

LA NEUROHEURISTIQUE, UN PARADIGME DISTINCT EN NEUROSCIENCES

PAR ALESSANDRO E. P. VILLA

RÉSUMÉ

L'avènement de la biologie moléculaire et de l'informatique en neurosciences ouvre des perspectives sans précédent en recherche biomédicale. La neuroheuristique définit un paradigme dans lequel ces deux disciplines dépassent leur caractère technique et deviennent les promoteurs d'une approche dynamique aux problèmes cliniques et fondamentaux des sciences neurologiques.

ABSTRACT

The recent advances of Molecular Biology and Computer Sciences in Neurosciences open unprecedented perspectives for biomedical investigation. Neuroheuristics offers as a new paradigm where these disciplines are no longer restricted to their technical expertise, but rather subserve a dynamical approach to the clinical and fundamental research for the neurological sciences.

LE CADRE THÉORIQUE

La pensée scientifique, telle que nous la connaissons aujourd'hui, se fonde sur le postulat d'un monde extérieur objectif. Cette conviction est soutenue par une démarche rationnelle, qui fait appel aux lois mécaniques de causalité et de déterminisme. Cette démarche, brillamment développée par Descartes au XVII^e siècle, est à la base de l'empirisme classique qui a posé les jalons de l'essor des sciences physiques et techniques, qui ont forgé la technologie que nous vivons quotidiennement. L'approche positiviste et réductionniste a toutefois montré des

limites dans ses propres domaines d'excellence. Par exemple, en mécanique des fluides, l'apparition de la turbulence ne peut être comprise qu'en introduisant les théories du chaos déterministe. Les limites de l'approche classique sont encore plus patentées dans la recherche biomédicale confrontée constamment aux processus pathologiques et du vieillissement. L'apparente stabilité de l'individu est une illusion puisque tout organisme vivant renouvelle sans arrêt la quasi-totalité des molécules qui le composent. Cet enchaînement incessant d'anabolisme et de catabolisme, qui a lieu dans chaque

cellule, est, de loin, le premier consommateur d'énergie dans le vivant. Cette violation apparente de la théorie thermodynamique classique ne peut être comprise qu'en postulant que la dissipation d'énergie devient la source d'un nouvel état plus stable. La discontinuité dans les niveaux d'organisation doit donc s'accompagner de flux d'informations dont la mesure et la quantification nous échappe dans une large mesure, vu les dimensions métriques de l'espace dans lequel la démarche scientifique classique a évolué et s'est enfermée.

Dans l'étude des fonctions cérébrales le concept même de cognition ne saurait être conçu indépendamment de ses fondements neurobiologiques, et de sa relation avec la représentation mentale, la logique et les théories computationnelles des performances animales et humaines. L'étude *in vivo* de l'activité du cerveau ne peut donc ignorer les mécanismes générateurs qui ont organisé son substrat matériel. En particulier, la disparition massive, entre 20 et 80%, de populations de cellules nerveuses à un stade de maturation avancé constitue une discontinuité majeure, vraisemblablement nécessaire au passage à un niveau supérieur d'organisation.

Il est largement accepté que les systèmes biologiques présentent un degré d'imprécision génétique et épigénétique, qui peut endommager mortellement certaines cellules en développement, mais la mort neuronale programmée, ou *apoptose*, intéresse des cellules qui ont déjà exprimé leurs gènes caractéristiques et qui, dans la plupart des cas, ont déjà établi des connexions avec leurs cellules cibles. Le bénéfice d'un tel processus, caractérisé d'abord par une hyperproduction, puis par la perte d'une grande proportion de cellules, n'est certainement pas facile à comprendre, tant son caractère diffère de la logique de l'ontogenèse classique. Deux points au moins nous choquent: premièrement, le développement d'un organisme est un cas paradigmatique d'une série progressive d'étapes constructives au cours desquelles on assiste à l'accrétion de cellules, à la croissance et à la maturation des organes et à la différenciation de leurs fonctions biochimiques et physiologiques; deuxièmement, la mort cellulaire programmée représente le seul cas dans la vie d'un individu où la perte massive de cellules ne correspond pas à un processus pathologique ou de vieillissement.

Il paraît donc difficile de conclure que des caractéristiques définies au niveau mental, et relatives au vécu de chaque individu, se reflètent à un niveau inférieur, c'est-à-dire aux constituants du système nerveux central. Cette vision peut difficilement expliquer pourquoi le cerveau du génial écrivain et Prix Nobel de littérature Anatole France était comparable, en poids, à celui de l'Homme de Java, *Pitecanthropus erectus*, ou encore que la taille du cerveau de l'Homme de Neandertal était supérieure à celle des *homo sapiens*. Les stratégies possibles à mettre en œuvre pour essayer de comprendre le fonctionnement cérébral se heurtent au problème

d'échelle des objets d'étude eux-mêmes, au niveau moléculaire, cellulaire, individuel, ou encore social.

UNE STRATÉGIE TRANSDISCIPLINAIRE

La stratégie de recherche fondée sur la causalité «bottom-up», c'est-à-dire d'un niveau de complexité inférieur vers des niveaux de complexité croissante, choisie de préférence par les neurobiologistes, apparaît potentiellement nécessaire et suffisante, mais inaccessible à l'expérimentation, vu l'impossibilité d'examiner simultanément tous les éléments cellulaires d'un cerveau, aussi primitif soit-il. Une stratégie «top-down», c'est-à-dire une stratégie qui, en partant d'un niveau de complexité élevé, à l'aide de «boîtes noires», se dirige vers une complexité inférieure, semble être plus facile à réaliser, mais constitue une voie non nécessaire et non suffisante pour comprendre les fondements de l'activité cérébrale. L'attribution même de mécanismes fonctionnels à un niveau donné d'organisation est le fruit d'une interprétation réductionniste et ambivalente du problème à traiter. De la confrontation entre les causalités «bottom-up» et «top-down» pourrait se développer une métamorphose vers un autre type de démarche dans les neurosciences, caractérisée par une combinaison essentiellement nouvelle et imprévue de propriétés préexistantes. A l'aube du XXI^e siècle, une telle démarche doit sans cesse faire appel aux nouvelles sciences et technologies, qui constituent un moteur de l'émergence, dont la biologie moléculaire et l'informatique sont certainement parmi les plus importantes aujourd'hui. C'est en s'appuyant sur ce genre de démarche, fondée sur une approche transdisciplinaire à l'intérieur des neurosciences, c'est-à-dire une démarche allant au-delà des cloisons existant entre les disciplines,

que s'élabore le cadre théorique de la **neuroheuristique**, ou **neuristique** (qui dérive des mots grecs *neuron* «nerf» et *heuriskein* «trouver», «découvrir»). Cette définition fait référence aux relations dynamiques entre les connaissances acquises par les neurosciences au moyen d'une démarche non réductible à la seule expertise, puisqu'elle est renouvelée sans cesse à chaque étape de l'avancement vers la découverte scientifique.

Les neurosciences constituent un terrain de prédilection pour l'application des techniques relatives à la biologie moléculaire, surtout en vue de l'identification de mutations de gènes directement responsables d'une pathologie. Environ 40% des gènes humains sont exprimés dans le cerveau et quelque 1000 maladies héréditaires produisant une pathologie du système nerveux central ont été répertoriées (1). On estime à 100 000 environ le nombre de gènes exprimant des protéines et à 1200 paires de bases de la molécule d'ADN la taille d'un gène moyen. L'achèvement de la carte du génome humain, récemment annoncée de manière retentissante par les médias de la planète, ouvre la voie à la chasse aux gènes impliqués dans les pathologies du système nerveux. La manifestation de plusieurs infirmités neurologiques et psychiatriques est supposée être liée à l'interaction complexe de l'expression de plusieurs gènes et de facteurs comportementaux. Ceci est d'autant plus compliqué que les gènes qui prédisposent un individu à telle pathologie peuvent rester latents jusqu'au moment où apparaissent des conditions environnementales particulières.

Dans le cas d'une démarche algorithmique le résultat est atteint de manière certaine, mais l'efficacité de la procédure mise en œuvre peut demander un temps virtuellement infini, rendant ainsi la procédure inutilisable. En suivant une démar-

che heuristique il n'est pas question d'être assuré du meilleur résultat possible, mais il s'agit de valoriser le renouvellement qui intervient à chaque étape de la recherche qui aboutit à un bon résultat, c'est-à-dire à un résultat satisfaisant des critères clairement établis. La recherche des bases génétiques de pathologies, telles que la schizophrénie, le syndrome maniaco-dépressif, ou encore la maladie d'Alzheimer, représente une ouverture pour la compréhension des fonctions biologiques de base et permet de considérer la neurobiologie moléculaire comme l'une des nouvelles technologies fondamentales de la neuroheuristique. Au niveau de la stratégie de recherche il faut rappeler que la découverte des fonctions biologiques du cholestérol fut obtenue en étudiant seulement 5% de la population qui présentait des taux significativement très élevés de cholestérol dans le sang (2). Ainsi, l'étude d'un nombre restreint de patients avec un syndrome génétique rare a finalement permis de comprendre les mécanismes cellulaires qui sont opérationnels chez le 95% restant des patients affectés par l'hypercholestérolémie.

NEUROSCIENCES ET NOUVELLES TECHNOLOGIES

Le traitement de l'information effectué par le cerveau est le résultat d'un accord entre hérédité et environnement, entre inné et acquis, et la neuroheuristique se doit de maintenir cet équilibre dans sa démarche. Il est question ici de relations dynamiques et la question se pose de l'existence ou non de lois qui régiraient cet équilibre dynamique. Les premières lois biologiques, reconnues comme telles par la communauté scientifique peu après leur diffusion, ont été les lois de Mendel. Ces lois, explicitées par les chromosomes et les gènes dans leur aspect quantitatif au niveau macroscopique, sont encore à la base de nombreuses éva-

luations actuelles en génétique humaine. Devant un tel succès il a été facile de perdre de vue les conditions fondamentales qui décrivent le cadre d'application des lois biologiques, surtout eu égard à l'approche mécaniciste classique qui considère le *temps* comme une variable pouvant avoir des valeurs négatives. Depuis une vingtaine d'années, l'école du Prix Nobel Prigogine s'est attaquée au paradoxe de l'irréversibilité du temps en reformulant les lois de la physique. Comme le souligne abondamment Prigogine lui-même (3), les formulations classiques, en termes de trajectoires ou fonctions d'ondes, ne sont valables que pour des systèmes stables et stationnaires. «[...] ces lois physiques ne constituent pas le contexte par rapport auquel le vivant doit se définir: non pas parce qu'il est vivant mais parce que, physiquement, il ne remplit pas les conditions d'application de ces lois, les conditions sous lesquelles ces lois sont pertinentes. Le vivant fonctionne loin de l'équilibre, dans un domaine où les conséquences de la croissance de l'entropie ne peuvent plus être interprétées selon le principe d'ordre de Boltzmann.» C'est dire clairement que les lois de la *nature* se construisent par étapes.

Le projet du paradigme neuroheuristique s'inscrit dans ce courant de pensée. L'organisation du système nerveux est orientée vers le traitement temporel de l'information, surtout la mémorisation et la projection de soi dans le futur, opérationnellement définie comme une prédiction. Le cortex préfrontal est particulièrement impliqué dans la médiation des contingences temporelles, et c'est cette structure qui a prévalu dans le processus phylogénétique lié à l'humanisation. Il est important de noter que les relations dynamiques entre mémorisation et prédiction ont lieu surtout pendant le sommeil. Chez l'homme, lors de privations instrumentales de sommeil, les troubles

mnésiques observés évoquent des perturbations neurophysiologiques complexes à la fois frontales et temporo-occipitales (4). Dans ce cas, les sujets ne sont plus capables d'accéder correctement aux «mémoires du futur», c'est-à-dire au répertoire de plans d'action sans cesse remis à jour et optimisés, basés sur le passé et prêts à être évoqués au présent. La conséquence de la privation de sommeil comporte, entre autres: indifférence, inactivité, manque d'ambition et incapacité de prévoir les conséquences d'une action, ce qui était défini comme la projection de soi dans le futur. Faute de repères chronologiques la notion du temps disparaît pendant le sommeil. L'introspection de l'activité onirique par chacun de nous indique explicitement à quel point nous mélangeons des souvenirs espacés dans le temps avec des situations impossibles; de ce fait se créent des souvenirs virtuels pouvant assumer un caractère comparable à la réalité virtuelle.

La réorganisation soudaine de l'information semble donc correspondre à des processus caractérisés par une dimension temporelle autre que celle que nous connaissons par le biais de la mécanique classique, suggérant l'émergence d'activités cérébrales associées à des sauts perceptifs (le *Gestaltswitch*) qui rend mieux compte du surgissement soudain de certaines idées, intuitions ou ce déclic de l'esprit. Ce processus passe nécessairement par la rupture de la contrainte temporelle. Mais comme les axiomes en mathématiques, les lois biologiques des neurosciences déterminées aux XIX^e et XX^e siècles se fondaient sur des observations faites auparavant. Celles-ci étaient dans l'ensemble correctes, mais lorsque l'observation s'en tient uniquement et strictement à la description, elle devient réductrice. En revanche, lorsque son axe de pertinence cesse d'être tributaire de la seule mesure quantitative, elle peut faire écho à ce que Einstein

disait à propos de sa propre expérience (5): «Les mots et le langage, écrits ou parlés, ne semblent pas jouer le moindre rôle dans le mécanisme de ma pensée. Les entités psychiques qui servent d'élément à la pensée sont certains signes ou des images plus ou moins claires, qui peuvent à «volonté» être reproduits ou combinés.»

Il faut remarquer que le caractère qui paraît vague ou imprécis des sauts perceptifs accompagnant l'intuition remet en question la notion classique de l'espace-temps. La neuroheuristique ne peut pas non plus échapper à cette remise en question. En effet, l'information se propage le long des membranes des cellules nerveuses par des impulsions électriques, les potentiels d'action, à des vitesses comprises entre 1 et 300 km/heure. Un des atouts du cerveau est sans aucun doute sa faculté de traiter l'information massivement et en parallèle. Or, ces différentes vitesses de transmission provoquent une distorsion temporelle de l'information difficilement inscriptible dans les référentiels métriques que nous traitons habituellement. En général nous préférons le cadre réducteur du paradigme causal binaire traité plus haut. Qu'advient-il des communications entre Lausanne et Genève si une information relative à un même événement était transmise par Internet, par un courrier en voiture ou par la mélodie du cor des Alpes? Pourtant, ces trois moyens de communications sont possibles, chacun ayant son alphabet et son code. Il est donc passionnant de s'interroger sur les mécanismes qui permettent au cerveau de maîtriser plusieurs codes d'information simultanément.

Ce qui distingue la neuroheuristique des sciences cognitives se situe essentiellement au niveau du renouvellement qui intervient à chaque étape de l'avancement dans la recherche, comme par exemple

pour la compréhension des processus décisionnels et volitifs. En visant des hypothèses par avance destinées à être dépassées, cette perspective est très différente de la plupart des schémas cognitivistes. Les neurosciences ont assez peu contribué à la connaissance des substrats biologiques de la créativité, malgré les nombreux progrès obtenus grâce à l'expérimentation animale dans la compréhension des bases neurobiologiques de la perception, de l'apprentissage, ou de la mémoire. En revanche, les sciences cognitives ont affronté le problème cerveau-esprit en séparant la connaissance déclarative (savoir quoi) de la connaissance procédurale (savoir comment).

Il est indéniable que les sciences cognitives ont bénéficié à cet égard des échanges avec l'*intelligence artificielle*, elle-même mettant au profit les percées de l'électronique. La découverte du transistor, puis l'avènement des ordinateurs, a permis à un grand nombre de chercheurs de se confronter avec la théorie et la technique de la programmation informatique. Les analogies entre les niveaux abstraits d'organisation de l'ordinateur et du cerveau dépassent la simple observation que la programmation représente une tentative délibérée d'imitation artificielle d'une activité intellectuelle humaine. Toutefois, les développements logico-mathématiques ont suggéré que les activités cognitives sont apparentées à des calculs, réduisant ainsi l'activité intellectuelle à la dimension computationnelle. Cette position n'est pas acceptable par la neuroheuristique, qui souscrit à la synergie de l'informatique et des neurosciences. Dans l'histoire, encore brève, des neurosciences il est déjà apparu qu'une synergie similaire se soit produite. En 1753, le physiologiste bernois Albrecht von Haller (1708-1777) publia à Göttingen un essai qui fit date, la *Dissertation sur les parties irritables et sensibles des*

animaux. Cet ouvrage traitait de nombreuses expériences de vivisection et de stimulation des organes en exploitant les connaissances nouvellement offertes à la physiologie par la physique, la chimie et l'histoire naturelle. Avec une technique assez rudimentaire de stimulation, von Haller classait les parties en irritables, sensibles ou élastiques et constata que les réactions différaient entre diverses parties de l'encéphale. L'importance historique des travaux de von Haller ne réside pas tellement dans les résultats obtenus, mais dans leur systématisme au sein d'un groupe d'élèves en intégrant activement les nouvelles technologies. C'était un tournant dans le milieu universitaire du XVIII^e siècle malgré le fait que von Haller, avec son habituelle prudence, signalait que la recherche avait besoin de techniques plus fines pour l'investigation de l'encéphale sain et malade, ainsi que d'études plus vastes, qui puissent permettre des comparaisons à l'intérieur de tout le règne animal.

UN PLAN DE TRAVAIL POUR DES PROBLÈMES D'ACTUALITÉ

Par l'introduction dans l'encéphale de courants de fluide galvanique, un nouveau moyen d'investigation puissant allait se développer à la fin du XVIII^e et au XIX^e siècle. L'utilisation de l'électricité ne fut pas réduite à son caractère instrumental, qui fut à la base de l'électrophysiologie, mais les caractéristiques propres à la propagation et à la génération de ce type d'énergie furent à la base d'hypothèses fécondes. Inspiré par von Haller et par les travaux de son compatriote Malacarne, le médecin piémontais Luigi Rolando allait apporter une contribution fondamentale au dépassement du paradigme naturaliste descriptif adopté jusque-là. En s'appuyant sur les travaux de Volta il fut influencé par l'analogie entre l'appareil électrique et certaines structures du cerveau. Il basait sa

recherche sur un postulat métaphysique, à savoir que le plan de la conformation du cerveau devait nécessairement être soumis à des lois constantes et reconnaissables. Ses critiques vis-à-vis des concepts organologiques de Gall, qui se diffusaient rapidement dans le reste du monde occidental, n'étaient nullement dictées par des concepts a priori. Il ne sous-estima pas leurs travaux anatomiques, mais il dénonça à plusieurs reprises l'absence de preuves de l'existence de corps ou d'organes distincts destinés aux vingt-sept fonctions mentales identifiées par les phrénologues contemporains. Le paradigme heuristique de von Haller-Rolando n'allait malheureusement pas se développer chez les neuroscientifiques du XIX^e siècle, ce qui explique peut-être le retard conceptuel que la recherche biomédicale en neurosciences a pris par rapport aux mathématiques et à la physico-chimie. Il y a certainement une analogie entre ce qui se passait il y a deux cents ans avec l'apport de la nouvelle science, l'électricité, et de la technologie qui s'y rattachait, et la situation d'aujourd'hui, au moment où les neurosciences sont confrontées avec l'informatique.

En neuroheuristique l'informatique est une nouvelle technologie dont l'apport est fondamental par son caractère intrinsèquement évolutif. Par exemple, c'est désormais devenu un lieu commun de considérer obsolètes les équipements informatiques qui ont plus de cinq ans d'âge, tant les performances augmentent rapidement. En suivant une méthode algorithmique analytique plusieurs problèmes de cryptage nécessiteraient des dizaines de milliers d'années pour être déchiffrés. En revanche, de nouvelles méthodes heuristiques proposées récemment (6) donneront presque toujours une solution dans des délais raisonnables; ainsi, les échecs relatifs n'excluent pas l'existence d'une solu-

tion. La paradoxale remise en question de l'informatique, générée par la tension entre le progrès technologique et la préservation de schèmes structuraux, tels que les langages de programmation, est un support crucial à la démarche neuroheuristique. Il apparaît donc nécessaire d'avancer vers la compréhension des fonctions cognitives à l'aide d'hypothèses par provision, dont la validité ne se veut pas universelle, mais au contraire fonctionnelle et limitée au *topos* (7) où évoluent ces hypothèses.

L'étude du processus d'intégration sensori-moteur, avec une attention particulière à la modalité sensorielle auditive, au moyen d'une boucle réunissant analyse de données cliniques, expérimentation animale et simulation, a constitué le thème central des recherches qui ont amené à la fondation du laboratoire de neuroheuristique qui s'est constitué à l'Institut de physiologie de la Faculté de médecine de l'Université de Lausanne. Les membres de ce laboratoire ont des formations comprenant la neurobiologie, la pharmacologie, l'anatomie, la physique, l'informatique et l'électronique. Afin de dépasser le cloisonnement disciplinaire, l'interaction de ces branches permet l'émergence de la neuroheuristique par un processus de transdisciplinarité. A part de rares exceptions, le modèle animal choisi a été le rongeur, le rat le plus souvent et la souris transgénique tout récemment (8). Le thème de notre étude est actuellement développé le long de plusieurs axes de recherche qui se recoupent et que l'on peut identifier comme suit:

- (1) étude des interactions fonctionnelles entre les centres nerveux supérieurs et leur relation avec des pathologies cliniques (épilepsie, démence sénile de type Alzheimer) (9);
- (2) modulation «non spécifique» de l'information dans les circuits thalamiques et corticaux (10);

- (3) approche comportementale du processus sensori-moteur (11);
- (4) modèles neuromimétiques et réseaux de neurones artificiels permettant de simuler et intégrer progressivement les résultats des recherches expérimentales (12);
- (5) développements de nouvelles méthodes d'analyse de l'activité neuronale (13).

Pour utiliser une métaphore, nous pourrions dire que la démarche neuroheuristique observe les résultats des expériences au-delà de l'enceinte représentée par les hypothèses par provision, de la même manière qu'un enfant joue dans un jardin tout en observant ce qui se passe au-delà de la clôture, quelle qu'en soit la nature, une haie, une barrière ou un treillis. Cette métaphore met aussi l'accent sur la responsabilité que portent les chercheurs dans le choix de leur démarche. De tous les dangers, certainement celui de persister dans des objectifs figés est l'un des plus grands. Depuis qu'au néolithique furent taillés les premiers silex, les outils ont bien changé de forme, mais les interactions qu'ils ont eues avec la démarche de la découverte sont restées essentiellement constantes. Des moyens d'investigation sans précédent sont apparus pour la recherche en neurosciences grâce aux nouvelles technologies informatiques. Pensons uniquement à l'impact de l'imagerie médicale aujourd'hui. Toutefois, la complexité des problèmes qui se posent au médecin et au chercheur est d'une telle envergure que l'apport informatique ne saurait se réduire uniquement à sa performance computationnelle et à sa dimension disciplinaire. En inaugurant une autre approche du problème, la neuroheuristique tente de proposer un paradigme émergent de la synergie entre informatique et neurosciences en relation avec les découvertes issues de la biologie moléculaire.

Mots-clés

Neuroheuristique • neurosciences:
transdisciplinarité • neurosciences:
méthodologie.

BIBLIOGRAPHIE

1. McKusick V.A. (1989): *Mendelian inheritance in man*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland.
2. Ces études ont valu le prix Nobel à Michael Brown et Joseph Goldstein en 1985.
3. Brain-O-Mind, 19: 1, Mai 1994.
4. Horne J.A. (1978): *A review on the biological effects of total sleep deprivation in man*. Biol. Psychol. 7: 55-102.
5. Cité dans: Hadamard J. (1952): *La psychologie de l'invention en mathématiques*. Gauthier-Villars, Paris. Gauthier-Villars, Paris.
6. Hayes B. (1994): *The magic words are squeamish ossifrage*. American Scientist, 82: 312-316.
7. Berger R. (1994): *Du miroir à l'après-histoire*. Diogenes, 167: 118-141.
8. Schwaller B., Villa A.E.P., Tetko I.V., Hunziker W., Tandon P., Silveira D.C., Celio M.R. (1998): *Phenotype of Parvalbumin Nullmutant Mice*, Europ. J. Neurosci., Suppl. 10: 4; Tandon P., Villa A.E.P., Tetko I.V., Silveira D.C., Celio M.R., Schwaller B. (1999): *Impairment of the inhibitory system in Parvalbumin knock-out mice increases susceptibility towards epileptic seizures*, Soc. Neurosci. Abst., 25: 843; Villa A.E.P., Dutoit P., Tetko I.V., Hunziker W., Celio M., Schwaller B. (2000): *Non-linear coupling of local field potentials across cortical sites in parvalbumin-deficient mice*, in: *Chaos in Brain?* (K. Lehnertz, J. Arnhold, P. Grassberger and C.E. Elger, Eds.) World Scientific Publishing/Singapour, pp. 243-246.
9. Celesia G.G., Villa A.E.P., Brigell M., Lee J.M., Sigurdsson E. (1995): *Visual processing in Alzheimer's Disease*, Adv. Behav. Biol., 44: 1-12; Payne B.R., Lomber S.G., Villa A.E.P., Bullier J. (1996): *Reversible deactivation of cerebral network components*, Trends in Neuroscience, 19: 535-542.; Villa A.E.P., Bajo V.M. (1997): *Ketamine modulation of the temporal pattern of discharges and spike train interactions in the rat substantia nigra pars reticulata*, Brain Res. Bull., 43: 525-535; Villa A.E.P., Tetko I.V., Hyland B., Najem A. (1999): *Spatiotemporal activity patterns of rat cortical neurons predict responses in a conditioned task*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 1006-1011.
10. Hajós M., Gartside SE, Villa A.E.P., Sharp T. (1995): *Evidence for a repetitive firing pattern in a sub-population of 5-HT neurones of dorsal and median raphe nuclei*, Neuroscience, 69: 189-197; Villa A.E.P., Bajo V.M., Vantini G. (1996): *Nerve Growth Factor (NGF) modulates information processing in the auditory thalamus*, Brain Res. Bull., 39: 139-147; Villa A.E.P., Tetko I.V., Dutoit P., Vantini G. (2000): *Non-linear cortico-cortical interactions modulated by cholinergic afferences from the rat basal forebrain*, BioSystems (in press).
11. Villa A.E.P., Tetko I.V., Celletti A., Riehle A. (1998): *Chaotic dynamics in the primate motor cortex depend on motor preparation in a reaction-time task*, Current Psychology of Cognition, 17: 763-780; Villa A.E.P., Eriksson J., Eriksson C., Haerberli C., Hyland B., Najem A. (1999): *Stimulus congruence affects perceptual processes in a novel Go/Nogo conflict paradigm in rats*, Behavioural Processes, 48: 69-88.
12. Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997): *Efficient partition of learning datasets for neural network training*, Neural Networks, 10: 1361-1374; Hill S.L., Villa A.E.P. (1997): *Dynamic transitions in global network activity influenced by the balance of excitation and inhibition*, Network: Computation in Neural Systems, 8: 165-184; Huuskonen J.J., Villa A.E.P., Tetko I.V. (1999): *Application of Neural Networks for Predicting Partition Coefficient Based on Atom-Type Electrotological State Indices*, J. Pharm. Sci., 88: 229-233.
13. Celletti A., Villa A.E.P. (1996): *Determination of Chaotic Attractors in the Rat Brain*, J. Stat. Physics, 84: 1379-1386; Tetko I.V., Villa A.E.P. (1997): *Fast combinatorial methods for estimation of complex temporal patterns of spikes*, Biol. Cybern, 76: 397-407; Celletti A., Tetko I.V., Villa A.E.P. (1998): *Analysis of the deterministic behaviour of experimental series*, J. Physique IV, 8: 209-214; Villa A.E.P., Tetko I.V., Iglesias J., Filipov D. (2000): *Transdisciplinary approach to scientific data analysis through Internet*, in: (R. Häberli, R.W. Scholz, A. Bill, M. Welti Eds.) Haffmans Sachbuch Verlag/Zürich, pp. 550-555.

Adresse:

D^r A. E.P. Villa, Laboratoire de neuroheuristique, Institut de physiologie, Université de Lausanne, 7, rue du Bugnon, 1005 Lausanne, tel. 021-692 5532, fax 021-692 5505, e-mail: avilla@lnh.unil.ch – internet: <http://www.lnh.unil.ch>