pas toujours augmentés. En effet, seulement 3/9 expériences montrent une augmentation significative (test-t indépendants  $p < 0,01$ ), en comparant les périodes de PS et R (cette dernière correspondant temporellement à la période du début de pression du bouton pour les autres conditions). Ceci est différent

des conditions de main gauche et main droite, et lorsqu'une certaine synchronisation apparaît, elle est inférieure aux conditions de main gauche ou main droite. Comme le montre la Fig. 5.4F, le décours temporel de la synchronisation le long de l'essai, pour les 7 expériences sans bouton correspondant à des expériences de condition main gauche montrant une augmentation significative, est aussi différent pour cette condition (corrélation croisée moyennée normalisée comme pour Fig. 5.4B et D). On y voit que la synchronisation est légèrement augmentée après l'apparition du stimulus, mais n'atteint jamais des valeurs semblables aux deux autres conditions. Ce déroulement temporel diffère aussi des autres conditions sous l'aspect que la synchronisation moyenne demeure à son maximum jusqu'à la fin de l'essai. Il ressort aussi des analyses des expériences individuelles que si une augmentation significative de la synchronisation entre les périodes PS et BP n'est pas retrouvée dans la condition main gauche, aucune augmentation ne sera significative pour les expériences correspondantes dans les conditions main droite et sans bouton.

L'analyse de la synchronisation dans la condition sans bouton montre que les coefficients de corrélation croisée n'augmentent pas en relation avec la récompense, mais y a-t-il une variation dans la modulation des oscillations dans le cervelet et le cortex pariétal causée par le lien temporel stimulus-récompense? Afin de répondre à cette question, une comparaison entre la condition sans bouton et la condition main gauche est illustrée dans la Fig. 5.5. Pour cette analyse, 7 sessions où les mêmes sites d'enregistrement pouvaient être comparés pour les deux conditions ont été sélectionnées. De ces 7 sessions, les 30 premiers essais de chaque expérience où le singe a été récompensé ont été inclus, pour comparer le même nombre d'essais par

condition. Les parties A et B de la Fig. 5.5 illustrent la trace rectifiée moyenne des PCL pour les 210 (7 x 30) essais, permettant de constater la variation dans la présence d'oscillations dans les PCL dans le cervelet et le cortex cérébral tout au long de l'essai. La moyenne pour les 7 expériences de la condition main gauche est présentée en A, alors que la partie B montre la moyenne des 7 expériences correspondantes pour la condition sans bouton. Les oscillations dans les PCL sont clairement perturbées par le stimulus dans la condition main gauche, mais augmentent de nouveau, et après une faible diminution due au mouvement, retournent au niveau initial pré-stimulus. La condition sans bouton est bien différente: les oscillations ont clairement augmenté dans le cervelet et le cortex cérébral après l'apparition du stimulus, pour atteindre un niveau maximal juste avant la période de récompense. Dans les parties C et D de la figure, les coefficients de corrélation croisée moyens pour les 7 sessions montrent une autre différence entre les deux conditions. Alors que la synchronisation atteint son sommet près du début de pression du bouton dans la condition main gauche, il n'y a pas d'augmentation dans la condition sans bouton. Ainsi, il est clair que les oscillations sont modulées par les deux conditions, quoique différemment: aussi, la tâche motrice est nécessaire pour entraîner une synchronisation cérébro-cérébelleuse des oscillations.

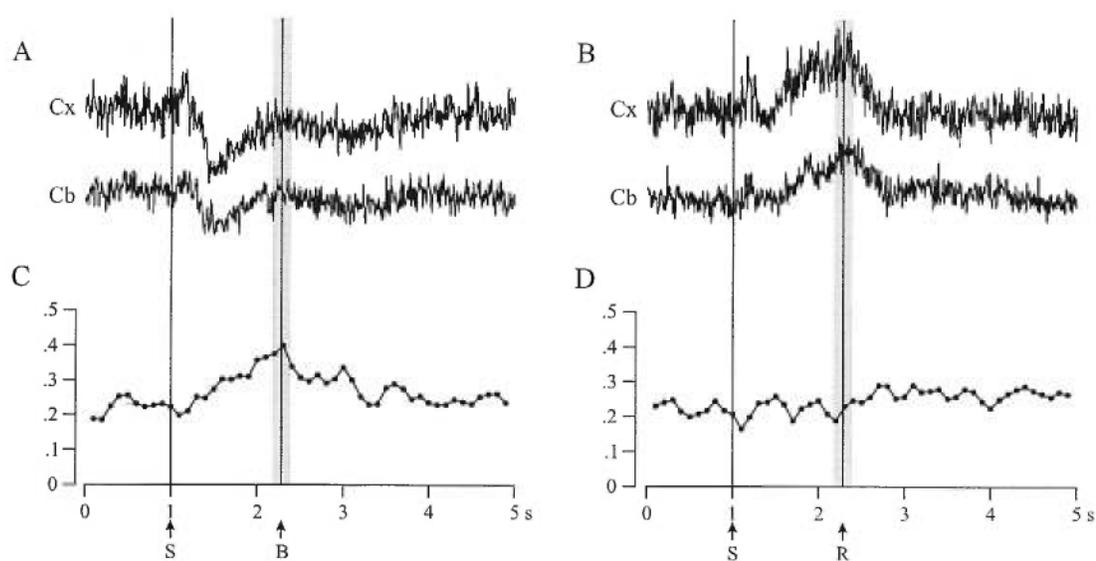


Fig. 5.5 Modulation et synchronisation des PCL de 7 sessions durant lesquelles les deux conditions de main gauche (A et C) et sans bouton (B et D) ont été testées. Les premiers 30 essais récompensés de chaque session et condition ont été regroupés. A et B montrent le signal de PCL rectifié moyen pour les 210 (7 x 30) essais dans le cortex pariétal (Cx) et le cervelet (Cb) pour chaque condition expérimentale. C et D montrent les coefficients de corrélation croisée moyens calculés comme pour la Fig. 5.3A dans les deux conditions. S: début du stimulus; B: début de la pression du bouton; R: récompense. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type.

### 3. *Discussion brève*

Des résultats de Pellerin et Lamarre (1997) ont montré que les oscillations des PCL du cervelet avaient un comportement semblable aux oscillations décrites par Rougeul et al. (1979). Des enregistrements préliminaires ont montré que les oscillations pouvaient montrer des périodes de synchronisation chez le singe éveillé, sans aucune tâche. Chez un singe entraîné à une pression d'un bouton en réponse à un stimulus, nos résultats montrent que les oscillations de PCL du cervelet et du cortex pariétal sont modulées dans les trois conditions expérimentales: d'une manière semblable pour les conditions main gauche et main droite, alors qu'elles sont arrêtées par le stimulus et reprennent précédant la pression du bouton; mais différemment pour la condition sans bouton, alors que l'apparition du son provoque la présence d'oscillations qui semblent liées à l'expectative du singe. La similarité de la modulation des oscillations pariétales et cérébelleuses semble indiquer qu'un processus de traitement d'information semblable est en opération dans chaque région.

La synchronisation des oscillations est très claire pour les conditions main gauche et main droite: bien que plus forte dans la condition main gauche, la synchronisation atteint son maximum dans les deux conditions dans l'instant juste précédant la pression du bouton. En se fiant aux hypothèses de binding (Singer et al., 1997; MacKay, 1997), ceci suggère la formation d'une unité fonctionnelle comprenant le cortex pariétal et le cervelet à cet instant et dans ces conditions. Pour la condition sans bouton, la synchronisation n'est pas aussi prévalente, probablement

parce que dans cette condition, la formation d'une unité fonctionnelle n'est pas nécessaire.

**CHAPITRE 6: RÉSULTATS**

*D. Synchronisation des oscillations 15-25 Hz des PCL dans le cervelet  
avec les oscillations du cortex moteur*

## 1. *Contexte expérimental et méthodologie spécifique*

En étudiant les relations cérébro-cérébelleuses dans la production de mouvements, beaucoup d'intérêt a été porté aux liens entre le cortex moteur et le cervelet. Le cortex moteur et le cervelet sont considérés comme des partenaires dans l'élaboration des mouvements et dans l'exécution motrice. Une évaluation préliminaire des relations cérébro-cérébelleuses a été effectuée chez le singe A, alors que ce singe était assis calme. Afin d'étudier la possibilité que ces deux régions interagissent dans notre tâche comportementale, le singe B a été testé dans les conditions main gauche, main droite et sans bouton, alors que des enregistrements simultanés des oscillations du cortex moteur et du cervelet ont été effectués.

## 2. *Résultats*

### 2.1. *Relations cortex moteur-cervelet chez le singe immobile (singe A)*

Quelques sessions d'enregistrements simultanés cortex moteur-cervelet ont été effectuées chez le singe A. Dans nos conditions, le phénomène oscillatoire est moins prévalent dans le cortex moteur que pour les enregistrements dans le cortex pariétal. Ainsi, la relation entre les oscillations cérébelleuses et celles du cortex moteur était plus difficile à évaluer. Néanmoins, la Fig. 6.1 montre un exemple d'enregistrement simultané entre les oscillations du cortex moteur et du cervelet, chez le singe A. Comme montré, les oscillations du cortex moteur ne sont pas évidentes, comme elles ne l'étaient pas pour la majorité des enregistrements. Cet échantillon illustre des oscillations à 17 Hz dans le lobule paramédian du cervelet et des oscillations de 20-40

Hz dans le cortex moteur (principalement 20 Hz). De plus, dans cette figure, les oscillations du cervelet et du cortex moteur ne semblent pas avoir de relation définie. Le calcul de la corrélation croisée sur des fenêtres successives de 200 ms se recoupant de 100 ms confirme qu'une relation entre les deux tracés est difficile à définir, les coefficients dépassant rarement 0,4. Est-ce que ceci serait causé par l'absence d'événement qui pourrait les synchroniser? C'est ce que nous avons testé chez le singe B.

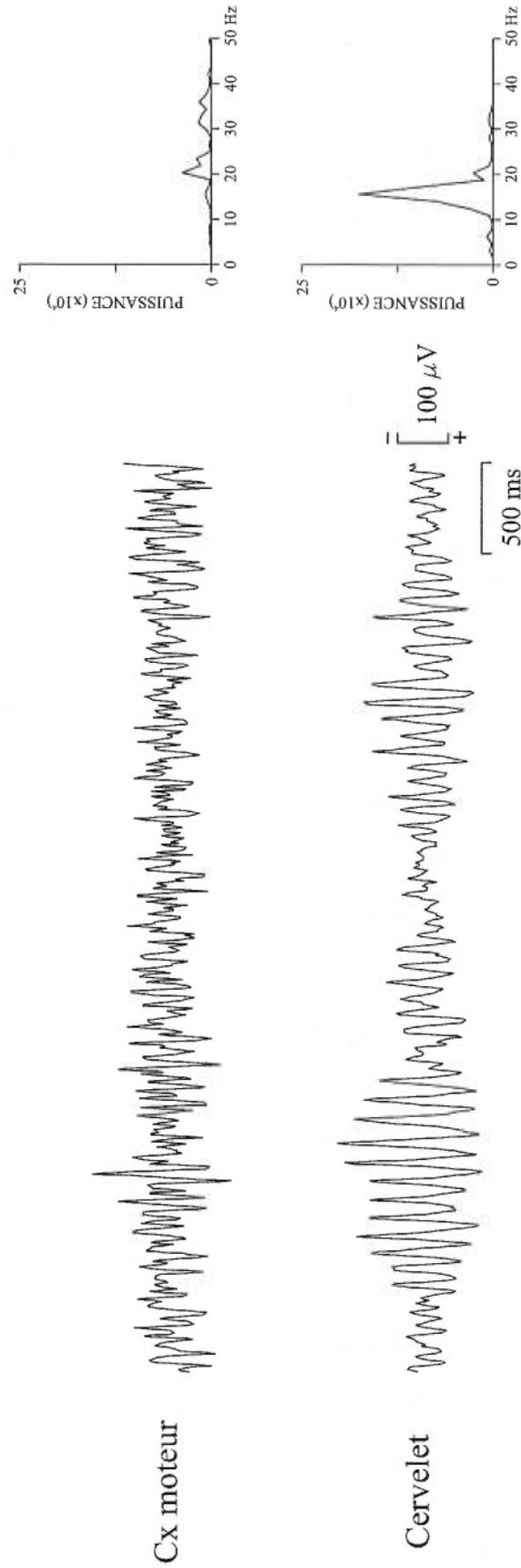


Fig. 6.1. Exemple d'enregistrement simultané des oscillations du cortex moteur et du cervelet, chez le singe A. À droite, le spectre de fréquences jusqu'à 50 Hz calculé avec les FFT.

*2.2. Relations cortex moteur-cervelet au cours d'une tâche comportementale  
(singe B, main gauche)*

Chez le singe B, des oscillations dans les PCL du cortex moteur apparaissaient assez couramment, à des fréquences s'approchant de 20 Hz. Cinq sessions différentes ont servi à caractériser les relations entre le cortex moteur et le lobule paramédian du cervelet, alors que le singe était en situation comportementale. Parmi ces sessions, toutes ont été testées dans la condition main gauche (5/5), 4/5 aussi dans la condition main droite, et 5/5 dans la condition sans bouton. En moyenne, les oscillations dans les PCL pour ces sessions avaient des fréquences de 18 Hz pour le cervelet, tout comme pour le cortex moteur.

Les oscillations des deux régions étaient modulées lors de la condition main gauche: ceci est illustré dans la Fig. 6.2A. Dans la partie supérieure de la figure, on peut voir le signal des PCL du cervelet (Cb) et du cortex moteur (Cx) rectifié et moyenné pour les 50 essais d'une expérience dans la condition main gauche. Ici, le signal des PCL a été filtré selon une bande passante de 15 à 20 Hz pour une meilleure clarté du phénomène oscillatoire. Dans la partie inférieure de la figure, les coefficients de corrélation croisée moyens pour la même expérience sont illustrés, calculés pour des fenêtres successives de 200 ms se recoupant de 100 ms. Cette figure illustre donc que les oscillations dans chaque région sont arrêtées par l'apparition du stimulus sonore, reprennent près de l'exécution de la pression du bouton, et diminuent légèrement par la suite. La synchronisation est aussi illustrée, par l'augmentation progressive des coefficients de corrélation croisée à partir de l'apparition du son jusqu'à la pression du bouton, et le retour au niveau pré-stimulus.

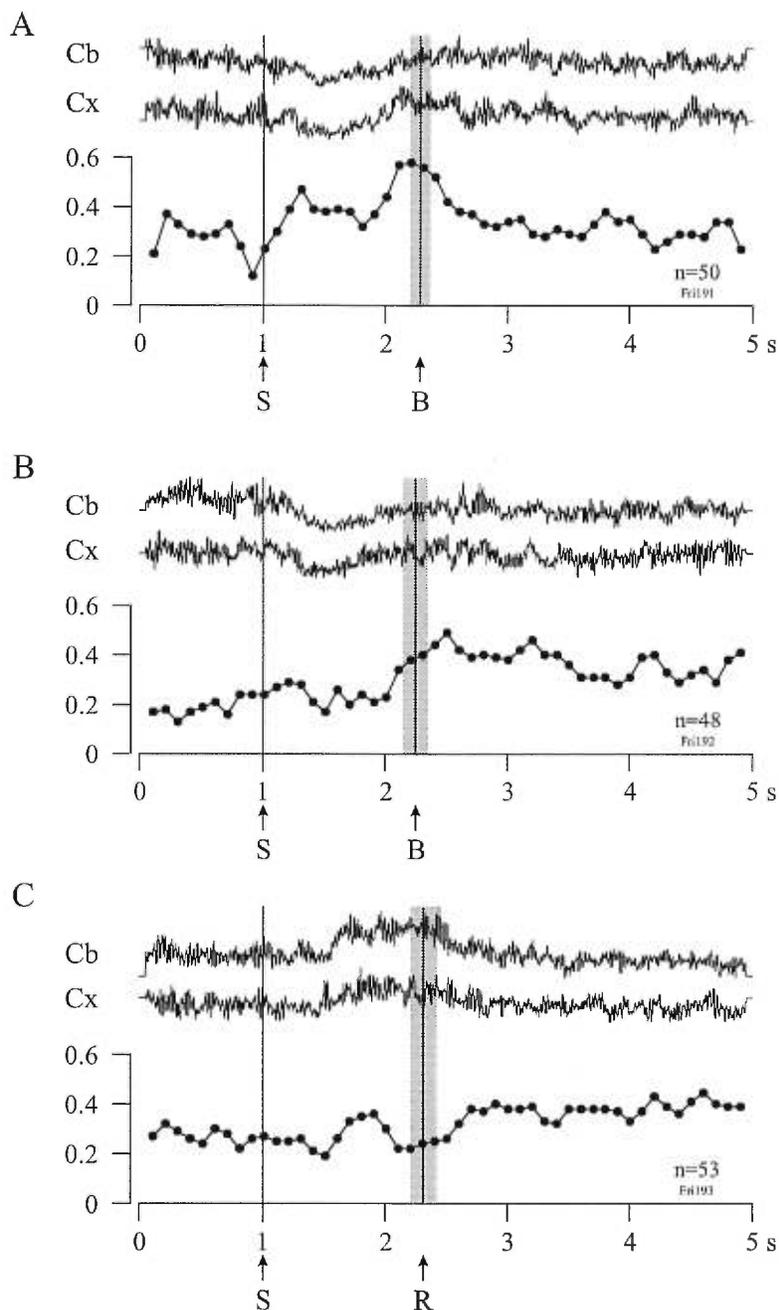


Fig. 6.2 Modulation et synchronisation des oscillations du cortex moteur (Cx) et du cervelet (Cb) lors d'une session comportant les trois conditions expérimentales pour les mêmes sites d'enregistrement. A: condition main gauche (n=50 essais), B: condition main droite (n=48), C: condition sans bouton (n=53). La partie supérieure de chaque division contient le signal des PCL rectifié pour le cervelet et le cortex moteur, alors que la partie inférieure illustre les coefficients de corrélation croisée calculés pour des fenêtres de 200 ms se recoupant de 100 ms. S: stimulus sonore, B: début de pression du bouton, R: récompense. Ligne verticale et ombrage: moyenne et écart-type.

Afin de déterminer si cette synchronisation cortex moteur-cervelet est un phénomène robuste, la Fig. 6.3 montre la synchronisation retrouvée dans chaque condition et expérience, comme la Fig. 5.4 du chapitre précédent. Ici aussi, des valeurs pré-stimulus (PS) et près de la pression du bouton (BP) ont été calculées à partir des valeurs de corrélation croisée afin de déterminer si une augmentation de la synchronisation a été apportée par la condition expérimentale, et les coefficients de corrélation croisée normalisés ont été calculés pour illustrer le décours temporel de la synchronisation dans l'essai.

Les résultats de la condition main gauche sont illustrés en A et B de la Fig. 6.3. Ainsi, 5/5 des expériences affichent une augmentation de synchronisation pour la période BP (test-t indépendant,  $p < 0,01$ ). De plus, le décours temporel de la synchronisation moyenne pour les 5 expériences montre ici aussi une augmentation de la synchronisation au moment du début de la pression du bouton, qui diminue par la suite.

### *2.3. Relations cortex moteur-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, main droite)*

Les oscillations dans les deux régions sont aussi modulées dans la condition main droite. Ceci est illustré dans la Fig. 6.2B pour une expérience complète. À l'inspection de la figure, il est possible de voir une diminution des oscillations dans le cortex moteur et aussi dans le cervelet suite à l'apparition du son, avec une reprise des oscillations jusqu'à la pression du bouton et un retour au niveau initial à la fin de

l'essai. Dans cette condition, la reprise des oscillations semble plus tardive que pour la condition main gauche.

La synchronisation due au mouvement entre les oscillations du cortex moteur et du cervelet est aussi une caractéristique de la condition main droite. En effet, la partie inférieure de la Fig. 6.3B montre que les coefficients de corrélation croisée moyens augmentent près de la pression du bouton, bien qu'un peu plus tardivement que pour la condition main gauche. Ce type de synchronisation est aussi remarquable dans l'analyse des expériences individuelles, comme montré dans les Fig. 6.3C et D. Ainsi, 4/4 des expériences montrent une augmentation significative de la synchronisation pour la période BP en comparaison avec la période PS (test-t indépendant,  $p < 0,01$ ). Le décours temporel de la synchronisation pour l'ensemble des expériences de la condition main droite est aussi semblable à la condition main gauche, montrant un maximum près du moment de début de pression du bouton.

#### *2.4. Relations cortex moteur-cervelet au cours d'une tâche comportementale (singe B, absence de mouvement)*

Les oscillations dans chacune des deux régions sont aussi modulées par la condition sans bouton. Suite à l'apparition du son, les oscillations augmentent dans les deux régions, comme montré dans la Fig. 6.2C, ce qui peut être constaté par l'accroissement de l'amplitude du signal des PCL rectifié et moyenné pour l'expérience. Les oscillations diminuent aussi suite à la réception de la récompense. La Fig. 6.2C montre aussi l'absence d'augmentation de synchronisation des

oscillations entre les deux régions dans cette condition, si ce n'est que d'une faible augmentation tardive vers la fin des essais. L'augmentation de synchronisation est résolument plus faible que pour les sessions correspondantes dans la condition main gauche.

L'analyse de la synchronisation des PCL du cortex moteur et du cervelet pour les expériences individuelles révèle aussi que la condition sans bouton ne semble pas montrer une synchronisation augmentée robuste près du moment de la récompense. Ainsi, seulement 2/5 des expériences montrent une augmentation significative des coefficients de corrélation croisée pour la période R (test-t indépendant,  $p < 0,01$ ). Cette disparité est aussi visible dans le décours temporel de la synchronisation: celui-ci est beaucoup moins modulé que pour les conditions main gauche et main droite, où l'augmentation de la synchronisation est claire près du moment de la pression du bouton. La condition main gauche est celle qui offre la valeur de synchronisation la plus élevée lors de cet événement.

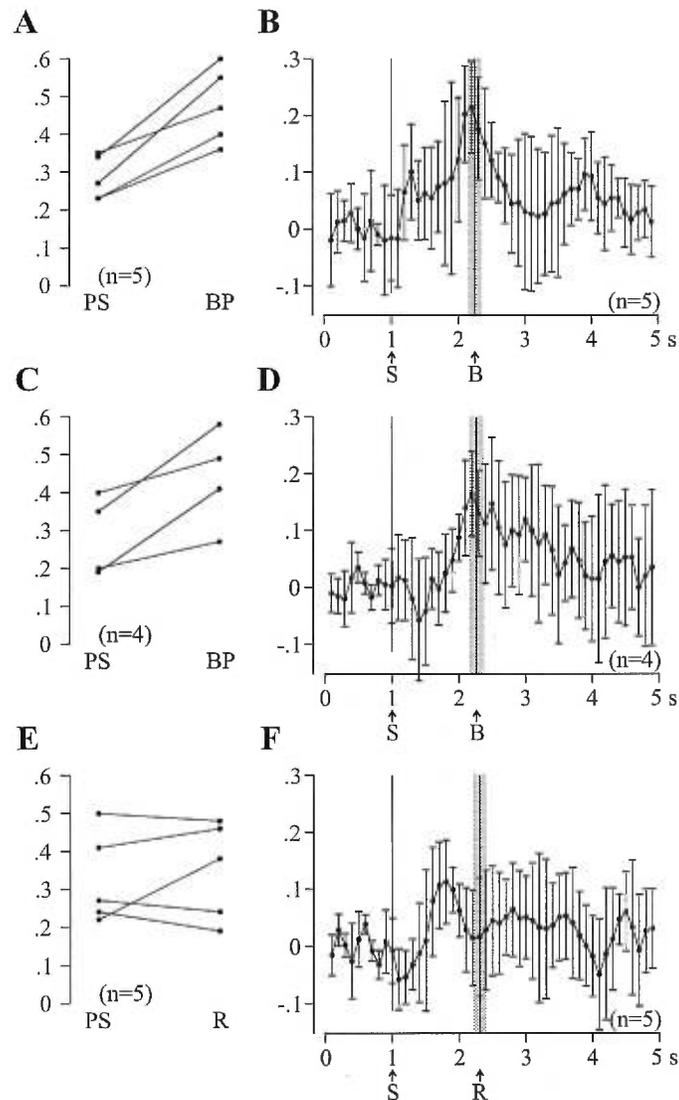


Fig. 6.3. Synchronisation des PCL pour l'ensemble des sessions dans les 3 conditions expérimentales. A et B: main gauche,  $n=5$ ; C et D: main droite,  $n=4$ ; E et F: sans bouton:  $n=5$ . A, C et E: Coefficients de corrélation croisée moyens pour chaque expérience, pour les périodes pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP) ou récompense (R). Période PS: coefficients de corrélation croisée moyens pour les 10 premières fenêtres de 200 ms. Périodes BP ou R: moyenne de 3 fenêtres de 200 ms (celle contenant le temps moyen de début de pression du bouton ou récompense, celle avant et celle après). B, D et F: Moyennes et écarts-types des coefficients de corrélation croisée pour chaque expérience dans chaque condition expérimentale. Les valeurs pour chaque expérience sont normalisées en rapport avec la moyenne des valeurs PS. S: début du stimulus, B: début de pression du bouton, R: récompense. Lignes verticales et ombrages: moyenne et écart-type.

### 3. *Discussion brève*

Dans ce chapitre, les résultats montrent que les oscillations dans les PCL du cortex moteur se synchronisent avec celles du cervelet lors d'une tâche de pression du bouton, avec la main gauche ou la main droite. Les oscillations dans les deux régions sont aussi modulées en relation avec la tâche motrice. Dans une condition de simple expectative de recevoir une récompense après la survenue d'un stimulus sonore, les oscillations sont modulées dans les deux régions, mais la synchronisation des oscillations ne semble pas requise.

Le cortex moteur et le cervelet interagissent dans la production de mouvements (Brooks, 1981; Leonard, 1998). Les précédents résultats montrent qu'il y a en effet un dialogue entre le cortex moteur et le cervelet lors de la réalisation d'un mouvement appris en réponse à un stimulus. La nature de ce dialogue pourrait résider dans la communication d'information pertinente à la réalisation du mouvement: ainsi, les oscillations supporteraient une synchronisation entre les deux régions, qui pourrait représenter une forme de binding moteur (König et Engel, 1995; Singer et al., 1997). Le "langage" de ces informations est difficile à décoder avec les expériences présentes, mais pourrait être sensoriel comme spéculé dans le cas des liens cérébro-cérébelleux impliquant le cortex pariétal et comme avancé dans certains modèles du cervelet (Wolpert et al., 1998), tout comme être aussi sous forme de commandes motrices, ou une forme hybride sensori-motrice. D'autres expériences seront nécessaires afin d'établir la nature de ces interactions.

## CHAPITRE 7: RÉSULTATS

*E. Patrons spatiaux de synchronisation des oscillations 15-25 Hz des  
PCL dans le cervelet*

## 1. *Contexte expérimental et méthodologie spécifique*

Une organisation parasagittale a été postulée pour le cervelet selon son organisation anatomique basée sur l'expression de certaines protéines (Hawkes, 1997), sur les neurotransmetteurs comme l'acétylcholine (Voogd et Ruigrok, 1997), mais aussi sur le patron d'afférences comme les fibres moussues (Heckroth et Eisenman, 1988) et les fibres grimpantes (Oberdick et al., 1998). De plus, l'activité physiologiques semble aussi révéler une organisation parasagittale, comme pour l'activité des potentiels d'action complexes, qui sont mieux synchronisés selon des bandes parasagittales (Sasaki et al., 1989; Lang et al., 1999), mais aussi l'activité mesurée par des colorants sensibles aux changements de voltage locaux, qui semble exprimer une activation préférentiellement rostrocaudale (Chen et al., 1996). Il convient de vérifier si l'activité oscillatoire des PCL montre aussi une plus grande synchronisation selon un plan parasagittal.

## 2. *Résultats*

### 2.1. *Organisation générale des oscillations, singe A*

Comme premier essai de caractériser le patron spatial de synchronisation de l'activité oscillatoire des PCL dans le cervelet, une expérience préliminaire a d'abord été effectuée chez le singe A, où des enregistrements simultanés dans le cervelet ont été effectués selon un arrangement diagonal ou quasi-parasagittal des microélectrodes alors que le singe était immobile mais éveillé. Ces deux arrangements ont montré des propriétés différentes de synchronisation, par le calcul des coefficients de corrélation

croisée. Un exemple est montré à la Fig. 7.1, qui compare les oscillations dans les PCL prises d'un arrangement quasi-parasagittal (microélectrodes A et B, avec une distance de 6,9 mm entre les microélectrodes - 6 mm dans le plan sagittal et 2 mm dans le plan coronal), avec un arrangement diagonal (microélectrodes A et C, avec une distance de 10,6 mm - 8 mm dans le plan sagittal et 6 mm dans le plan coronal). Une comparaison entre les tracés A et B montre des périodes d'oscillations à une microélectrode souvent accompagnées par des oscillations au niveau de la deuxième. De plus, l'agrandissement des tracés A et B montre qu'ils sont synchronisés durant les épisodes d'oscillations. La situation était différente pour l'arrangement diagonal: les oscillations à une microélectrode n'impliquaient pas nécessairement la présence d'oscillations au niveau de la seconde microélectrode. De plus, en agrandissant les deux courbes de l'arrangement diagonal, il est beaucoup moins évident d'y voir une synchronisation.

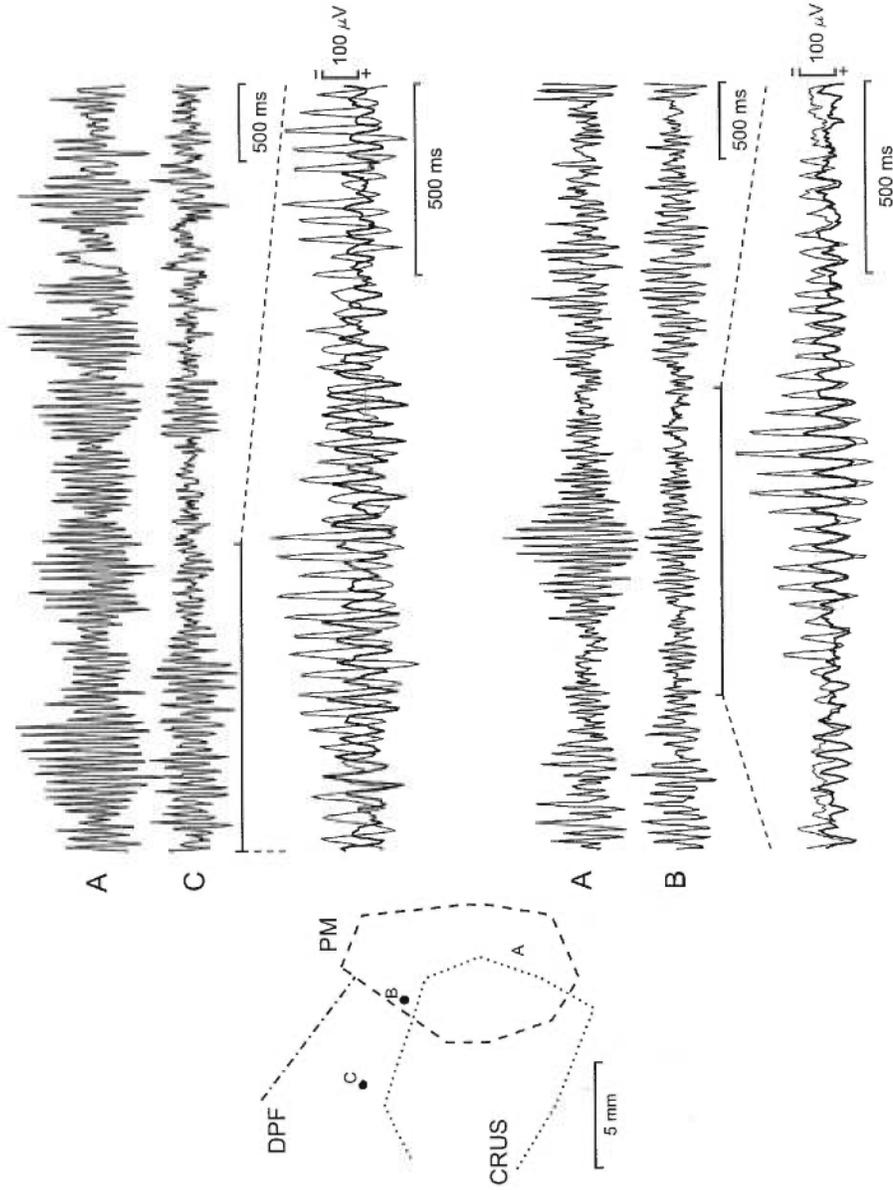


Fig. 7.1 Exemple d'enregistrements simultanés des PCL avec deux microélectrodes dans le cervelet, selon des arrangements quasi-parasagittal (A et B) et diagonal (A et C). À gauche: vue supérieure des trajets et reproduction de l'étendue maximale des lobules PM, DPF et Crus comme à la Fig. 3.4. À droite: tracés provenant de chaque microélectrode et agrandissement de certaines périodes pour voir la synchronisation.

Une analyse quantitative de ces données supportent ces observations: en considérant la session qui contient les enregistrements selon les deux arrangements, l'analyse des propriétés oscillatoires et de la synchronisation aux sites d'enregistrement a été effectuée. Ainsi, dans l'arrangement quasi-parasagittal, 33 essais de 5 s ont été enregistrés; pour l'arrangement diagonal, 29 essais de 5 s ont été enregistrés. Les propriétés oscillatoires aux sites A, B et C sont relativement semblables, sur le plan des fréquences (19-20 Hz) et de la force des oscillations lors des épisodes de rythmes. La durée des épisodes, et le pourcentage du temps qu'occupent ces épisodes sur la durée totale d'acquisition a été effectuée et diffèrent un peu, le site A montrant des épisodes oscillatoires plus soutenus et occupant une plus grande proportion du temps que les deux autres: ce site est situé dans le lobule paramédian.

Une première différence entre les arrangements de microélectrodes est évidente lors de l'identification de la simultanéité des périodes d'oscillations sur les deux microélectrodes. Ainsi, l'arrangement quasi-parasagittal (25.7 %) montre une meilleure proportion de périodes d'oscillations simultanées sur les deux électrodes que l'arrangement diagonal (17.1%) (test-t  $p < 0.05$ ). De plus grand intérêt, cependant, est l'analyse de la synchronisation par le calcul des coefficients de corrélation croisée moyens pour l'ensemble des essais, en utilisant des fenêtres successives de 200 ms se recoupant par 100 ms: l'arrangement quasi-parasagittal a montré une meilleure synchronisation entre les deux sites que l'arrangement diagonal. En effet, le coefficient de corrélation croisée moyen était bien plus bas pour l'arrangement

diagonal (-0,14, i.e., 0,14 et 180° hors phase) que pour l'arrangement quasi-parasagittal (0,41).

Cette différence de synchronisation entre les arrangements quasi-parasagittal et diagonal des microélectrodes pourrait être expliquée par une organisation parasagittale des oscillations, mais aussi par la distance séparant les microélectrodes, et aussi le fait que celles-ci se trouvent dans des subdivisions différentes du cervelet pour les enregistrements selon l'arrangement diagonal. En effet, la figure 7.1 montre bien que l'arrangement diagonal s'étend du lobule paramédian au paraflocculus dorsal. Une vérification plus précise de l'organisation des oscillations était donc nécessaire, et l'organisation des oscillations selon une tâche motrice était aussi une étape à franchir.

### *2.2. Organisation des oscillations, plans parasagittal et coronal et mouvement, singe B*

Afin de vérifier plus précisément l'organisation des oscillations dans le cervelet, un arrangement vraiment parasagittal devait être utilisé, et comparé avec un arrangement coronal. Ceci a été testé chez le singe B, à l'intérieur et à l'extérieur de la tâche comportementale. Ainsi, en utilisant le support à microélectrodes montré à la Fig. 2.1, des enregistrements ont été effectués selon les mêmes conditions que pour les enregistrements cérébro-cérébelleux, de même que des enregistrements en situation contrôle. En plus d'une disposition plus contrastée des microélectrodes, cette méthodologie permettait d'imposer une distance entre les microélectrodes qui était la même pour les arrangements parasagittal et coronal, soit de 6 mm. Une attention

particulière a été accordée afin d'enregistrer autant que possible avec les deux microélectrodes au sein du lobule paramédian, ce qui a été vérifié histologiquement.

La Fig. 7.2 montre les résultats pour la condition main gauche avec les microélectrodes dans les arrangements parasagittal (Sag.) et coronal (Cor.), qui peuvent aussi être comparés avec la situation contrôle (Ctr., où le singe reste assis immobile) selon les deux arrangements. La Fig. 7.2A montre les coefficients de corrélation croisée moyens pour la durée de l'essai alors que le singe effectue la tâche, selon les arrangements coronal (Cor., n=6 expériences) et parasagittal (Sag., n=3), de même que les situations contrôle correspondantes (Ctr. en coronal, n=4; Ctr. en parasagittal, n=1). Cette partie illustre que les arrangements coronal et parasagittal avaient des propriétés de synchronisation différentes: l'arrangement parasagittal avait des coefficients de corrélation croisée plus élevés que ceux de l'arrangement coronal, autant lorsque le singe effectue la tâche que dans la situation contrôle, tout le long de la durée de l'essai. En effet, l'arrangement parasagittal montre des valeurs relativement constantes le long de la durée de l'essai alors que le singe effectue la tâche et aussi pour la situation contrôle (tâche: moyenne de 0,76; Ctr. en sagittal: moyenne de 0,77) alors que les valeurs pour la situation contrôle dans l'arrangement coronal étaient aussi relativement constantes, mais bien inférieures (moyenne de 0,42). Cependant, il est aussi possible de remarquer que la condition main gauche pour l'arrangement coronal montre des valeurs de synchronisation qui varient clairement au travers de l'essai: une augmentation des coefficients de corrélation croisée peut être remarquée suivant le début du stimulus et durant toute la période

précédant la pression du bouton. En fait, la synchronisation est passée de valeurs pré-stimulus de 0,41 (moyenne de la période pré-stimulus) jusqu'à 0,59 précédant le mouvement. Bien que ces valeurs de synchronisation ne rejoignent pas celles de l'arrangement parasagittal, elles diffèrent clairement des valeurs pré-stimulus. Une augmentation de synchronisation précédant le mouvement est donc reconnaissable pour l'arrangement coronal, alors que l'arrangement parasagittal n'affiche pas ce phénomène, probablement par un effet plafond dans la synchronisation, qui est toujours élevée le long de l'essai.

Est-ce que cette augmentation de synchronisation était présente pour chaque expérience? La Fig. 7.2B montre les coefficients de corrélation croisée calculés pour la période pré-stimulus (PS - moyenne des dix premières fenêtres de 200 ms) et pour la période précédant la pression du bouton (BP - moyenne de trois fenêtres de 200 ms, celle contenant la valeur moyenne temporelle de début de pression du bouton, celle avant, et celle après). Ici encore, l'arrangement parasagittal est celui qui fournit les valeurs de synchronisation les plus élevées pour les deux périodes. De plus, une augmentation de synchronisation avant le mouvement était présente pour les 9 expériences (test-t indépendant,  $p < 0.01$ ). La valeur moyenne de la période PS dans l'arrangement parasagittal est passée de 0,74 à une valeur de 0,80 pour la période BP. Pour l'arrangement coronal, la valeur moyenne pour la période PS est passée de 0,41 à 0,58 pour la période BP. L'augmentation de synchronisation était donc plus importante pour l'arrangement coronal.

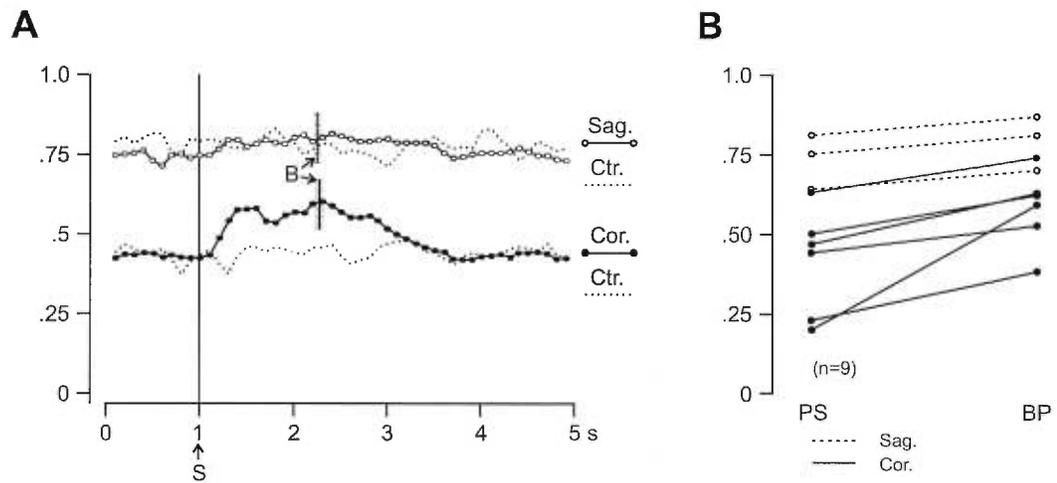


Fig. 7.2 Synchronisation des oscillations dans le cervelet selon les arrangements parasagittal et coronal, dans la condition main gauche et la situation contrôlée. A: Décours temporel des coefficients de corrélation croisée moyens dans chaque condition et arrangement. B: Coefficients de corrélation croisée de chaque expérience calculés pour deux périodes, pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP). S: début du stimulus sonore B: début de pression du bouton. Ligne verticale et ombrage: moyenne et écart-types.

Les enregistrements dans l'arrangement coronal pour la condition main gauche montraient quelquefois une augmentation particulièrement substantielle précédant le mouvement. Une telle session est montrée à la Fig. 7.3. Ici, les enregistrements ont été effectués dans la condition main gauche (n=42 essais), main droite (n=47), la condition sans bouton (n=70), et la situation contrôle (n=67). Dans la partie A de la Fig. 7.3, les coefficients de corrélation croisée moyens pour la série d'essais sont représentés pour chaque condition. Une certaine gradation est visible dans ces valeurs de synchronisation avant le mouvement ou la récompense, selon les différentes conditions. L'augmentation la plus grande est retrouvée dans la condition main gauche, une augmentation est apparente pour la condition main droite, et une faible augmentation est visible pour la condition sans bouton. En guise de comparaison, la synchronisation dans la situation contrôle demeure constante. Une analyse plus quantitative a été effectuée en calculant les valeurs pré-stimulus et pression du bouton ou récompense, représentées dans la Fig. 7.3B. Cette partie de figure montre une gradation similaire pour les coefficients de corrélation croisée selon chaque condition. Ainsi, pour une valeur PS semblable, la condition main gauche a montré la corrélation la plus haute pour la période BP, suivie par la condition main droite, et la valeur pour la condition sans bouton pour la période R. Ces trois conditions ont montré une augmentation significative de la synchronisation de la période PS à la période BP ou R (test-t indépendant,  $p < 0,01$ ). Toutefois, les conditions main gauche et main droite sont celles qui ont le plus changé. En comparaison, la situation contrôle n'a pas montré une augmentation entre les deux périodes (test-t n.s.).

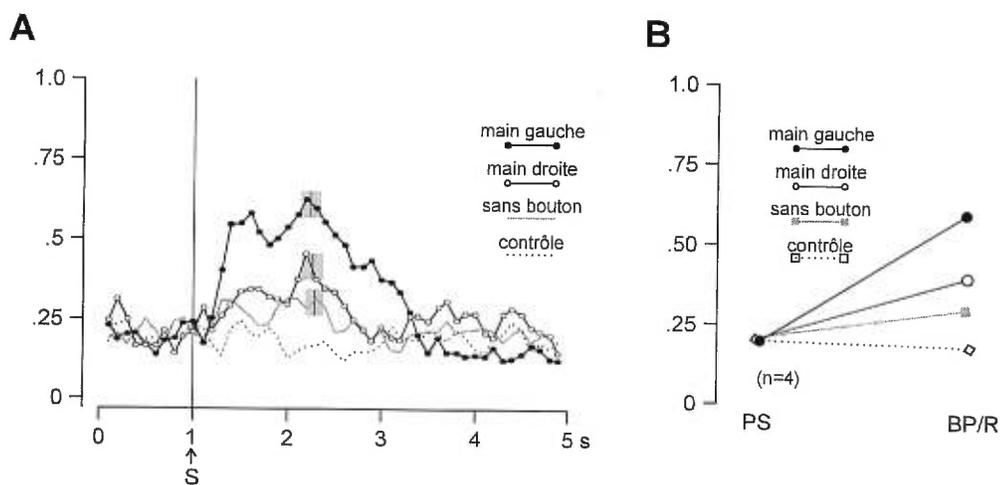


Fig. 7.3 Synchronisation des oscillations lors d'une session regroupant les 3 conditions expérimentales et la situation contrôle. A: Décours temporel des coefficients de corrélation croisée moyens pour chaque expérience. B: Coefficients de corrélation croisée calculés pour les périodes pré-stimulus (PS) et pression du bouton (BP) ou récompense (R). Lignes verticales et ombrages: temps moyen de pression du bouton ou de récompense pour chaque condition. S: début du signal sonore.

### 2.3. Organisation des oscillations, pénétrations rapprochées, singe C

Comme il a été possible de le voir chez le singe B, la synchronisation des oscillations selon le plan parasagittal était relativement forte, atteignant des moyennes de 0,7 - mais cette synchronisation montrait des valeurs beaucoup plus faibles selon un arrangement coronal. Comme la distance entre les microélectrodes dans les expériences chez le singe B était de 6 mm, ce qui est considérable considérant le tissu neuronal les séparant, il demeure possible, malgré nos efforts, que les microélectrodes étaient positionnées de manière à enregistrer dans deux sous-régions différentes du cervelet, particulièrement alors que les microélectrodes sont placées selon l'arrangement coronal. Une manière de contourner ce problème est de rapprocher les microélectrodes d'enregistrement pour assurer qu'elles sont assez proches pour se retrouver dans une seule sous-structure. Ainsi, des enregistrements avec les microélectrodes séparées de 3 mm ont été effectués chez le singe C, afin de vérifier l'organisation des oscillations selon les plan parasagittal et coronal. Ce singe est naïf quant aux tâches motrices et les enregistrements ont été effectués alors qu'il restait assis tranquille, attentif à son environnement.

La Fig. 7.4 montre la synchronisation dans les cas d'enregistrements dans les arrangements parasagittal et coronal, les coefficients de corrélation croisée calculés encore selon des fenêtres de 200 ms se recoupant de 100 ms. Dans le plan parasagittal, la valeur de synchronisation s'approche de 0,7 alors que pour le plan coronal, la corrélation croisée montre des valeurs nettement inférieures s'approchant de 0,3. Cette expérience confirme donc encore l'organisation parasagittale des oscillations de PCL du cervelet, chez un troisième singe.

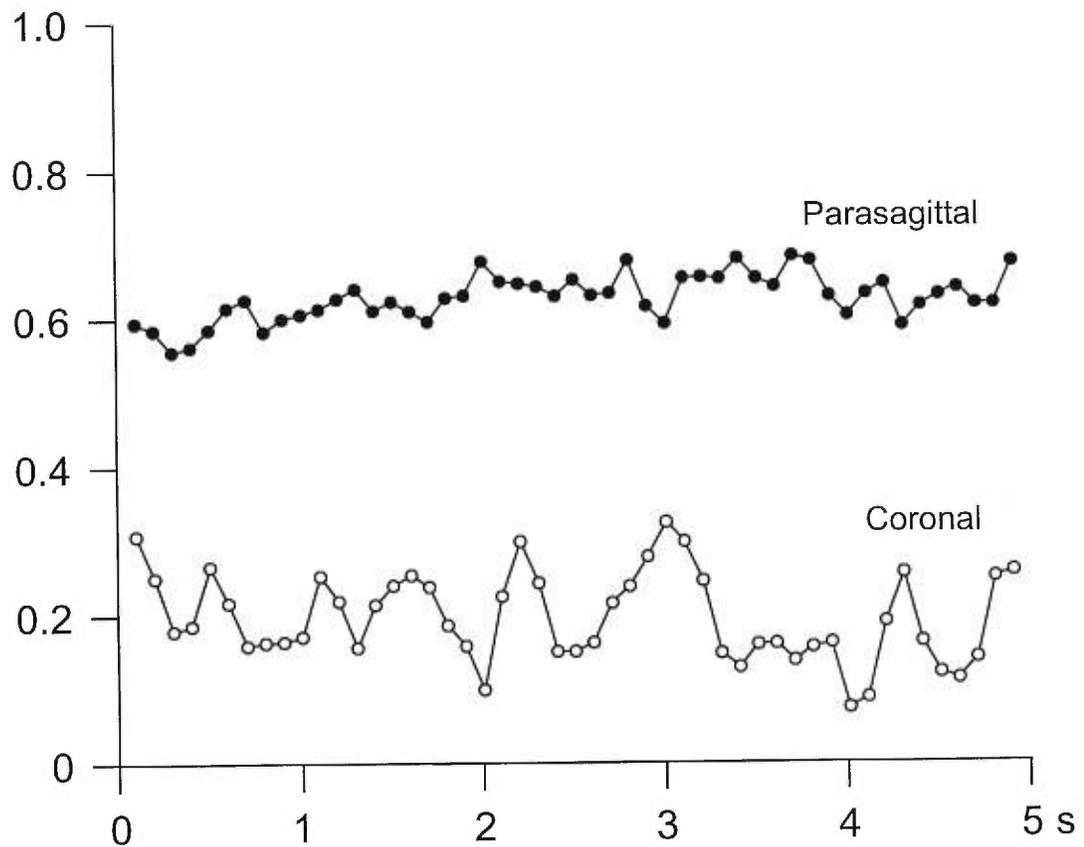


Fig. 7.4 Synchronisation des oscillations dans le cervelet du singe C avec les microélectrodes distancées de 3 mm, selon les arrangement parasagittal et coronal. Les coefficients de corrélation croisée moyens ont été calculés pour chaque fenêtre de 200 ms selon chaque arrangement (parasagittal: n=50 essais; coronal: n=50).

### 3. *Discussion brève*

Les résultats de cette section montrent une organisation parasagittale dans la synchronisation des oscillations de PCL dans le cervelet. Cette organisation parasagittale semble comporter des bandes de synchronisation inférieures à 3 mm, et peut-être plus petites encore. Le patron des oscillations semble influencé par l'activité motrice du singe, au moins lors de l'exécution de la tâche avec le bras ipsilatéral, car un élargissement de la zone en synchronisation est remarquable, atteignant deux microélectrodes distancées de 6 mm. La synchronisation maximale entre deux sites enregistrés selon un plan coronal est atteinte durant le délai suivant l'apparition du son et dure jusqu'à la pression du bouton par le singe. Ceci pourrait signifier un élargissement d'une unité fonctionnelle cérébelleuse servant à la réalisation de mouvements. Dans le cas des conditions main droite et sans bouton, certaines évidences préliminaires suggèrent qu'il pourrait aussi y avoir un élargissement de la zone de synchronisation dans ces conditions, bien que plus d'expériences seront nécessaires pour prouver ce point.

Ce type d'organisation parasagittale rappelle la formation de bandes anatomiques (Hawkes, 1997; Voogd et Ruigrok, 1997) et surtout d'organisation parasagittale de l'activité cérébelleuse (Lang et al., 1999). Notre situation propose cependant un corollaire d'élargissement de la zone fonctionnelle impliquée dans le mouvement.

## CHAPITRE 8: DISCUSSION GÉNÉRALE

Les résultats présentés dans les chapitres 3 à 7 permettent de discuter de plusieurs aspects qui pourraient contrôler la localisation, la modulation et l'organisation des oscillations des PCL dans le cervelet, ainsi que leurs relations avec les oscillations du cortex cérébral. La fonction des oscillations sera aussi abordée, et nous envisagerons comment leurs caractéristiques pourraient influencer les théories des fonctions du cervelet.

### 1. *Localisation des oscillations*

Les oscillations à 15-25 Hz dans les PCL du cervelet alors qu'un singe est assis et attentif ont été localisées dans la couche de cellules granulaires du lobule paramédian principalement et aussi dans le paraflocculus dorsal et le crus. Comme la circuitrie cérébelleuse est semblable sur toute l'étendue du cervelet (Bell et Dow, 1967; Llinás, 1981a; Llinás et Walton, 1990), il convient de se demander pourquoi les oscillations ne sont pas présentes sur toute cette étendue. En considérant un circuit oscillant au sein de la CCG, par un feedback ou un feedforward entre les cellules de Golgi et les cellules granulaires (Bell et Dow, 1967; Eccles et al., 1967, Llinás, 1981a), le mécanisme oscillatoire serait confiné en soi à la CCG. La différence entre l'expression d'oscillations dans certains lobules et leur absence dans d'autres pourrait dépendre des patrons d'afférences parvenant aux différents lobules.

Qu'est-ce qui est spécial dans les patrons d'afférences parvenant au lobule paramédian principalement et aussi au DPF et au crus? Premièrement, considérant les

afférences au lobule paramédian, une particularité est que ce lobule reçoit une grande partie des projections sortant du noyau réticulaire latéral (Brodal, 1981). Ce noyau semble montrer une certaine rythmicité dans la décharge de ses cellules (Pellerin, Courtemanche et Lamarre, observations non-publiées) et pourrait peut-être contribuer à la rythmicité du lobule paramédian. Un deuxième élément de réponse concerne les autres afférences parvenant aux régions rythmiques du cervelet, qui sont les voies provenant du cortex cérébral via les noyaux du pons, et aussi les voies spinocérébelleuses (Allen et Tsukahara, 1974). Une particularité de la distribution des fibres afférentes spinocérébelleuses et corticocérébelleuses est que leur profondeur de terminaison au sein du cortex cérébelleux connaît un recouplement: les régions les plus excentriques de l'épaisseur corticale cérébelleuse semblent être le lieu de rencontre de ces afférences (Voogd et Glickstein, 1998). Et cette région de recouplement des afférences semble curieusement correspondre aux zones où l'on retrouve les oscillations cérébelleuses, d'abord celles à environ 20 Hz, soit vers le fond du paramédian et des DPF et crus, alors que les oscillations à environ 30 Hz ont elles aussi été enregistrées dans une région excentrique corticale, soit la surface des lobules V et VI. Serait-il possible que le recouplement des afférences soit le type de circuitrie nécessaire pour stimuler efficacement les oscillateurs de la CCG et alors démarrer des périodes d'oscillation? Cette hypothèse nécessite d'autres expériences pour être confirmée ou infirmée.

Il existe bien sûr d'autres possibilités de patrons d'afférences qui pourraient influencer les circuits de la CCG. Considérant que les enregistrements de périodes

oscillatoires ont été principalement retrouvés dans le lobe postérieur du cervelet, un rôle important pourrait être joué par les connexions cérébro-cérébelleuses via le pons, et ces dernières sont d'ailleurs fortement représentées dans le lobule paramédian (King et al., 1998). C'est d'ailleurs sur la possibilité de tels effets que les enregistrements simultanés des oscillations cérébrales corticales et cérébelleuses ont été abordées.

Pour ce qui est de la découverte des oscillations à environ 30 Hz dans la région plus rostrale du cervelet, il est convenu que plus d'études seront nécessaires afin de localiser et caractériser ce phénomène. Il est possible que le fait que ces oscillations soient moins soutenues que celles à 20 Hz soit relié au volume des populations neuronales produisant ces oscillations plus rapides: les populations produisant des oscillations plus rapides seraient moins nombreuses que les populations produisant les oscillations plus lentes (Singer et al., 1997).

## *2. Synchronisation des oscillations: cortex pariétal-cervelet*

Nos études ont montré que les oscillations du cortex pariétal sont synchronisées avec celles du lobule paramédian lors de la réalisation d'une tâche motrice de pression du bouton. Cette synchronisation pourrait représenter la formation d'une unité fonctionnelle servant à effectuer la tâche motrice. Dans ce cas, les oscillations dans chaque région facilitent leur synchronisation durant la performance, servant alors de mécanisme pour rassembler plus efficacement l'information (MacKay, 1997). Ceci rappelle le concept de "binding", et pourrait

constituer une sorte de "binding moteur" (König et Engel, 1995; Graybiel et al., 1994; Singer et al., 1997). Une tâche évidente effectuée par les aires 3b, 1, 2, et 5 du cortex pariétal et concurremment par le lobule paramédian est l'analyse de l'information somesthésique. Une explication de la synchronisation des oscillations entre les deux régions pourrait donc être un dialogue dans l'analyse de l'information sensorielle servant à effectuer la tâche motrice. Ainsi, l'information provenant des récepteurs somesthésiques, offrant des indices sur la position courante du bras en rapport avec la position mémorisée du bouton, par exemple, serait analysée concurremment et en coopération par ces deux régions. L'analyse de stimuli somatosensoriels sur le museau du rat est d'ailleurs effectuée en collaboration par les régions somatosensorielles primaires du cortex cérébral et le cortex cérébelleux du lobe postérieur - dans ce cas, le crus (Bower et al., 1981; Morissette et Bower, 1996). Ceci correspondrait à un rôle du cervelet dans l'optimisation de l'acquisition d'information sensorielle, tel que postulé par l'équipe de Bower (Bower et Kassel, 1990; Bower, 1997). Chez l'humain aussi, le lobe postérieur du cervelet est impliqué dans le traitement de l'information somatosensorielle (Roland, 1993). Le réseau somatosensoriel utiliserait donc des voies parallèles et interactives pour l'analyse de l'information, les deux sites d'analyse que nous avons étudié utilisant des oscillations. D'ailleurs, l'utilisation d'oscillations dans le traitement de l'information somatosensorielle serait une propriété de plusieurs relais de la voie lemniscale (Nicoletis et al., 1995). Ces propriétés oscillatoires pourraient permettre le calcul de différences de phase provoquées par la stimulation périphérique (Ahissar et al., 1997). Le lobule paramédian pourrait dans ce contexte

décoder l'input somatosensoriel directement, ou bien en comparaison avec un feedback attendu, comme le calcul d'une décharge corollaire ou une copie d'efférence (Bell et al., 1997).

La synchronisation des oscillations dans la condition main droite et aussi, dans un moindre degré, dans la condition sans bouton laisse voir que les oscillations dans les PCL pourraient aussi être impliquées dans le traitement d'informations plus abstraites, comme l'allocation attentionnelle. L'attention affecte la décharge de neurones corticaux somatosensoriels (Hyvärinen et al., 1980; Hyvärinen, 1982; Hsiao et al., 1993) et aussi l'activation du cervelet (Allen et al., 1997). De plus, le cortex pariétal tout comme le cervelet pourraient contribuer au déplacement de l'attention (Courchesne et al., 1994; Huu Le et al., 1998). Les oscillations dans les deux régions pourraient indiquer une réceptivité du système - avec la condition sans bouton qui ne requiert pas de synchronisation car la coopérativité en traitement de l'information ne serait pas nécessaire dans ce contexte. Cette réceptivité pourrait faire référence au processus attentionnel délégué à l'information somatosensorielle, sans pour autant exclure le traitement d'information somatosensorielle en soi. Une sorte de réceptivité anticipatrice d'un stimulus imminent a déjà été rapportée dans le métabolisme du cortex somatosensoriel dans le contexte d'une tâche (Roland, 1985).

Mais comment cette collaboration entre le cortex pariétal et le cervelet peut-elle tenir lieu? Par les connexions cérébro-cérébelleuses et/ou les connexions cérébello-thalamo-corticales. Comme exprimé dans l'introduction, le lobule paramédian en particulier reçoit des inputs du cortex pariétal via les noyaux pontiques

latéraux et le noyau réticulaire latéral (Allen et Tsukahara, 1974; Bloedel et Courville, 1981). Des études électrophysiologiques proposent que le cortex pariétal est préférentiellement connecté au lobe postérieur du cervelet chez le chat (Sasaki et al., 1975); chez le singe, une connectivité plus complexe montre tout de même qu'une bonne partie des afférences allant au paramédian provient au départ du cortex pariétal (Sasaki, 1979). Les projections corticopontiques chez le singe provenant des aires 1 et 2 sont substantielles (Vassbø et al., 1999) et les inputs des fibres pontocérébelleuses controlatérales sont les plus nombreuses allant au lobule paramédian (King et al., 1998). Celles-ci se terminent plus vers l'apex des lobules (Voogd et Glickstein, 1998), ce qui correspond à la localisation des oscillations cérébelleuses.

Comme les oscillations entre le cortex et le cervelet sont souvent synchronisées en phase et à la milliseconde près, il est possible qu'un troisième site soit impliqué dans la synchronisation - bien que ceci ne soit pas nécessaire et que la synchronisation puisse résulter d'interactions entre les deux régions (Singer, 1994) - avec le thalamus comme principal candidat. Les connexions cérébellothalamiques vers le noyau VL modulent l'information allant au cortex cérébral (Crispino et Bullock, 1984), et l'output cérébelleux par ce chemin pourrait affecter les épisodes épileptiques (Kandel et Buszáki, 1993). Les oscillations thalamocorticales durant le sommeil sont influencées par l'output cérébelleux, comme l'ont montré Timofeev et Steriade (1997) par la démonstration que les voies cérébellothalamiques montrent des oscillations à 30-100 Hz qui se synchronisent avec les oscillations corticales.

Nos résultats, alors que dans certaines expériences il y a présence d'oscillations sans synchronisation cérébro-cérébelleuse, va à l'encontre de l'idée que les oscillations cérébelleuses ne sont qu'un reflet des oscillations cérébrales. En effet, pour que les oscillations cérébelleuses ne soient que le reflet des oscillations corticales, il devrait y avoir une constante synchronisation, ce qui n'est pas le cas. La synchronisation variable selon la tâche n'élimine cependant pas la possibilité qu'un autre site influence les oscillations enregistrées dans la CCG. Des résultats très préliminaires semblent d'ailleurs indiquer une certaine rythmicité dans le noyau réticulaire latéral bien que la fréquence d'oscillation ne soit pas toujours la même que dans le cervelet (Courtemanche, Pellerin et Lamarre, observations non-publiées). Donc, dans l'absence d'une meilleure alternative, bien que nous ne l'ayons pas explicitement testée, l'option des oscillations générées au sein de la CCG par un circuit oscillant intrinsèque (bien que pouvant être influencé par les afférences moussues) demeure la plus valide des possibilités.

Une observation intéressante qui découle de nos résultats se situe aussi dans l'occurrence d'oscillations en l'absence de synchronisation, comme le montre la comparaison entre les conditions où le singe effectue un mouvement avec la condition sans bouton. Ainsi, il semble que les oscillations dans les deux régions, qui sont à la même fréquence, facilitent la synchronisation (comme exprimé par Singer et al., 1997), bien que sans nécessairement garantir ce phénomène.

### 3. *Synchronisation des oscillations: cortex moteur-cervelet*

Les oscillations du cortex moteur sont aussi fortement synchronisées avec celles du cervelet dans le contexte d'une tâche motrice. Cette synchronisation est plus importante dans le cas où la tâche est effectuée avec la main ipsilatérale au cervelet, mais l'est aussi pour le cas où la tâche est effectuée avec l'autre main. La synchronisation est beaucoup plus variable dans le cas où aucune tâche n'est exigée, mais seulement une expectative de récompense.

Le cervelet et le cortex moteur sont impliqués conjointement dans le contrôle des mouvements (Leonard, 1998). Par leur actions conjointes, ils sont en effet impliqués dans l'exécution motrice (Brooks, 1981). Le cortex moteur est plutôt impliqué dans le contrôle des contractions musculaires et l'exécution des forces nécessaires à la réalisation de mouvements (Roland, 1984; Fetz, 1989), bien que son rôle soit aussi important dans l'implémentation des mouvements multi-articulaires (Kalaska et Crammond, 1992). Quant au cervelet, son rôle dans la planification et l'exécution motrice est important et reconnu, avec une spécialisation des hémisphères latéraux dans la planification, et les zones intermédiaires dans le contrôle en ligne des mouvements (Brooks, 1984). Le cervelet pourrait aussi avoir un rôle dans la sélection des programmes moteurs par la facilitation des réseaux impliqués dans la réalisation optimale des mouvements (Eccles, 1969). Ces rôles du cortex moteur et du cervelet dans l'exécution motrice, particulièrement les zones impliquées dans les mouvements du bras dans le cortex et le lobule paramédian du cervelet, pourraient expliquer simplement la synchronisation qui semble indiquer une coopération entre les deux

régions dans la réalisation du mouvement. Le cas de la synchronisation dans le cas de l'exécution de la tâche dans la condition main droite pourrait indiquer une coopérativité dans un processus plus global d'exécution motrice que simplement le bras qui effectue le mouvement. En effet, la préparation plus globale de la posture et même du bras gauche dans l'exécution de la condition main droite pourrait être nécessaire. D'ailleurs, plusieurs régions motrices sont impliquées dans des mouvements parfois très simples, e.g., le cortex prémoteur et l'aire supplémentaire motrice sont activés bilatéralement, même lors de l'action unilatérale d'un bras (Roland, 1985). Dans l'exécution de notre tâche, plusieurs zones corticales pourraient être impliquées et synchronisées au besoin: la synchronisation des oscillations dans les zones cérébelleuses et corticales qui ne sont pas affectées directement au mouvement pourraient sous-tendre un mécanisme de préparation motrice plus général, servant au support dans l'action. Dans ce contexte, il faut noter que la tâche effectuée dans la condition main gauche, celle impliquant directement les zones cérébelleuses et du cortex moteur enregistrées, montre quand même une meilleure synchronisation que les autres conditions.

Cependant, le cortex moteur et le cervelet sont aussi impliqués dans des aspects plus abstraits du contrôle de l'action. Par exemple, le cortex moteur est activé lors de l'illusion de mouvement provoquée par la vibration des tendons du biceps, et serait une zone importante dans la création de cette illusion (Naito et al., 1999).

Aussi, le simple fait d'imaginer l'exécution d'un mouvement active certaines zones du cervelet (Decety et al., 1990; Ryding et al., 1993), et pourrait aussi impliquer une

activation des circuits du cortex moteur dans ce processus (Schnitzler et al., 1997). Le cortex moteur ferait donc partie des aires qui sont impliquées dans la transformation du concept cognitif de l'action en sa réalisation (Georgopoulos, 1995). Cependant, en contraste avec notre tâche, la tâche de Schnitzler et al. (1997), montre que les circuits du cortex moteur sont activés de manière à faire cesser modérément les oscillations à 20 Hz. La différence, entre leurs résultats et nos enregistrements d'oscillations du cortex moteur dans la phase de préparation du mouvement, réside probablement dans la différence entre les tâches. Leur tâche de manipulation (et d'imagination de manipulation) est effectuée selon un mode beaucoup plus continu, alors que notre tâche fait référence à un événement temporel précis, la pression du bouton ou bien la réception de la récompense. Ainsi, le cervelet et le cortex moteur pourraient être impliqués dans une forme de pratique motrice, nécessitant le "tuning" des circuits oscillants, et seulement parfois provoquer une synchronisation entre les deux régions, comparativement à l'exécution motrice.

Encore une fois, la synchronisation des oscillations pourrait représenter une forme de "binding moteur". L'union de l'action des régions permettrait de favoriser le traitement de l'information motrice, ici probablement sous-tendant le contrôle du mouvement et évaluer le timing des contractions musculaires, la bonne synergie (e.g., Smith, 1996), afin d'effectuer un mouvement respectant le délai prescrit pour être récompensé. De plus, cette association pourrait permettre la sélection et l'actualisation des programmes moteurs optimaux (Eccles, 1969).

La connectivité cérébro-cérébelleuse devrait servir de substrat à cette synchronisation. Ainsi que nous l'avons souligné dans la discussion des relations cortex pariétal-cervelet, le cortex moteur et le cervelet sont reliés par des connexions passant par les noyaux pontiques et le noyau réticulaire latéral (Allen et Tsukahara, 1974). Chez le singe, la voie cérébro-ponto-cérébelleuse au paramédian est en effet bien représentée (Sasaki, 1979) et pourrait assurer une partie de la synchronisation. De plus la voie cérébello-thalamo-corticale, pourrait possiblement contribuer à ce processus, le cortex moteur et le cervelet étant massivement reliés (Hoover et Strick, 1999). Une étape intéressante pour départager les possibilités serait d'enregistrer dans le noyau VL du thalamus dans notre tâche, et voir si des oscillations de PCL pourraient y être observées.

En considérant nos résultats de synchronisation cérébro-cérébelleuse, comme le cortex pariétal et le cortex moteur sont tous les deux capables de se synchroniser avec le cervelet, on peut croire (par simple syllogisme) que dans notre tâche le cortex moteur et le cortex pariétal devraient se synchroniser. Un rôle encore plus global pourrait être imputé au cervelet: celui de synchroniseur des patterns d'activités dans les zones corticales impliquées dans la tâche (MacKay, 1996). Ce rôle, dont la forme électrophysiologique pourrait être la synchronisation des oscillations dans les PCL, pourrait sous-tendre les actions du cervelet dans son implication pour la sélection et l'optimisation des programmes moteurs, et par surcroît dans l'apprentissage moteur. Cette question serait vraisemblablement résolue en enregistrant dans plusieurs régions du cortex simultanément, en même temps que dans le cervelet.

#### 4. *Organisation parasagittale des oscillations du cervelet*

L'organisation parasagittale du cervelet a été démontrée de manière anatomique et physiologique. Dans nos expériences, nous avons trouvé une plus grande synchronisation des oscillations de PCL dans le cervelet si les microélectrodes d'enregistrement sont orientées selon un plan parasagittal plutôt que coronal. Qui plus est, cette organisation est influencée par l'exécution d'une tâche motrice. La synchronisation entre les sites d'enregistrements orientés selon un plan coronal augmente lors de l'exécution de la tâche du bouton. Ces deux observations semblent indiquer qu'une organisation parasagittale des oscillations pourraient former une unité fonctionnelle de traitement d'information dans le cervelet, unité fonctionnelle qui serait modulée par la tâche à exécuter. Des résultats de Welsh et al. (1995) avaient démontré une organisation dynamique de la synchronisation des potentiels d'action complexes chez le rat: néanmoins, nos résultats sont la première démonstration de la variabilité de la zone parasagittale constituant une unité fonctionnelle dans le cervelet, par une organisation dynamique du signal des PCL dans le cervelet.

Comment s'effectue cette synchronisation? En considérant que les éléments de la CCG peuvent générer des oscillations par un circuit oscillant cellules granulaires-cellules de Golgi (Dieudonné, 1998; Maex et De Schutter, 1998), il appert qu'une telle circuitrie pourrait bien avoir une organisation affectant l'excitabilité des circuits cérébelleux selon un plan longitudinal, un peu comme le font les cellules en panier de la couche moléculaire afin de contrôler l'étendue de l'excitabilité des fibres parallèles

(Bell et Dow, 1967, Eccles et al., 1967). De plus, le patron d'afférences allant au sein de la CCG, pouvant stimuler ou inhiber de tels circuits oscillants, est aussi plutôt parasagittal (Scheibel, 1977; Krieger et al., 1985; Heckroth et Eisenman, 1988; Oberdick et al., 1998). Alors, l'organisation parasagittale de base des oscillations de PCL pourrait être satisfaite de ce substrat. Cependant des données récentes de Vos et al. (1999) sont un peu en contradiction avec un tel mécanisme, montrant une plus faible synchronisation pour les cellules de Golgi alignées parasagittalement que pour les cellules orientées transversalement. Ceci donne une forte importance à l'input des fibres parallèles au circuit oscillant de la CCG dans l'établissement de la synchronisation. Dans cette étude *in vitro*, cependant, les décharges rythmiques étaient rares et les niveaux plus élevés d'activité de base du réseau chez l'animal pourraient favoriser une plus grande cohérence parasagittale.

Quant à l'extension de la zone de synchronisation durant la tâche motrice, il est possible qu'elle dépende de mécanismes intracérébelleux et/ou extracérébelleux. À l'intérieur du cervelet, cet élargissement pourrait dépendre des fibres parallèles, qui peuvent avoir une extension aussi longue que 6 mm transversalement (Braitenberg et Atwood, 1958; Brand et al., 1976). L'input des fibres parallèles au circuit oscillant de la CCG deviendrait alors plus important et provoquerait alors une synchronisation de régions plus éloignées comme pour les cellules de Golgi (Vos et al., 1999). Cet input des fibres parallèles aux cellules de Golgi est en effet significatif, influençant de cette manière le feedback négatif qu'elles apportent au relais fibre moussue-cellule granulaire (Eccles et al., 1966b). Cependant, ce mécanisme ne peut exclure les

contributions des connexions extracérébelleuses comme les afférences spinocérébelleuses ou cérébro-cérébelleuses dans le façonnement de la zone fonctionnelle, par le timing des inputs des fibres moussues. Ceci serait suggéré par la synchronisation interhémisphérique des oscillations des PCL dans le cortex cérébelleux du rat (Hartmann et Bower, 1998), bien que les fibres parallèles peuvent traverser la ligne médiane (Voogd, 1995).

L'organisation parasagittale des oscillations cérébelleuses pourrait avoir des implications importantes dans le traitement de l'information fait par le cervelet. Cette organisation pourrait fournir un support à la spécification de l'étendue ou le façonnement de l'excitation provoquée par l'arrivée d'inputs massifs des inputs moussus allant au cortex cérébelleux, en contrôlant l'activité de la GCL selon un plan parasagittal. De plus, la synchronisation parasagittale et le contrôle de son extension latérale durant une tâche pourrait représenter une forme de fonction de "binding" (Singer et al., 1997). De cette manière, le marquage temporel pourrait produire l'activation cohérente d'une assemblée cellulaire et d'une unité de traitement. Cette unité fonctionnelle pourrait permettre le traitement de l'information afférente somatosensorielle allant au lobule paramédian, par le biais des afférences spinocérébelleuses et du cortex somatosensoriel (Bower, 1997), tout comme le cortex moteur. Il est aussi possible que les compartiments parasagittaux soient composés plus précisément en mosaïque de petites zones tel que décrit par Shambes et al. (1978), ces petites zones étant organisées de manière à former les divisions parasagittales (Bower and Kassel, 1990; Chen et al., 1996; Hallem et al., 1999). Les

représentations fractionnées sont considérées comme un exemple de traitement parallèle de l'information, permettant à la fois les interactions spécifiques locales et les interactions contextuelles avec les zones parentes plus éloignées (Nelson and Bower, 1990). La formation d'unités fonctionnelles en utilisant la synchronisation des oscillations de PCL selon un plan parasagittal pourrait constituer un mécanisme de "binding" pour les différentes zones composant une représentation donnée. Cette mise en commun de l'information permettrait l'interaction entre les composantes locales et plus éloignées à un temps donné. L'agrandissement de l'unité fonctionnelle par une plus grande synchronisation selon un plan coronal permettrait à des régions encore plus éloignées de participer à la représentation. De cette manière, cette unité fonctionnelle regroupe des données locales et de l'information plus contextuelle, e.g., provenant de différents membres, lors de l'exécution de la tâche.

L'organisation parasagittale du cervelet dans la CCG pourrait alors affecter d'autres éléments du cortex cérébelleux, l'axone des cellules granulaires affectant plus particulièrement les cellules de Purkinje placées en face que celles se trouvant sur les côtés (Llinás, 1981a). Il y a même une connexion forte directe avec la cellule de Purkinje située au-dessus, par l'axone ascendant de la cellule granulaire (Gundappa-Sulur et al., 1999). Les dendrites des cellules de Purkinje sont elles aussi orientées parasagittalement (Voogd and Glickstein, 1998). Ceci, couplé avec l'organisation parasagittale des noyaux cérébelleux (Thach et al., 1992), permet de croire en la formation de modules parasagittaux (comme le concept de microcomplexes - Ito 1990) le long de tout le cervelet, dont la composition serait influencée par les actions

à accomplir. Cette organisation parasagittale représente en soi des sous-systèmes parallèles effectuant des opérations distribuées (Bloedel, 1992).

##### *5. Fonctions générales des oscillations et du cervelet*

Les oscillations dans la CCG du cervelet et dans le cortex cérébral, ainsi que leur synchronisation, ont ici été interprétées selon le cadre général du concept de "binding": il s'agit de l'explication la plus populaire et qui est fortement privilégiée dans les systèmes sensoriels, comme en vision pour effectuer des opérations ressemblant au concept du "Gestalt" (Singer, 1993; 1994; Singer et al., 1997).

Cependant, le rôle fonctionnel des oscillations et de la synchronisation de la décharge neuronale est encore controversé, comme en discutent Ghose et Freeman (1992) pour le système visuel. Il demeure quand même possible que les propriétés temporelles de la décharge des neurones soit utilisée dans le codage d'information. Ainsi, dans les systèmes moteurs et sensori-moteurs, la démonstration d'une telle forme d'association et d'assemblées cellulaires basées sur la coïncidence de l'activité neuronale est plus difficile à prouver, car le contrôle des populations neuronales impliquées est moins direct qu'avec un stimulus donné. Néanmoins, une étape adéquate de vérification de l'hypothèse de "binding" dans les systèmes moteurs concernerait la sélection de zones neuronales contenant des champs récepteurs qui se recoupent, et la vérification de la synchronisation de ces zones en rapport avec l'exécution de la tâche. Une autre étape serait de vérifier la synchronisation lors de stades progressifs de l'apprentissage de mouvements, e.g., des mouvements progressivement plus complexes et impliquants

un nombre croissant de segments: ce protocole pourrait inclure un mouvement du poignet en premier, puis du coude et du poignet, et ainsi de suite. Une plus grande synchronisation dans les différentes zones avec des champs récepteurs qui sont maintenant en action pourrait indiquer la formation d'une unité fonctionnelle.

Les oscillations du cervelet sont présentes alors que le singe est immobile, et même alors qu'il ne prévoit pas bouger: ceci semble correspondre plus à un processus d'analyse d'information sensorielle qu'à une activité purement motrice. Dans le contexte où les enregistrements d'oscillations ont surtout été effectués dans le lobule paramédian, l'inférence d'une analyse d'information somatosensorielle était facile à faire. Alors, notre phénomène semble bien correspondre avec l'acquisition d'information sensorielle, qui pourrait alors servir à une action future (Bower, 1997). Cependant, comme le singe n'était pas testé spécifiquement en fonction de l'information sensorielle acquise, nous ne pouvons exclure un processus plus général pouvant sous-tendre les oscillations. L'hypothèse de l'activation cérébelleuse en fonction de l'attention accordée à un objet mental est donc elle aussi plausible pour expliquer les oscillations (Allen et al., 1997, Akmooshoff et al., 1997). L'attention accordée à l'attente de l'apparition du stimulus tout comme le moment opportun d'initier le mouvement de pression du bouton pourraient donc être des variables expliquant la modulation des oscillations. L'hypothèse de "timing" (Ivry et Keele, 1989) est alors un peu comprise dans cette activité plus globale, attentionnelle, et en effet le cervelet pourrait alors contribuer à l'estimation du temps permettant la réalisation de la tâche. Mais une affectation du cervelet à seulement une estimation du

temps (Ivry, 1996) est faire abstraction de plusieurs autres capacités cérébelleuses (voir introduction).

Une fonction qui englobe encore mieux nos résultats expérimentaux concerne un rôle du cervelet comme un système de prédiction des événements (Paulin, 1993) permettant l'anticipation optimale des événements sensoriels et moteurs (Courchesne et al., 1995). Le cervelet sert alors de support aux aires corticales motrices dans leurs calculs d'optimisation des mouvements, aux aires sensorielles dans le traitement optimal d'information afférente (avec de l'attention ou non), et même dans la juxtaposition d'informations sensorielles et motrices permettant de meilleures performances dans les tâches nécessitant un mouvement en réponse à un stimulus. Ainsi, le cervelet effectue son rôle de comparateur sensori-moteur qui utilise ses relations anatomiques privilégiées avec les systèmes sensoriels et moteurs. Ceci serait un mode d'opération correspondant particulièrement à la structure du cervelet (Ghez, 1991), et pourrait même utiliser des décharges corollaires (Bell et al., 1997).

Les fonctions "mentales supérieures" comme le langage et la mémoire n'ont pas été testées dans notre contexte et pourraient être des corollaires des fonctions anticipatoires du cervelet, le niveau de traitement dépendant du patron d'afférences au cervelet provenant du cortex cérébral, par exemple des aires préfrontales et temporales allant au lobe postérieur du cervelet humain. De plus, les fonctions motrices du cervelet sont elles aussi largement cohérentes son rôle dans la prévision des effets et conséquences d'un stimulus ou d'une action motrice. Ainsi, le cervelet

pourrait participer à la gestion des mouvements pluri-articulaires et des synergies, ainsi qu'à l'initiation bien calculée d'un mouvement.

Comment le cervelet effectuerait-il cette contribution aux systèmes moteurs et sensoriels? Un bon moyen serait précisément de synchroniser son activité avec celle des régions corticales cérébrales, et alors agir comme un synchroniseur de patrons d'activité (MacKay, 1996). Ce type de relation a été documenté dans nos résultats par une synchronisation entre les oscillations des PCL du cortex pariétal et du lobule paramédian - offrant un exemple de synchronisation avec un système sensoriel, et une synchronisation des oscillations des PCL du cortex moteur et du lobule paramédian - offrant dans ce cas un exemple de synchronisation avec un système moteur. Un corollaire de cette situation, et une exigence de notre tâche sensori-motrice, est que le système sensoriel et le système moteur concernés pourraient alors se synchroniser. L'information sensorielle recherchée - la sensation de pression du bouton - et l'action motrice appropriée - de recherche du contact entre la main et le bouton - seraient alors synchronisées. Dans notre tâche, le cervelet, en synchronisant ses oscillations de PCL à la fois avec celles du cortex moteur et du cortex pariétal, pourrait assurer que ces deux régions soient synchronisées à leur tour afin de produire l'adéquation entre la sensation recherchée et le mouvement optimal.

### *6. Perspectives d'avenir*

Un aspect important dans l'interprétation des phénomènes oscillatoires et de la synchronisation entre les régions est de savoir si ce phénomène représente réellement

un "binding" moteur. Le problème est alors de tester la synchronisation des oscillations dans le cas d'une tâche où les stimulations sensorielles doivent être bien surveillées afin de réaliser le mouvement optimal. Un exemple dans le cas de notre tâche serait de détacher la sensation somatosensorielle du singe de son intention motrice: il s'agirait alors d'anesthésier localement la main du singe juste avant une session de la tâche de pression du bouton. Ceci est évidemment efficace seulement si les afférences des autres segments corporels ne compensent pas pour la performance optimale. Ce qui semble le cas, car en fait, la synchronisation cérébro-cérébelleuse est présente même lors de l'exécution de la tâche avec le bras non-intéressé (dans notre cas, la condition main droite). Une stratégie plus efficace dans le cas de la vérification de la synchronisation cérébrale entre les régions somatosensorielle et motrice serait de rechercher des champs récepteurs appropriés. Comme le cervelet pourrait être impliqué dans des processus globaux de synchronisation, l'activité synchronisées pourrait même contribuer aux ajustements posturaux optimaux pour la performance de la tâche.

De telles préoccupations amènent au projet intéressant d'enregistrements simultanés des oscillations de PCL de plusieurs régions du cortex cérébral et en même temps de celles du cervelet. En plus d'offrir des réponses sur le rôle de la synchronisation des oscillations dans le binding "sensori-moteur", ceci servirait à établir, avec plus de rigueur, si le cervelet peut agir comme synchroniseur de patrons neuronaux. Une autre option intéressante serait d'étudier la synchronisation des oscillations cérébrales avant et pendant l'inactivation de zones cérébelleuses

rythmiques, comme par exemple avec des substances pouvant activer les récepteurs inhibiteurs des cellules, comme le muscimol.

Mais comment les oscillations de PCL de la CCG du cervelet arrivent-elles à affecter les oscillations du cortex cérébral? Ceci doit sous-tendre un effet des oscillations de la CCG sur les cellules de Purkinje, et même sur les noyaux du cervelet. La nature de cette influence est aujourd'hui inconnue: des enregistrements simultanés de la décharge de cellules de Purkinje et des oscillations de la CCG semblent une étape importante afin de caractériser comment l'influence des oscillations arrive à atteindre le cortex cérébral. Des enregistrements au niveau des relais de sortie, les noyaux du cervelet, et aussi au noyau VL du thalamus, permettraient de déterminer la relation temporelle entre la décharge des neurones et les oscillations des PCL. D'ailleurs, en tant que structure qui pourrait contrôler les oscillations corticales (e.g., Steriade et al., 1993), le thalamus pourrait être un rouage important des relations temporelles cervelet-cortex cérébral, et particulièrement le noyau VL (Timofeev et Steriade, 1997).

Dans cette dissertation, les mécanismes neuronaux postulés pouvant générer des oscillations dans la CCG du cervelet font intervenir un circuit cellules granulaires-cellules de Golgi. Ceci, bien que supporté par des considérations théoriques (e.g., Bell et Dow, 1967) et des modèles virtuels plausibles de l'organisation neuronale du cervelet (Maex et De Schutter, 1998), demeure encore à être prouvé expérimentalement. Les évidences les plus favorables sont celles de Dieudonné (1998), qui a montré que les propriétés électrophysiologiques du circuit

(et surtout temporelles des cellules de Golgi) seraient capable de générer des oscillations. L'organisation parasagittale des oscillations pourrait ici être une variable importante à considérer.

Finalement, comment l'apprentissage d'une tâche réussit-il à influencer la modulation et la synchronisation des oscillations du cervelet et du cortex cérébral? Cette étape importante a déjà été explorée de façon préliminaire par l'enregistrement simultané chez le singe C des oscillations dans le cortex pariétal et le lobule paramédian du cervelet, alors que le singe apprend à aller boire du jus sur une pipette en réponse à un stimulus. La première étape a été d'entraîner le singe à boire du jus de la pipette suite à la présentation d'un stimulus visuel (diodes LED, voir méthodologie générale). Suite à cet entraînement, le patron de modulation des oscillations de PCL dans chaque région est montré à la Fig. 8.1. Une fois entraîné, suite à la présentation du stimulus visuel comme à la Fig. 8.1A, le singe anticipe la venue de la récompense en léchant la pipette avant que le jus ne soit donné. Les oscillations dans le cortex et le cervelet sont dans ce cas stoppées par l'apparition de la lumière, et reprennent pour finalement être encore un fois stoppées par l'action du singe sur la pipette. En comparaison, la Fig. 8.1B montre le comportement du singe et des oscillations pour une session où un stimulus nouveau pour ce singe, un son à 400 Hz, est donné au lieu de la lumière, selon les mêmes paramètres temporels. Dans ce cas, les actions du singe sur la pipette ne sont plus du tout en partie anticipatoires: il ne va sur la pipette qu'après l'arrivée de la récompense. Dans ce cas, et en contraste avec la stimulation visuelle pour laquelle le singe avait été entraîné, les oscillations dans le cortex et le cervelet ne sont pas stoppées par le stimulus sonore, bien qu'elles le soient par l'action

du singe. Ces résultats préliminaires révèlent que la modulation des oscillations suite à une stimulation sensorielle est spécifique à cette stimulation, et est influencée par l'apprentissage. Ceci révèle donc que les oscillations du cervelet et du cortex sont affectées par l'apprentissage. Pour ce qui est de la synchronisation, l'analyse et d'autres expériences sont en cours: la suite devrait être intéressante. Dans le cas de la modulation des oscillations du cervelet par l'apprentissage, ce résultat rappelle ceux démontrant que le cervelet est impliqué dans l'apprentissage moteur et qu'il pourrait être responsable de l'indexage des événements dans le temps (Salmon et Butters, 1995). Ce type de fonction va encore avec celle d'anticipation des événements sensoriels ou moteurs: par la modulation des oscillations du cervelet, qui pourraient alors synchroniser celles du cortex, le cervelet pourrait être impliqué dans la prédiction de l'occurrence de la récompense suite au stimulus visuel.

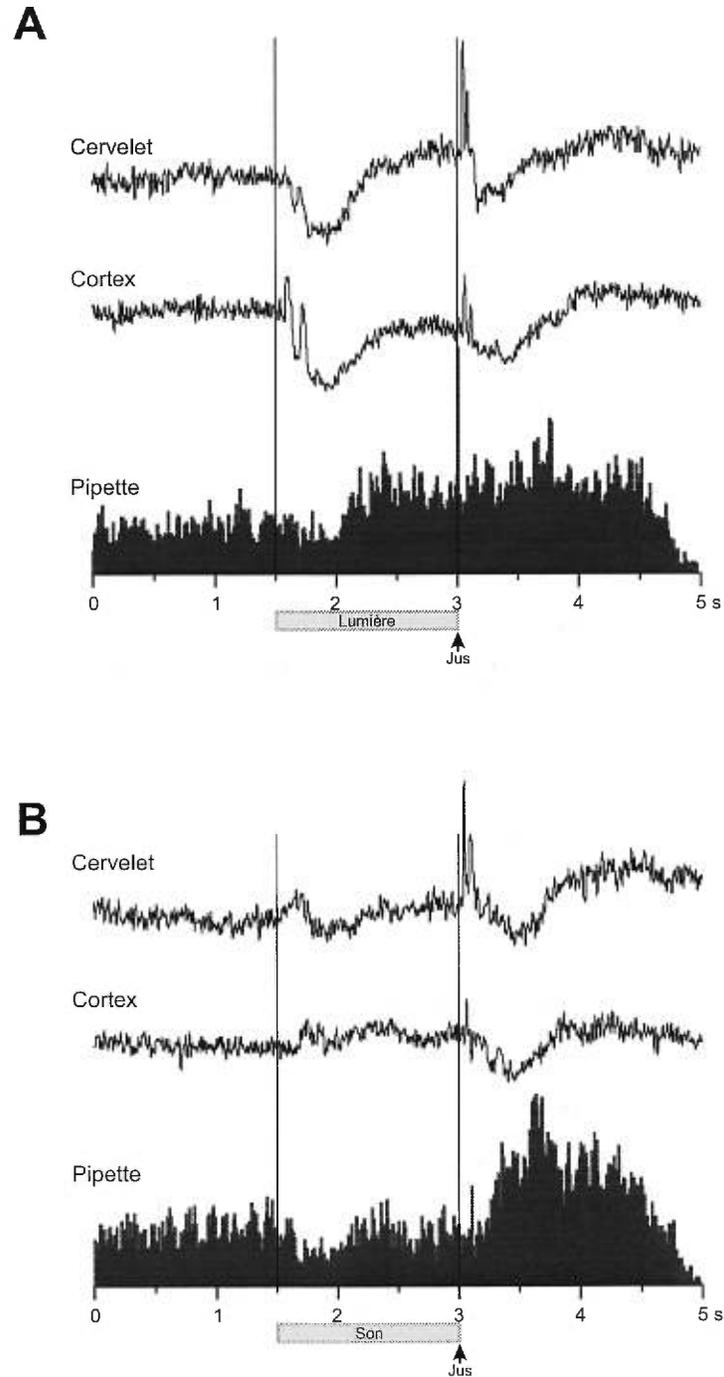


Fig. 8.1 Modulation des oscillations de PCL cérébelleuses et pariétales suite à l'apprentissage d'une relation stimulus visuel-récompense. Pour A et B: Signal des PCL rectifié et moyenné, et actions du singe sur la pipette pour une session (histogramme des contacts: ceux-ci sont recueillis par le changement de voltage alors que le singe touche la pipette; ce voltage franchit un seuil qui déclenche un événement digital). A: modulation à la présentation de la lumière; B: modulation à la présentation du son.

## CONCLUSION

Cette dissertation a porté sur le rôle du cervelet dans la réalisation d'une action, en particulier sur le rôle des liens cérébro-cérébelleux étudiés par le biais des oscillations à environ 20 Hz dans les PCL du cervelet et du cortex cérébral. Dans le cervelet, les oscillations à cette fréquence semblent préférentiellement localisées dans le lobule paramédian. Dans le cadre d'une tâche de pression d'un bouton en réponse à un stimulus, les oscillations du cervelet et du cortex pariétal sont modulées d'une manière caractéristique et même se synchronisent d'une manière maximale lors du moment de pression du bouton. Dans les mêmes conditions, une modulation semblable et une synchronisation semblable entre le cortex moteur et le cervelet sont observables. Cette synchronisation cérébro-cérébelleuse n'est pas présente lors d'une condition expérimentale où le singe reçoit une récompense à un délai fixe après un stimulus, bien qu'une modulation des oscillations soit présente. Ces résultats sont interprétés comme une mise en commun d'informations pertinentes lors de la tâche de pression du bouton. Le cervelet alors pourrait agir comme un synchroniseur des patrons neuronaux dans les aires corticales cérébrales impliquées dans la tâche. Son rôle serait donc un support important de la perception et de l'action dans le traitement des informations permettant la prédiction et l'anticipation optimale du stimulus et de la réponse. L'organisation des oscillations dans le cervelet a aussi été étudiée, et révèle une modularité selon le plan parasagittal, par la synchronisation préférentielle des oscillations selon ce plan, et qui pourrait représenter une unité de traitement de l'information au sein du cortex cérébelleux. Cette unité aurait d'ailleurs des aspects

d'organisation dynamiques, car à l'intérieur de la tâche le patron de synchronisation semble s'étendre sur une plus grande surface dans le plan coronal, ce qui pourrait révéler une mise en commun d'informations utiles à la tâche.

## SOURCES DOCUMENTAIRES

Adrian ED (1950) The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroenceph clin Neurophysiol* 2:377-388.

Ahissar E, Haidarliu S, Zacksenhouse M (1997) Decoding temporally encoded sensory input by cortical oscillations and thalamic phase comparators. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:11633-11638.

Akshoomoff NA, Courchesne E, Townsend J (1997) Attention coordination and anticipatory control. In: *The Cerebellum and Cognition - International Review of Neurobiology Vol. 41* (Schmahmann JD ed), pp 575-598. San Diego: Academic Press.

Akshoomoff NA, Courchesne E (1992) A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 106:731-738.

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997) Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275:1940-1943.

Allen GI, Tsukahara N (1974) Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54:957-1006.

Amrani K, Dykes RW, Lamarre Y (1996) Bilateral contributions to motor recovery in the monkey following lesions of the deep cerebellar nuclei. *Brain Res* 740:275-284.

Armstrong DM, Drew T (1980) Responses in the posterior lobe of the rat cerebellum to electrical stimulation of cutaneous afferents to the snout. *J Physiol (London)* 309:357-374.

Baker SN, Olivier E, Lemon RN (1997) Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J Physiol (London)* 501:225-241.

Barker WW, Yoshii F, Loewenstein DA, Chang JY, Apicella A, Pascal S, Boothe TE, Ginsberg MD, Duara R (1991) Cerebrocerebellar relationship during behavioral activation: a PET study. *J Cereb Blood Flow Metab* 11:48-54.

Barlow JS (1961) Autocorrelation and crosscorrelation techniques in EEG analysis. In: *Computer Techniques in EEG Analysis - Electroenceph clin Neurophysiol Suppl* 20 (Brazier MAB ed), pp 31-36. Amsterdam: Elsevier.

Bastian AJ, Thach WT (1995) Cerebellar outflow lesions: A comparison of movement deficits resulting from lesions at the levels of the cerebellum and thalamus. *Ann Neurol* 38:881-892.

- Bauman ML, Filipek PA, Kemper TL (1997) Early infantile autism. In: *The Cerebellum and Cognition - International Review of Neurobiology Vol. 41* (Schmahmann JD ed), pp 367-386. San Diego: Academic Press.
- Bell CC (1981) An efference copy which is modified by reafferent input. *Science* 214:450-453.
- Bell CC, Bodznick D, Montgomery JC, Bastian J (1997) The generation and subtraction of sensory expectations within cerebellum-like structures. *Brain Behav Evol* 50:17-31.
- Bell CC, Dow RS (1967) Cerebellar circuitry. *Neurosci Res Prog Bull* 5:121-222.
- Bloedel JR (1992) Functional heterogeneity with structural homogeneity: How does the cerebellum operate? *Behav Brain Sci* 15:666-678.
- Bloedel JR (1993) "Involvement in" versus "storage of". *Trends Neurosci* 16:451-452.
- Bloedel JR, Bracha V, Larson PS (1993) Real time operations of the cerebellar cortex. *Can J Neurol Sci* 20:S7-S18.
- Bloedel JR, Courville J (1981) Cerebellar afferent systems. In: *Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System. Volume II. Motor Control, Part 2* (Brooks VB ed), pp 735-829. Bethesda, Maryland: American Physiological Society.
- Botez MI, Gravel J, Attig E, Vézina JL (1985) Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxication: Possible role of the cerebellum in cognitive thought. *Neurology* 35:1152-1157.
- Bouyer JJ, Montaron MF, Rougeul A (1981) Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: Cortical and thalamic localizations. *Electroenceph clin Neurophysiol* 51:244-252.
- Bouyer JJ, Montaron MF, Vahnée J, Albert MP, Rougeul A (1987) Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat. *Neuroscience* 22:863-869.
- Bower JM, Beerman DH, Gibson JM, Shambes GM, Welker W (1981) Principles of organization of a cerebro-cerebellar circuit: Mapping the projections from cerebral (SI) to cerebellar (granule cell layer) tactile areas of rats. *Brain Behav Evol* 18:1-18.
- Bower JM (1996) Perhaps it's time to completely rethink cerebellar function. *Behav Brain Sci* 19:438-439.

- Bower JM (1997) Control of sensory data acquisition. In: *The Cerebellum and Cognition - International Review of Neurobiology Vol. 41* (Schmahmann JD ed), pp 489-513. San Diego: Academic Press.
- Bower JM, Kassel J (1990) Variability in tactile projection patterns to cerebellar folia Crus IIA of the Norway rat. *J Comp Neurol* 302:768-778.
- Braitenberg V (1967) Is the cerebellar cortex a biological clock in the millisecond range? *Prog Brain Res* 25:334-346.
- Braitenberg V, Atwood RP (1958) Morphological observations on the cerebellar cortex. *J Comp Neurol* 109:1-34.
- Brand S, Dahl AL, Mugnaini E (1976) The length of parallel fibers in the cat cerebellar cortex. An experimental light and electron microscopic study. *Exp Brain Res* 26:39-58.
- Brazier MAB (1962) The analysis of brain waves. *Sci Am* 207:1-10.
- Brett B, Barth DS (1997) Subcortical modulation of high-frequency (gamma band) oscillating potentials in auditory cortex. *J Neurophysiol* 78:573-581.
- Brodal A (1981) *Neurological Anatomy*. New York: Oxford University Press.
- Brodal P (1978) The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain* 101:251-283.
- Brodal P (1982) The cerebropontocerebellar pathway: Salient features of its organization. In: *The Cerebellum - New Vistas* (Palay SL, Chan-Palay V eds), pp 108-133. Berlin: Springer-Verlag.
- Brodal P, Bjaalie JG (1997) Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway. In: *Progress in Brain Research. The Cerebellum: From Structure to Function* (de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J eds), pp 227-249. Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Brooks VB (1981) Task-related cell assemblies. In: *Brain Mechanisms and Perceptual Awareness* (Pompeiano O, Ajmone Marsan C eds), pp 295-309. New York: Raven Press.
- Brooks VB (1984) Cerebellar functions in motor control. *Hum Neurobiol* 2:251-60.
- Buhmann J (1995) Oscillatory associative memories. In: *Handbook of Brain Theory and Neural Networks* (Arbib MA ed), pp 691-694. MIT Press: Cambridge, Mass.

Bullock TH (1997) Signals and signs in the nervous system: The dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:1-6.

Buonomano DV, Mauk MD (1994) Neural network model of the cerebellum: Temporal discrimination and the timing of motor responses. *Neural Comput* 6:38-55.

Buser P, Rougeul-Buser A (1995) Do cortical and thalamic bioelectric oscillations have a functional role? A brief survey and discussion. *J Physiol (Paris)* 89:249-254.

Buszáki G, Chrobak JJ (1995) Temporal structure in spatially organized neuronal ensembles: A role for interneuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 5:504-510.

Canavan AGM, Sprengelmeyer R, Diener H-C, Hömberg V (1994) Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans. *Behav Neurosci* 108:475-485.

Casey KL, Towe AL (1961) Cerebellar influence on pyramidal-tract neurones. *J Physiol (London)* 158:399-410.

Chang H-S, Staras K, Smith JE, Gilbey MP (1999) Sympathetic neuronal oscillators are capable of dynamic synchronization. *J Neurosci* 19:3183-3197.

Chapman CE, Spidalieri G, Lamarre Y (1986) Activity of dentate neurons during arm movements triggered by visual, auditory, and somesthetic stimuli in the monkey. *J Neurophysiol* 55:203-226.

Chapman CE, Lamarre Y (1985) Le rôle du noyau dentelé du cervelet dans le déclenchement du mouvement. *Union méd Can* 114:995-998.

Chen G, Hanson CL, Ebner TJ (1996) Functional parasagittal compartments in the rat cerebellar cortex: An *in vivo* optical imaging study using neutral red. *J Neurophysiol* 76:4169-4174.

Churchland PS, Sejnowski TJ (1992) *The Computational Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Ciaranello AL, Ciaranello RD (1995) The neurobiology of infantile autism. *Annu Rev Neurosci* 18:101-128.

Classen J, Gerloff C, Honda M, Hallett M (1998) Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J Neurophysiol* 79:1567-1573.

Clendenin M, Ekerot C-F, Oscarsson O, Rosén I (1974) The lateral reticular nucleus in the cat. I. Mossy fibre distribution in cerebellar cortex. *Exp Brain Res* 21:473-486.

Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ, James HE, Haas RH, Schreibman L, Lau L (1994) Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci* 108:848-865.

Courchesne E, Akshoomoff NA, Townsend J, Saitoh O (1995) A model for the study of attention and the cerebellum: infantile autism. In: *Perspectives in Event-Related Research (EEG Suppl. 44)* (Karmos G, Molnár M, Csépe V, Czigler I, Desmedt JE eds), pp 315-325. Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Courtemanche R, Sun G-D, Lamarre Y (1997) Movement-related modulation across the receptive field of neurons in the primary somatosensory cortex of the monkey. *Brain Res* 777:170-178.

Crispino L, Bullock TH (1984) Cerebellum mediates modality-specific modulation of sensory responses of midbrain and forebrain in rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:2917-2920.

D'Angelo E, De Filippi G, Rossi P, Taglietti V (1998) Ionic mechanism of electroresponsiveness in cerebellar granule cells implicates the action of a persistent sodium current. *J Neurophysiol* 80:493-503.

Dar MS (1995) Antagonism by intracerebellar Ro15-4513 of acute ethanol-induced motor incoordination in mice. *Pharm Biochem et Behav* 52:217-223.

Daum I, Ackermann H, Schugens MM, Reimold C, Dichgans J, Birbaumer N (1993) The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci* 107:411-419.

Daum I, Ackermann H (1995) Cerebellar contributions to cognition. *Behav Brain Res* 67:201-210.

Deadwyler SA, Hampson RE (1997) The significance of neural ensemble codes during behavior and cognition. *Annu Rev Neurosci* 20:217-244.

Decety J, Sjöholm H, Ryding E, Stenberg G, Ingvar DH (1990) The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. *Brain Res* 535:313-317.

deCharms RC, Merzenich MM (1996) Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* 381:610-613.

Desmond JE, Gabrieli JDE, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH (1997) Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 17:9675-9685.

- Diener HC, Hore J, Ivry RB, Dichgans J (1993) Cerebellar dysfunction of movement and perception. *Can J Neurol Sci* 20:S62-S69.
- Dieudonné S (1998) Submillisecond kinetics and low efficacy of parallel fibre-Golgi cell synaptic currents in the rat cerebellum. *J Physiol (London)* 510:845-866.
- Donoghue JP, Sanes JN, Hatsopoulos NG, Gaál G (1998) Neural discharge and local field potential oscillations in primate motor cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 79:159-173.
- Douglas RJ, Martin KAC, Whitteridge D (1989) A canonical microcircuit for neocortex. *Neural Comput* 1:480-488.
- Doyon J (1997) Skill learning. In: *The Cerebellum and Cognition - International Review of Neurobiology Vol. 41* (Schmahmann JD ed), pp 273-294. San Diego:Academic Press.
- Eccles JC, Llinás R, Sasaki K (1966a) The inhibitory interneurons within the cerebellar cortex. *Exp Brain Res* 1:1-16.
- Eccles JC, Llinás R, Sasaki K (1966b) The mossy fibre-granule cell relay of the cerebellum and its inhibitory control by Golgi cells. *Exp Brain Res* 1:82-101.
- Eccles JC, Ito M, Szentágothai J (1967) *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. New York: Springer-Verlag.
- Eccles JC (1969) The dynamic loop hypothesis of movement control. In: *Information Processing in the Nervous System* (Leibovic KN ed), pp 245-269. New York: Springer-Verlag.
- Eeckman FH, Freeman WJ (1990) Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 528:238-244.
- Eichenbaum HB, Davis JL (1998) Introduction: Biological neural networks. In: *Neuronal Ensembles. Strategies for Recording and Decoding* (Eichenbaum HB, Davis JL eds), pp 1-15. New York: Wiley-Liss.
- Ellerman JM, Flament D, Kim S-G, Fu QG, Merkle H, Ebner TJ, Ugurbil K (1994) Spatial patterns of functional activation of the cerebellum investigated using high field (4 T) MRI. *NMR Biomed* 7:63-68.
- Enger M, Brodal P (1985) Organization of corticopontocerebellar connections to the paramedian lobule in the cat. *Anat Embryol* 172:227-238.
- Evarts EV (1973) Brain mechanisms in movement. *Sci Am* 229(1):96-103.

Fadiga E, Pupilli G (1964) Teleceptive components of cerebellar function. *Physiol Rev* 44:432-486.

Fessard A (1959) Brain potentials and rhythms-introduction. In: *Handbook of Physiology - Section 1: Neurophysiology* (Magoun HW ed), pp 255-259. Washington, D.C. American Physiological Society.

Fetz EE (1989) Motor functions of cerebral cortex. In: *Textbook of Physiology, Vol. 1* (Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R eds), pp 608-631. Philadelphia: W.B. Saunders Co.

Fetz EE (1997) Temporal coding in neural populations? *Science* 278:1901-1902.

Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME (1992) Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. *Brain* 115:155-178.

Fiez JA (1996) Cerebellar contributions to cognition. *Neuron* 16:13-15.

Freeman JA (1969) The cerebellum as a timing device: An experimental study in the frog. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development* (Llinás R ed), pp 397-421. Chicago: IBR/AMA.

Freeman WJ, Skarda CA (1985) Spatial EEG patterns, non-linear dynamics and perception: The Neo-Sherringtonian view. *Brain Res Rev* 10:147-175.

Frigyesi TL, Purpura DP (1964) Functional properties of synaptic pathways influencing transmission in the specific cerebello-thalamocortical projection system. *Exp Neurol* 10:305-324.

Gabbiani F, Midtgaard J, Knöpfel T (1994) Synaptic integration in a model of cerebellar granule cells. *J Neurophysiol* 72:999-1009.

Gabrieli JDE (1998) Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol* 49:87-115.

Gao J-H, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Fox PT (1996) Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272:545-547.

Gathwaite J, Brodbelt AR (1989) Synaptic activity of N-methyl-d-aspartate and non-N-methyl-d-aspartate receptors in the mossy fibre pathway in adult and immature rat cerebellar slices. *Neuroscience* 29:401-412.

- Georgopoulos AP (1995) Motor cortex and cognitive processing. In: *The Cognitive Neurosciences* (Gazzaniga MS ed), pp 507-517. Cambridge, MA. MIT Press.
- Ghez C (1991) The cerebellum. In: *Principles of Neural Science* (Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds), pp 626-646. New York: Elsevier.
- Ghose GM, Freeman RD (1992) Oscillatory discharge in the visual system: does it have a functional role? *J Neurophysiol* 68:1558-1574.
- Gilbert PFC, Thach WT (1977) Purkinje cell activity during motor learning. *Brain Res* 128:309-328.
- Glickstein M, Stein JF, King RA (1972) Visual input to the pontine nuclei. *Science* 178:1110-1111.
- Glickstein M (1994) Cerebellar agenesis. *Brain* 117:1209-1212.
- Glickstein M (1997) Mossy-fibre sensory input to the cerebellum. In: *Progress in Brain Research. The Cerebellum: From Structure to Function* (de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J eds), pp 251-259. Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Glickstein M, Yeo C (1990) The cerebellum and motor learning. *J Cogn Neurosci* 2:69-80.
- Godaux É, Chéron G (1989) *Le Mouvement*. Paris: MEDSI/McGraw-Hill.
- Grafman J, Litvan I, Massaquoi S, Stewart M, Sirigu A, Hallett M (1992) Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology* 42:1493-1496.
- Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338:334-337.
- Gray CM, McCormick DA (1996) Chattering cells: Superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science* 274:109-113.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265:1826-1831.
- Grey Walter W (1959) Intrinsic rhythms of the brain. In: *Handbook of Physiology - Section 1: Neurophysiology* (Magoun HW ed), pp 279-298. Washington, D.C. American Physiological Society.

Gundappa-Sulur G, De Schutter E, Bower JM (1999) Ascending granule cell axon: An important component of cerebellar cortical circuitry. *J Comp Neurol* 408:580-596.

Hallett JS, Thompson JH, Gundappa-Sulur G, Hawkes R, Bjaalie JG, Bower JM (1999) Spatial correspondence between tactile projection patterns and the distribution of the antigenic Purkinje cell markers anti-zebrin I and anti-zebrin II in the cerebellar folium crus IIA of the rat. *Neuroscience* 93:1083-1094.

Hallett M, Shahani BT, Young RR (1975) EMG analysis of patients with cerebellar deficits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:1163-1169.

Hammond C, Tritsch D (1990) *Neurobiologie Cellulaire*. Paris: Doin.

Hari R, Salmelin R (1997) Human cortical oscillations: A neuromagnetic view through the skull. *Trends Neurosci* 20:44-49.

Hartmann MJ, Bower JM (1998) Oscillatory activity in the cerebellar hemispheres of unrestrained rats. *J Neurophysiol* 80:1598-1604.

Hatsopoulos NG, Ojakangas CL, Paninski L, Donoghue JP (1998) Information about movement direction obtained from synchronous activity of motor cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15706-15711.

Hawkes R (1997) An anatomical model of cerebellar modules. In: *Progress in Brain Research. The Cerebellum: From Structure to Function* (de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J eds), pp 39-52. Amsterdam: Elsevier Science B.V.

Hebb DO (1949) *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.

Heckroth JA, Eisenman LM (1988) Parasagittal organization of mossy fiber collaterals in the cerebellum of the mouse. *J Comp Neurol* 270:385-394.

Henneman E, Cooke PM, Snider RS (1952) Cerebellar projections to the cerebral cortex. In: *Patterns of Organization in the Central Nervous System* (Bard P, ed). *Res Publ Assn Nerv Ment Dis* 30:317-333.

Herculano-Houzel S, Munk MHJ, Neuenschwander S, Singer W (1999) Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J Neurosci* 19:3992-4010.

Herrup K, Kuemerle B (1997) The compartmentalization of the cerebellum. *Annu Rev Neurosci* 20:61-90.

- Hoddevik GH (1975) The pontocerebellar projection onto the paramedian lobule in the cat: An experimental study with the use of horseradish peroxidase as a tracer. *Brain Res* 95:291-307.
- Hoover JE, Strick PL (1999) The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 19:1446-1463.
- Horak F, Diener HC (1994) Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol* 72:479-493.
- Hore J, Wild B, Diener H-C (1991) Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist, and fingers. *J Neurophysiol* 65:563-571.
- Houk JC, Keifer J, Barto AG (1993) Distributed motor commands in the limb premotor network. *Trends Neurosci* 16:27-33.
- Houk JC, Wise SP (1995) Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: Their role in planning and controlling action. *Cereb Cortex* 2:95-110.
- Hsiao SS, O'Shaughnessy DM, Johnson KO (1993) Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 70:444-447.
- Huang CM, Liu GL, Yang BY, Hsiao CF (1991) Auditory receptive area in the cerebellar hemisphere is surrounded by somatosensory areas. *Brain Res* 541:252-256.
- Hubel DH (1957) Tungsten microelectrode for recording from single units. *Science* 125:549-550.
- Huu Le T, Pardo JV, Hu X (1998) 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: Cerebellar and parietal contributions. *J Neurophysiol* 79:1535-1548.
- Hyvärinen J, Poranen A, Jokinen Y (1980) Influence of attentive behavior on neuronal responses to vibration in primary somatosensory cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 43:870-882.
- Hyvärinen J (1982) *The Parietal Cortex of Monkey and Man*. Berlin: Springer-Verlag.
- Ito M (1989) Long-term depression. *Annu Rev Neurosci* 12:85-102.
- Ito M (1990) A new physiological concept on cerebellum. *Rev Neurol (Paris)* 146:564-569.

Ivry RB, Keele SW, Diener HC (1988) Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp Brain Res* 73:167-180.

Ivry RB (1996) The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 6:851-857.

Ivry RB, Baldo JV (1992) Is the cerebellum involved in learning and cognition? *Curr Opin Neurobiol* 2:212-216.

Ivry RB, Keele SW (1989) Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci* 1:136-152.

Jagadeesh B, Gray CM, Ferster D (1992) Visually evoked oscillations of membrane potential in cells of cat visual cortex. *Science* 257:552-554.

Jefferys JGR, Traub RD, Whittington MA (1996) Neural networks for induced "40 Hz" rhythms. *Trends Neurosci* 19:202-208.

Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1994) Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *J Neurosci* 14:3775-3790.

Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, Diener HC (1995) Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology* 45:1540-1545.

Junck L, Gilman S, Rothley JR, Betley AT, Koeppe RA, Hichwa RD (1988) A relationship between metabolism in frontal lobes and cerebellum in normal subjects studied with PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 8:774-782.

Kalaska JF, Crammond DJ (1992) Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* 255:1517-1523.

Kandel A, Buszáki G (1993) Cerebellar neuronal activity correlates with spike and wave EEG patterns in the rat. *Epilepsy Res* 16:1-9.

Kim JJ, Thompson RF (1997) Cerebellar circuits and synaptic mechanisms involved in classical eyeblink conditioning. *Trends Neurosci* 20:177-181.

Kim S-G, Ugurbil K, Strick PL (1994) Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 265:949-951.

- King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR (1998) Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 390:537-551.
- Kirkwood PA (1979) On the use and interpretation of cross-correlation measurements in the mammalian central nervous system. *J Neurosci Meth* 1:107-132.
- König P (1994) A method for the quantification of synchrony and oscillatory properties of neuronal activity. *J Neurosci Meth* 54:31-37.
- König P, Engel AK (1995) Correlated firing in sensory-motor systems. *Curr Opin Neurobiol* 5:511-519.
- Kreiter AK, Singer W (1996) Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *J Neurosci* 16:2381-2396.
- Krieger C, Shinoda Y, Smith AM (1985) Labelling of cerebellar mossy fiber afferents with intra-axonal horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 59:414-417.
- Krupa DJ, Thompson JK, Thompson RF (1993) Localization of a memory trace in the mammalian brain. *Science* 260:989-991.
- Lainé J, Axelrad H (1996) Morphology of the Golgi-impregnated Lugaro cell in the rat cerebellar cortex: A reappraisal with a description of its axon. *J Comp Neurol* 375:618-640.
- Lalonde R, Botez MI (1990) The cerebellum and learning processes in animals. *Brain Res Rev* 15:325-332.
- Lamarre Y, Joffroy AJ, Filion M, Bouchoux R (1970) A stereotaxic method for repeated sessions of central unit recording in the paralyzed or moving animal. *Rev Can Biol* 29:371-376.
- Lamarre Y, Chapman CE (1986) Comparative timing of neuronal discharge in cortical and cerebellar structures during a simple arm movement in the monkey. *Exp Brain Res Series* 15:14-27.
- Lamarre Y, Jacks B (1978) Involvement of the cerebellum in the initiation of fast ballistic movement in the monkey. In: *Contemporary Clinical Neurophysiology* (Cobb WA, Van Duijn H eds), pp 441-447. Amsterdam: Elsevier.
- Lamarre Y, Joffroy AJ (1971) Spontaneous unit activity in the ventrolateral thalamus of the chronic monkey. *Int J Neurol* 8:190-197.

- Lampl I, Reichova I, Ferster D (1999) Synchronous membrane potential fluctuation in neurons of the cat visual cortex. *Neuron* 22:361-374.
- Lampl I, Yarom Y (1993) Subthreshold oscillations of the membrane potential: A functional synchronizing and timing device. *J Neurophysiol* 70:2181-2186.
- Lang EJ, Sugihara I, Llinás R (1996) GABAergic modulation of complex spike activity by the cerebellar nucleoolivary pathway in rat. *J Neurophysiol* 76:255-275.
- Lang EJ, Sugihara I, Welsh JP, Llinás R (1999) Patterns of spontaneous Purkinje cell complex spike activity in the awake rat. *J Neurosci* 19:2728-2739.
- Laurent G (1996) Dynamical representation of odors by oscillating and evolving neural assemblies. *Trends Neurosci* 19:489-496.
- Laurent G, Davidowitz H (1994) Encoding of olfactory information with oscillating neural assemblies. *Science* 265:1872-1875.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS (1991) The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive, and language skills. *Behav Brain Res* 44:113-128.
- Leiner HC, Leiner AL, Dow RS (1993) Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci* 16:444-447.
- Leonard CT (1998) *The Neuroscience of Human Movement*. St. Louis: Mosby.
- Levick WR (1972) Another tungsten microelectrode. *Med et Biol Eng* 10:510-515.
- Li C-L (1959) Synchronization of unit activity in the cerebral cortex. *Science* 129:783-784.
- Lisberger SG (1988) The neural basis for learning of simple motor skills. *Science* 242:728-35.
- Llinás R, Hillman DE (1969) Physiological and morphological organization of the cerebellar circuits in various vertebrates. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development* (Llinás R ed), pp 43-73. Chicago: IBR/AMA.
- Llinás RR, Walton KD (1990) Cerebellum. In: *The Synaptic Organization of the Brain* (Shepherd GM ed), pp 214-245. New York: Oxford University Press.
- Llinás RR (1981a) Electrophysiology of the cerebellar networks. In: *Handbook of Physiology - The Nervous System II* (Brookhart JM, Mountcastle VB eds), pp 831-876. Bethesda, MD: American Physiological Society.

- Llinás RR (1981b) Cerebellar modelling. *Nature* 291:279-280.
- Llinás RR (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function. *Science* 242:1654-1664.
- Lopes da Silva FH (1991) Neural mechanisms underlying brain waves: From neural membranes to networks. *Electroenceph clin Neurophysiol* 79:81-93.
- Lopes da Silva FH, Pieter Pijn J (1995) EEG Analysis. In: *Handbook of Brain Theory and Neural Networks* (Arbib MA ed), pp 348-367. MIT Press: Cambridge, Mass.
- Lou JS, Bloedel JR (1992) Responses of sagittally aligned Purkinje cells during perturbed locomotion: Relation of climbing fiber activation to simple spike modulation. *J Neurophysiol* 68:820-833.
- MacKay WA (1996) Cooperative structures for visually guided reach. *Can J Physiol Pharmacol* 74:463-468.
- MacKay WA (1997) Synchronized neuronal oscillations and their role in motor processes. *Trends Cogn Sci* 1:176-183.
- MacKay WA, Mendonça AJ (1995) Field potential oscillatory bursts in parietal cortex before and during reach. *Brain Res* 704:167-174.
- Macklis RM, Macklis JD (1992) Historical and phrenologic reflections on the nonmotor functions of the cerebellum: Love under the tent? *Neurology* 42:928-932.
- Macrides F, Eichenbaum HB, Forbes WB (1982) Temporal relationship between sniffing and the limbic  $\Theta$  rhythm during odor discrimination reversal learning. *J Neurosci* 2:1705-1717.
- Madigan JCjr, Carpenter MB (1971) *Cerebellum of the Rhesus Monkey: Atlas of Lobules, Laminae, and Folia, in Sections*. Baltimore: University Park Press.
- Maex R, De Schutter E (1998) Synchronization of Golgi and granule cell firing in a detailed network model of the cerebellar granule cell layer. *J Neurophysiol* 80:2521-2537.
- Mangels JA, Ivry RB, Shimizu N (1998) Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cogn Brain Res* 7:15-39.
- Manni E, Petrosini L (1997) Luciani's work on the cerebellum a century later. *Trends Neurosci* 22:112-116.

Marple-Horvat DE, Stein JF (1987) Cerebellar neuronal activity related to arm movements in trained rhesus monkeys. *J Physiol (London)* 394:351-366.

Marple-Horvat DE, Stein JF (1990) Neuronal activity in the lateral cerebellum of trained monkeys, related to visual stimuli or eye movements. *J Physiol (London)* 428:595-614.

Marr D (1969) A theory of cerebellar cortex. *J Physiol (London)* 202:437-470.

Martin JH (1989) *Neuroanatomy: Text and Atlas*. New York: Elsevier.

Massion J (1993) Grandes relations anatomo-fonctionnelles dans le cervelet. *Rev Neurol (Paris)* 149:600-606.

McCormick DA (1995) The cerebellar symphony. *Nature* 374:412-413.

McCormick DA, Bal T (1994) Sensory gating mechanisms of the thalamus. *Curr Opin Neurobiol* 4:550-556.

McCormick DA, Bal T (1997) Sleep and arousal: Thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 20:185-215.

McCormick DA, Thompson RF (1984a) Cerebellum: Essential involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science* 223:296-299.

McCormick DA, Thompson RF (1984b) Neuronal responses of the rabbit cerebellum during acquisition and performance of a classically conditioned nictitating membrane-eyelid response. *J Neurosci* 4:2811-2822.

McKenna TM, McMullen TA, Shlesinger MF (1994) The brain as a dynamic physical system. *Neuroscience* 60:587-605.

Meyer-Lohmann J, Hore J, Brooks VB (1977) Cerebellar participation in generation of prompt arm movements. *J Neurophysiol* 40:1038-1050.

Miall C (1989) The storage of time intervals using oscillating neurons. *Neural Comput* 1:359-371.

Middleton FA, Strick PL (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266:458-461.

Morissette J, Bower JM (1996) Contribution of somatosensory cortex to responses in the rat cerebellar granule cell layer following peripheral tactile stimulation. *Exp Brain Res* 109:240-250.

- Mugnaini E, Floris A (1994) The unipolar brush cell: a neglected neuron of the mammalian cerebellar cortex. *J Comp Neurol* 339:174-180.
- Munk MHJ, Roelfsema PR, König P, Engel AK, Singer W (1996) Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science* 272:271-274.
- Murthy V, Fetz EE (1992) Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5670-5674.
- Murthy V, Fetz EE (1996a) Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: Synchronization of local field potentials and relation to behavior. *J Neurophysiol* 76:3949-3967.
- Murthy V, Fetz EE (1996b) Synchronization of neurons during local field potential oscillations in sensorimotor cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol* 76:3968-3982.
- Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE (1999) Illusory arm movements activate cortical motor areas: A positron emission tomography study. *J Neurosci* 19:6134-6144.
- Nashmi R, Mendonça AJ, MacKay WA (1994) EEG rhythms of the sensorimotor region during hand movements. *Electroenceph clin Neurophysiol* 91:456-467.
- Nelson ME, Bower JM (1990) Brain maps and parallel computers. *Trends Neurosci* 13:403-408.
- Nelson SB, Sur M (1992) NMDA receptors in sensory information processing. *Curr Opin Neurobiol* 2:484-488.
- Nicolelis MAL, Baccala LA, Lin RCS, Chapin JK (1995) Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science* 268:1353-1358.
- Nuñez L, Sanchez A, Fonteriz RI, Garcia-Sancho J (1998) Mechanisms for synchronous calcium oscillations in cultured rat cerebellar neurons. *Eur J Neurosci* 8:192-201.
- Oberdick J, Baader SL, Schilling K (1998) From zebra stripes to postal zones: Deciphering patterns of gene expression in the cerebellum. *Trends Neurosci* 21:383-390.
- Oscarsson O (1969) The sagittal organization of the cerebellar anterior lobe as revealed by the projection patterns of the climbing fiber system. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development* (Llinás R ed), pp 525-537. Chicago: IBR/AMA.

- Ozol KO, Hawkes R (1997) Compartmentation of the granular layer of the cerebellum. *Histol Histopathol* 12:171-184.
- Paillard J (1982) Apraxia and the neurophysiology of motor control. *Phil Trans R Soc Lond B* 298:111-134.
- Paillard J (1994) L'intégration sensori-motrice et idéomotrice. Dans: *Traité de Psychologie Expérimentale* (Richelle M, Requin J, Robert M eds), Paris: P.U.F.
- Palay SL, Chan-Palay V (1974) *Cerebellar Cortex*. New York: Springer-Verlag.
- Paulin MG (1993) The role of the cerebellum in motor control and perception. *Brain Behav Evol* 41:39-50.
- Pedroarena C, Llinás R (1997) Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:724-728.
- Pellerin J-P, Lamarre Y (1997) Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 78:3502-3507.
- Pfurtscheller G (1981) Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroenceph clin Neurophysiol* 51:253-264.
- Pfurtscheller G, Neuper C (1994) Event-related synchronization of mu rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neurosci Lett* 174:93-96.
- Pierce JR, Noll AM (1990) *Signals: The Science of Telecommunications*. New York: Scientific American Library.
- Plenz D, Kitai ST (1996) Generation of high-frequency oscillations in local circuits of rat somatosensory cortex structures. *J Neurophysiol* 76:4180-4184.
- Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod A-MK, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE (1994) Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex* 4:8-26.
- Raymond JL, Lisberger SG, Mauk MD (1996) The cerebellum: A neuronal learning machine? *Science* 272:1126-1131.
- Reis DJ, Doba N, Nathan MA (1973) Predatory attack, grooming, and consummatory behaviors evoked by electrical stimulation of cat cerebellar nuclei. *Science* 182:845-847.

Riehle A, Grün S, Diesmann M, Aertsen A (1997) Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* 278:1950-1953.

Ritz R, Sejnowski TJ (1997) Synchronous oscillatory activity in sensory systems: New vistas on mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7:536-546.

Roelfsema PR, Engel AK, König P, Singer W (1997) Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385:157-161.

Roland PE (1984) Organization of motor control by the normal human brain. *Human Neurobiol* 2:205-216.

Roland PE (1985) Cortical organization of voluntary behavior in man. *Human Neurobiol* 4:155-167.

Roland PE (1993) Partition of the human cerebellum in sensory-motor activities, learning and cognition. *Can J Neurol Sci* 20 (Suppl. 3):S75-S77.

Rougeul A, Bouyer JJ, Dedet L, Debray O (1979) Fast somato-parietal rhythms during combined focal attention and immobility in baboon and squirrel monkey. *Electroenceph clin Neurophysiol* 46:310-319.

Rougeul-Buser A (1994) Electro cortical rhythms in the 40 Hz band in the cat: In search of their behavioural correlates. In: *Temporal Coding in the Brain* (Buszáki G ed), pp 103-114. Berlin: Springer-Verlag.

Rougeul-Buser A, Buser P (1994) Electro cortical rhythms in the attentive cat: Phenomenological data and theoretical issues. In: *Oscillatory Event-related Brain Dynamics* (Pantev C, Elbert T, Lutkenhöner B eds), pp 275-293. New York: Plenum Press.

Roy S, Alloway KD (1999) Stimulus-induced increases in the synchronization of local neural networks in the somatosensory cortex: A comparison of stationary and moving stimuli. *J Neurophysiol* 81:999-1013.

Ryding E, Decety J, Sjöholm H, Stenberg G, Ingvar DH (1993) Motor imagery activates the cerebellum regionally. A SPECT rCBF study with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *Cogn Brain Res* 1:94-99.

Sakurai Y (1996) Population coding of cell assemblies -What it really is in the brain. *Neurosci Res* 26:1-16.

Salmelin R, Hari R (1994) Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience* 60:537-50.

- Salmon DP, Butters N (1995) Neurobiology of skill and habit learning. *Curr Opin Neurobiol* 5:184-190.
- Sanes JN, Dimitrov B, Hallett M (1990) Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain* 113:103-120.
- Sanes JN, Donoghue JP (1993) Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:4470-4474.
- Sasaki K, Oka H, Matsuda Y, Shimono T, Mizuno N (1975) Electrophysiological studies of the projections from the parietal association area to the cerebellar cortex. *Exp Brain Res* 23:91-102.
- Sasaki K (1979) Cerebro-cerebellar interconnections in cats and monkeys. In: *Cerebro-Cerebellar Interactions* (Massion J, Sasaki K eds), pp 105-124. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Sasaki K, Bower JM, Llinás R (1989) Multiple Purkinje cell recording in rodent cerebellar cortex. *Eur J Neurosci* 1:572-586.
- Scheibel A (1977) Sagittal organization of mossy fiber terminal system in the cerebellum of the rat: A Golgi study. *Exp Neurol* 57:1067-1070.
- Schmahmann JD (1991) An emerging concept: The cerebellar contributions to cognition. *Arch Neurol* 48:1178-1187.
- Schmahmann JD (1997) *The Cerebellum and Cognition - International Review of Neurobiology Vol. 41*. San Diego: Academic Press.
- Schmahmann JD, Pandya DN (1997a) The cerebrocerebellar system. In: *The Cerebellum and Cognition - International Review of Neurobiology Vol. 41* (Schmahmann JD ed), pp 31-60. San Diego: Academic Press.
- Schmahmann JD, Pandya DN (1997b) Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci* 17:438-458.
- Schnitzler A, Salenius S, Salmelin R, Jousmäki V, Hari R (1997) Involvement of primary motor cortex in motor imagery: A neuromagnetic study. *NeuroImage* 6:201-208.
- Sejnowski TJ, McCormick DA, Steriade M (1995) Thalamocortical oscillations in sleep and wakefulness. In: *Handbook of Brain Theory and Neural Networks* (Arbib MA ed), pp 976-980. Cambridge, MA: MIT Press.

Shambes GM, Gibson JM, Welker W (1978) Fractured somatotopy in granule cell tactile areas of rat cerebellar hemispheres revealed by micromapping. *Brain Behav Evol* 15:94-140.

Shepherd GM (1994) *Neurobiology*. New York: Oxford University Press.

Shinoda Y, Kakei S, Futami T, Wannier T (1993) Thalamocortical organization in the cerebello-thalamo-cortical system. *Cereb Cortex* 3:421-429.

Shofer RJ, Nahvi MJ (1969) Firing patterns induced by sound in single units of the cerebellar cortex. *Exp Brain Res* 8:327-345.

Singer W (1993) Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 55:349-374.

Singer W (1994) Putative functions of temporal correlations in neocortical processing. In: *Large Scale Neuronal Theories of the Brain* (Koch C, Davis JL eds), pp 201-237. Cambridge, MA. MIT Press.

Singer W, Engel AK, Kreiter AK, Munk MHJ, Neuenschwander S, Roelfsema PR (1997) Neuronal assemblies: necessity, signature and detectability. *Trends Cogn Sci* 1:252-261.

Singer W, Gray CM (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555-586.

Smith AM (1981) The coactivation of antagonist muscles. *Can J Physiol Pharmacol* 59:733-747.

Smith AM (1985) Cervelet et synergie musculaire. *Union méd Can* 114:1000-1004.

Smith AM (1993) Babinski et l'association des mouvements. *Rev Neurol (Paris)* 149:764-770.

Smith AM (1996) Does the cerebellum learn strategies for the optimal time-varying control of joint stiffness? *Behav Brain Sci* 19:399-410.

Snider RS, Stowell A (1944) Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems in the cerebellum. *J Neurophysiol* 7:331-357.

Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JDE, Sullivan EV (1998) Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18:8990-9001.

Srinivasan R, Russel DP, Edelman GM, Tononi G (1999) Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. *J Neurosci* 19:5435-5448.

Stein JF, Glickstein M (1992) Role of the cerebellum in visual guidance of movement. *Physiol Rev* 72:967-1017.

Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam M-M (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph clin Neurophysiol* 76:481-508.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679-685.

Steriade M (1994) Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *J Psychiatr Neurosci* 19:354-358.

Thach WT, Goodkin HP, Keating JG (1992) The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci* 13:403-442.

Thompson RF, Kim JJ (1996) Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13438-13444.

Timofeev I, Steriade M (1997) Fast (mainly 30-100 Hz) oscillations in the cat cerebellothalamic pathway and their synchronization with cortical potentials. *J Physiol (London)* 504:153-168.

Townsend J, Courchesne E, Covington J, Westerfield M, Singer Harris N, Lyden P, Lowry TP, Press GA (1999) Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality. *J Neurosci* 19:5632-5643.

Treisman A (1996) The binding problem. *Curr Opin Neurobiol* 6:171-178.

Vaadia E, Haalman I, Abeles M, Bergman H, Prut Y, Slovin H, Aertsen A (1995) Dynamics of neuronal interaction in monkey cortex in relation to behavioural events. *Nature* 373:515-518.

Vassbø K, Nicotra G, Wiberg M, Bjaalie JG (1999) Monkey somatosensory cerebrocerebellar pathways: Uneven densities of corticopontine neurons in different body representations of areas 3b, 1, and 2. *J Comp Neurol* 406:109-128.

Vilis T, Hore J (1980) Central neural mechanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb perturbations. *J Neurophysiol* 43:279-291.

- Volgushev M, Chistiakova M, Singer W (1998) Modification of discharge patterns of neocortical neurons by induced oscillations of the membrane potential. *Neuroscience* 83:15-25.
- von der Marlsburg C (1995) Binding in models of perception and brain function. *Curr Opin Neurobiol* 5:520-526.
- Voogd J (1969) The importance of fiber connections in the comparative anatomy of the mammalian cerebellum. In: *Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development* (Llinás R ed), pp 493-514. Chicago: IBR/AMA.
- Voogd J (1992) The morphology of the cerebellum the last 25 years. *Eur J Morphol* 30:81-96
- Voogd J (1995) Cerebellum. In: *The Rat Nervous System* (Paxinos G ed), pp 309-350. San Diego: Academic Press.
- Voogd J, Glickstein M (1998) The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci* 21:370-375.
- Voogd J, Ruigrok TJH (1997) Transverse and longitudinal patterns in the mammalian cerebellum. In: *Progress in Brain Research. The Cerebellum: From Structure to Function* (de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J eds), pp 22-37. Amsterdam: Elsevier Science B.V.
- Vos BP, Maex R, Volny-Luraghi A, De Schutter E (1999) Parallel fibers synchronize spontaneous activity in cerebellar Golgi cells. *J Neurosci* 19:1-5.
- Walker AE (1938) An oscillographic study of the cerebello-cerebral relationships. *J Neurophysiol* 1:16-23.
- Walker DW, Freund G (1973) Impairment of timing behavior after prolonged alcohol consumption in rats. *Science* 182:597-599.
- Weeks RA, Gerloff C, Honda M, Dalakas MC, Hallett M (1999) Movement-related cerebellar activation in the absence of sensory input. *J Neurophysiol* 81:484-488.
- Welsh JP, Lang EJ, Sugihara I, Llinás R (1995) Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system. *Nature* 374:453-457.
- Wetts R, Kalaska JF, Smith AM (1985) Cerebellar nuclear cell activity during antagonist cocontraction and reciprocal inhibition of forearm muscles. *J Neurophysiol* 54:231-244.

Whittington MA, Traub RD, Jefferys JGR (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373:612-615.

Whittington MA, Traub RD, Faulkner HJ, Stanford IM, Jefferys JGR (1997) Recurrent excitatory postsynaptic potentials induced by synchronized fast cortical oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:12198-12203.

Wiesendanger M (1983) Cortico-cerebellar loops. In: *Neural Coding of Motor Performance* (Massion J, Paillard J, Schultz W, Wiesendanger M eds), pp 41-53. Berlin: Springer-Verlag.

Wilson MA, Bower JM (1991) A Computer simulation of oscillatory behavior in primary visual cortex. *Neural Comput* 3:498-509.

Wilson MA, Bower JM (1992) Cortical oscillations and temporal interactions in a computer simulation of pyriform cortex. *J Neurophysiol* 67:981-995.

Wolpert DM, Miall RC, Kawato M (1998) Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 2:338-347.

Yoshida M, Yajima K, Uno M (1966) Different activation of the two types of the pyramidal tract neurones through the cerebello-thalamocortical pathway. *Experientia* 22:331-332.



