



HAL
open science

Intégration multisensorielle et motrice chez le primate non humain : approches anatomique, comportementale et électrophysiologique

C. Cappe

► **To cite this version:**

C. Cappe. Intégration multisensorielle et motrice chez le primate non humain : approches anatomique, comportementale et électrophysiologique. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paul Sabatier - Toulouse III; Université de Fribourg, 2007. Français. NNT : . tel-00170144

HAL Id: tel-00170144

<https://theses.hal.science/tel-00170144v1>

Submitted on 6 Sep 2007

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

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

Centre de recherche cerveau et cognition - CNRS - Université Paul Sabatier Toulouse III (France)
Unité de physiologie - Département de Médecine - Université de Fribourg (Suisse)

Intégration multisensorielle et motrice
chez le primate non humain :
approches anatomique, comportementale et électrophysiologique

THÈSE en cotutelle présentée à l'Université Toulouse III pour l'obtention du grade de docteur de l'Université de Toulouse III et à l'Université de Fribourg pour l'obtention du grade de *doctor rerum naturalium*

Spécialité : Neurosciences

Par

Céline Cappe

(France)

Thèse numéro 1560

Imprimerie Saint Paul

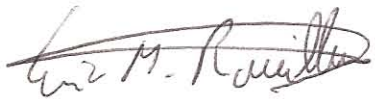
2007

Acceptée par les facultés des sciences de l'université de Fribourg (Suisse) et de l'université Paul Sabatier Toulouse III (France) sur proposition du jury composé de

Monsieur le Professeur Jean-Michel Lassalle	(président)
Monsieur le Professeur Eric Rouiller	(directeur de thèse en Suisse)
Monsieur le Docteur Pascal Barone	(directeur de thèse en France)
Madame le Professeur Stéphanie Clarke	(rapporteur en Suisse)
Monsieur le Docteur Driss Boussaoud	(rapporteur en France)
Monsieur le Professeur Robert Kretz	

Toulouse, le 25 mai 2007

Le directeur de thèse en Suisse



Professeur Eric Rouiller

Le doyen de l'université de Fribourg



Professeur Titus Jenny

*A ma mère qui m'a tant donnée,
A ma sœur pour tout ce que nous partageons,
A Guillaume qui rend ma vie si belle.*

Remerciements

J'aimerais ici remercier l'ensemble des personnes qui ont permis à ce projet d'aboutir en commençant par Pascal Barone et Eric Rouiller qui ont encadré ce travail franco-suisse. Cela a été une expérience très riche autant sur le plan scientifique qu'humain de travailler avec de tels chercheurs. Je leur suis reconnaissante de m'avoir fait confiance et de m'avoir fournie de leur temps et de leurs connaissances.

Je tiens aussi à remercier Jean Bullier de m'avoir accueillie au CerCo lors de mon premier passage dans ce laboratoire et lors de mon DEA en particulier pendant lequel il a été d'un grand soutien et à Michèle Fabre-Thorpe d'avoir permis la continuité de ce travail en reprenant la direction du CerCo.

Un grand merci à Anne Morel avec qui les échanges se sont avérés très riches tout au long de notre collaboration.

Un grand merci également à Gérard Loquet pour son aide dans l'élaboration de programmes informatiques pour les parties comportementale et électrophysiologique.

Merci à Luc Renaud et Véronique Moret en particulier ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont aidée pour l'histologie, notamment Françoise Tinguely, Christine Roulin et Christiane Marti.

Je tiens à remercier aussi l'ensemble des membres du jury : les rapporteurs Stéphanie Clarke et Driss Boussaoud, le président Jean-Michel Lassalle et l'examineur Robert Kretz qui me font l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

La réalisation de cette thèse s'appuie également sur un environnement qui est essentiel. A ce titre, j'aimerais remercier l'ensemble des membres du CerCo de Toulouse et de l'unité de physiologie de Fribourg pour leur accueil chaleureux, leurs précieux conseils et leur soutien.

Enfin, merci à ma famille et mes amis qui sans le savoir m'ont permis d'arriver ici aujourd'hui.

"La connaissance vient à l'être humain à travers la porte des sens"

Heraclitus

Table des matières

Avant propos.....	1
1 Introduction générale	3
1.1 Intégration multisensorielle dans la perception : approches comportementales et neuropsychologiques.....	3
1.1.1 Illusions perceptives intermodales	3
1.1.1.1 Vision altérée par l'audition.....	3
1.1.1.2 Audition altérée par la vision.....	5
1.1.1.3 Goût altéré par la vision.....	7
1.1.2 Situations non-illusoires.....	7
1.1.2.1 Interactions comportementales visuo-auditives.....	8
1.1.2.2 Interactions comportementales audio-somatosensorielles.....	10
1.1.2.3 Interactions comportementales visuo-somatosensorielles.....	11
1.1.3 Attention intermodale et intégration multisensorielle.....	12
1.1.4 Les relations temporelles et spatiales dans l'intégration multisensorielle	13
1.1.4.1 Influence de la disparité temporelle.....	14
1.1.4.2 Influence de la disparité spatiale.....	14
1.2 Bases neuronales de l'intégration multisensorielle.....	15
1.2.1 Neurones multisensoriels.....	16
1.2.2 Connectivité corticocorticales des circuits cross-modaux	22
1.2.2.1 Régions multisensorielles du cortex associatif de haut niveau hiérarchique.....	23
1.2.2.1.1 Au niveau du sillon supérieur temporal (STS)	23
1.2.2.1.2 Au niveau du sillon intrapariétal (IPS)	24
1.2.2.1.3 Au niveau du cortex frontal	26
1.2.2.1.4 Au niveau du sillon ectosylvien antérieur (AES) chez le chat.....	29
1.2.2.2 Convergence multisensorielle précoce dans le traitement des informations sensorielles	31
1.2.2.2.1 Traitement des informations visuelles et somesthésiques dans le cortex auditif.....	31
1.2.2.2.2 Traitement des informations auditives et somesthésiques dans le cortex visuel.....	34
1.2.2.2.3 Activation visuelle et auditive du cortex somatosensoriel.....	37
1.2.3 Intégration multisensorielle au-delà du néocortex.....	38
1.3 Présentation de la problématique	38
2 Méthodes : aspects généraux.....	41
2.1 Modèles animaux	41
2.2 Neuroanatomie.....	42

2.3	Comportement, psychophysique.....	42
2.4	Electrophysiologie : enregistrements neuronaux unitaires	42
2.5	Protocole incluant des procédures chirurgicales chez le marmouset et le macaque : aspects généraux	43
2.5.1	Procédures chirurgicales chez le marmouset	43
2.5.2	Procédures chirurgicales chez le macaque.....	43
2.5.2.1	Pré-médication	44
2.5.2.2	Anesthésie.....	44
2.5.2.3	Soin postopératoire	45
2.5.3	Soin général	45
3	Travaux expérimentaux	47
3.1	Partie 1 : Connexions cortico-corticales des aires sensorielles primaires pouvant être impliquées dans l'intégration multisensorielle chez le primate non humain (<i>Callithrix jacchus</i>)	47
3.1.1	Introduction et mise en place de la problématique	47
3.1.2	Résultats.....	49
3.1.3	Discussion.....	51
3.1.4	Article 1 : Connexions hétéromodales soutenant le traitement cortical précoce de l'intégration multisensorielle chez le singe	55
3.2	Partie 2 : Connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales des aires pariétales chez le primate non humain (<i>Macaca mulatta et Macaca fascicularis</i>).....	73
3.2.1	Introduction et mise en place de la problématique	73
3.2.2	Résultats.....	77
3.2.3	Discussion.....	79
3.2.4	Article 2 : Les projections thalamo-corticales et la dualité du pattern des projections cortico-thalamiques du cortex pariétal postérieur chez le macaque.....	82
3.3	Partie 3 : Connexions thalamo-corticales des aires auditives, motrices et pariétales chez le primate non humain (<i>Macaca mulatta et Macaca fascicularis</i>).....	121
3.3.1	Introduction et mise en place de la problématique	121
3.3.2	Résultats.....	122
3.3.3	Discussion.....	124
3.3.4	Article 3 : Le thalamus : une voie alternative pour l'intégration multisensorielle et motrice ?	129
3.4	Partie 4 : Etude comportementale multisensorielle et motrice chez le primate non humain (<i>Macaca fascicularis</i>) : tâche de détection de stimuli auditifs et visuels	177
3.4.1	Introduction et mise en place de la problématique	177
3.4.2	Matériels et méthodes	179
3.4.2.1	Animaux et conditions de rétention	179
3.4.2.2	Habituation.....	180

3.4.2.3	Dispositif de fixation.....	181
3.4.2.4	Tâche.....	183
3.4.2.5	Stimuli.....	184
3.4.2.6	Enregistrements des données	187
3.4.3	Résultats.....	187
3.4.4	Discussion.....	201
3.4.5	Article 4 : Intégration multisensorielle et motrice pour la détection de stimuli auditifs et visuels chez les primates non humains : données psychophysiques.	203
3.5	Partie 5 : Enregistrements électrophysiologiques chez le macaque éveillé effectuant une tâche multisensorielle et motrice (<i>Macaca fascicularis</i>)	219
3.5.1	Introduction et mise en place de la problématique	219
3.5.2	Matériels et Méthodes.....	220
3.5.2.1	Implantation chronique d'une chambre d'enregistrements électrophysiologiques	220
3.5.2.2	Enregistrements des données	222
3.5.2.3	Analyse des données.....	224
3.5.3	Résultats.....	225
3.5.4	Discussion.....	229
4	Synthèse et perspectives.....	233
4.1	Convergence multisensorielle précoce et "hiérarchie sensorielle"	233
4.2	Le thalamus comme voie alternative possible pour l'intégration multisensorielle et motrice	236
4.3	Intégrer pour atteindre un but efficacement.....	237
4.4	Perspectives et unicité de la perception	238
	Références bibliographiques.....	241
	Abréviations.....	271
	CV.....	275

Avant-propos

Nous percevons le monde dans lequel nous vivons grâce aux informations collectées par nos différents organes sensoriels. Chaque modalité sensorielle nous donne un point de vue unique sur ce monde : la couleur, par exemple, ne peut être perçue que par la vision. La recherche s'est jusqu'ici beaucoup intéressée aux modalités sensorielles isolées, comme en attestent par exemple les revues de publications scientifiques consacrées spécifiquement à une seule modalité (Vision Research, Hearing Research, Auditory Neuroscience).

Pourtant, nous percevons notre environnement simultanément par nos différents organes sensoriels et nous n'avons pas l'impression d'un monde morcelé, fait de sensations indépendantes, mais au contraire d'un monde où les objets et les événements, même perçus à travers plusieurs modalités sensorielles, sont cohérents. De nombreuses expériences ont mis en évidence l'intégration multisensorielle dans la perception. Les mécanismes neuronaux qui sous-tendent l'intégration multisensorielle sont au centre de cette thèse. En effet, comment les systèmes sensoriels intègrent-ils les éléments séparés d'un objet pour former un percept unifié ? Quels sont les bases anatomiques et les mécanismes neurophysiologiques qui permettent de relier les attributs sensoriels ayant trait au même objet ? A quel(s) niveau(x) du traitement perceptif se fait l'interaction multisensorielle ?

1 Introduction générale

1.1 Intégration multisensorielle dans la perception : approches comportementales et neuropsychologiques

Nos sens sur lesquels nous reposons entièrement pour percevoir le monde qui nous entoure peuvent faire de nous des victimes d'illusions multimodales, comme illustré dans le paragraphe 1.1.1. Néanmoins, dans les situations non conflictuelles, les différentes informations sensorielles permettent d'améliorer notre perception, une synergie multisensorielle que nous développerons dans le paragraphe 1.1.2.

1.1.1 Illusions perceptives intermodales

1.1.1.1 Vision altérée par l'audition

Les exemples les plus marquants sont les illusions de type ventriloquie et "l'effet McGurk" sur l'identification de paroles audiovisuelles.

- Effet McGurk

L'illusion provoquée par "l'effet McGurk" (McGurk et MacDonald, 1976) est la suivante. Sur un film vidéo, une personne prononce une syllabe : on présente acoustiquement le son "ba" tandis que l'image de mouvement des lèvres correspond à "ga", ce qui conduit à la perception de "da" (son intermédiaire entre "ba" et "ga"). Ainsi, la non correspondance entre l'audition et la vision nous fournit un percept erroné. Cet effet est particulièrement robuste puisqu'il persiste lorsque les sujets connaissent la nature des informations unimodales (cette illusion peut être testée sur le site : http://www.media.uio.no/personer/arntm/McGurk_english.html).

Ce percept illusoire peut s'expliquer par le fait que les informations auditives et visuelles de la parole dans les conditions habituelles, sont complémentaires et concordantes. L'effet McGurk provient de la non-concordance des informations données

par le canal auditif et le canal visuel. Par l'audition, on reconnaît qu'on a une syllabe sonore, c'est-à-dire une syllabe émise lèvres fermées et avec une occlusion de la bouche, ce qui correspond à "ba". Par la vision, on reconnaît qu'on a une syllabe non-labiale, c'est-à-dire une syllabe émise bouche ouverte, ce qui correspond à "ga". Compte tenu des proximités perceptuelles différentes de ces syllabes dans les deux modalités, et afin de satisfaire à la concordance habituelle des informations bimodales, il s'agit de savoir quelle est la syllabe sonore et non-labiale. Cela peut correspondre soit à "da", soit à "ga". Il s'agit donc d'un mécanisme décisionnel et l'interprétation la plus cohérente est "da". Ainsi, l'effet McGurk est une illustration de l'intégration audio-visuelle lors de la perception de la parole.

Les expériences menées en imagerie chez l'homme montrent l'implication dans ce phénomène des cortex pariétal, supérieur temporal et des aires visuelles extrastriées (Mottonen *et al.*, 2002 ; Jones et Callan, 2003 ; Sekiyama *et al.*, 2003) et des travaux récents ont aussi mis en évidence l'implication du colliculus inférieur (Champoux *et al.*, 2006).

- *Ventriloquie*

De façon similaire, la perception d'un mouvement articulaire des lèvres peut influencer le jugement de la localisation spatiale d'une source sonore (Driver *et al.*, 1996). Un ventriloque minimise le mouvement de ses lèvres. Ainsi, les seuls indices visuels que le public peut associer avec la parole sont ceux de la marionnette. C'est alors l'information visuelle (mouvement des lèvres de la marionnette) qui l'emporte sur l'information auditive (origine spatiale du son). On dit que la modalité *dominante* est, dans cet exemple, la vision.

Cette notion de ventriloquie est étendue au domaine non-langagier lorsque la perception d'une source spatiale sonore (fixe) est modifiée par la présence d'une information visuelle : la source sonore est perçue comme étant plus proche de la source visuelle qu'elle ne l'est réellement (Bertelson et Radeau, 1981 ; Spence et Driver, 2000 ; Slutsky et Recanzone, 2001). Toutefois, ce biais perceptuel diminue progressivement avec l'éloignement des sources auditive et visuelle (Bermant et Welch, 1976 ; Bertelson et Radeau, 1981). Par exemple, Bermant et Welch (1976) montrent qu'en séparant les

sources de 10, 20 et 30°, le biais est respectivement de 57, 17 et 12 %. Autrement dit, plus les stimuli sont éloignés dans l'espace, plus ils ont tendance à être traités comme deux évènements indépendants l'un de l'autre. Plus récemment, Soto-Faraco et ses collaborateurs (2002) ont montré que la perception de la direction d'un son en mouvement peut être influencée par la présentation simultanée d'une information visuelle également dynamique mais non pertinente pour réaliser la tâche. Lorsque les stimuli visuels et sonores avaient des directions opposées, dans 47 % des cas les sujets avaient l'impression que le son suivait la même direction que le stimulus visuel, et ceci bien que la direction du son soit facilement discriminable lorsqu'il était présenté seul. Cette illusion ne se produisait cependant que lorsque les stimuli sonores et visuels partageaient la même orientation, des orientations orthogonales ne permettant pas d'induire un tel phénomène (Soto-Faraco *et al.*, 2002).

C'est également ce qui se passe devant un écran de cinéma, avec l'illusion que le son est émis par la bouche des acteurs plutôt que par les hauts parleurs encadrant l'écran (Klemm, 1909; Thomas, 1941; Radeau, 1994). Cet effet de "capture" de localisation sensorielle par une autre modalité a été retrouvé pour d'autres combinaisons de modalités sensorielles : ainsi, une capture visuelle du toucher a été mise en évidence grâce à un décalage de la vision induit par des prismes (Pavani *et al.*, 2000).

1.1.1.2 Audition altérée par la vision

Par ailleurs, l'étude de Shams et de ses collaborateurs (2002) montre une illusion visuelle qui n'est pas provoquée par une cible visuelle mais auditive (Shams *et al.*, 2002). L'illusion est la suivante : quand un flash visuel est accompagné de deux signaux sonores, le flash unique est perçu comme étant une série de deux flashes (cette illusion peut être testée sur le site : <http://neuro.caltech.edu/~lshams/demo.html>). Plus le nombre de "bips" augmente, plus le nombre de flashes perçus est important (voir Figure 1.1). L'illusion est plus forte quand le flash est dans la périphérie du champ visuel mais cela fonctionne également pour des présentations fovéales.

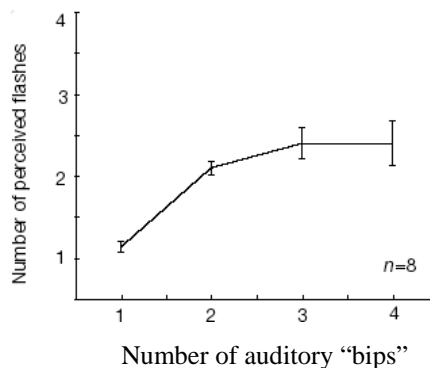


Figure 1.1. Illusion visuo-auditive. Le nombre moyen de flashes perçus par 8 sujets est quantifié en fonction du nombre de "bips" sonores, pour chaque essai, bien que le stimulus visuel consiste toujours en un flash unique. Les sujets rapportent avoir vu 2 flashes ou plus, que le flash lumineux unique ait été accompagné de 2 "bips" ou plus (d'après Shams *et al.*, 2002).

La présence d'un son peut également influencer l'interprétation d'un mouvement visuel ambigu. En effet, la présentation sur un écran de deux cibles visuelles avançant l'une vers l'autre peut donner lieu à deux interprétations au moment où elles se rejoignent : soit elles rebondissent l'une contre l'autre et repartent chacune en direction opposée, soit elles se croisent sans changer de trajectoire. Généralement, la deuxième interprétation est privilégiée. Toutefois, si un son bref est présenté au moment où les deux cibles visuelles coïncident, on perçoit un rebond (Sekuler *et al.*, 1997). Ce phénomène s'explique par notre intuition des causes physiques : le son est attribué à l'impact entre les deux objets qui doivent alors rebondir l'un sur l'autre. Notons cependant que la perception de rebond peut également être induite par la présentation brève d'un flash lumineux ou d'une vibration tactile sur le doigt du sujet (Watanabe et Shimojo, 1998). Les auteurs suggèrent que, dans ce cas, les stimuli lumineux ou tactiles jouent un rôle de distracteur attentionnel : l'interprétation de rebond serait due à cette distraction alors que la perception de continuité serait facilitée par l'attention portée à la cible.

1.1.1.3 Goût altéré par la vision

Enfin, de façon peut être plus anecdotique, il semble que la couleur puisse influencer à la fois nos perceptions gustatives et olfactives. Par exemple, le goût d'une boisson aromatisée à la cerise sera jugé de façon correcte lorsque cette boisson est colorée en rouge mais induira un fort pourcentage de réponses erronées lorsqu'elle est colorée en orange (le goût perçu étant l'orange) (Dubose *et al.*, 1980). De la même façon, des chercheurs ont montré que les descriptions verbales par des œnologues des sensations gustatives sont fortement différentes selon des vins blancs et des vins rouges. Or l'ajout d'un colorant inodore à ces deux types de vin modifie sérieusement cette description (Morrot *et al.*, 2001). Ceci semble indiquer une l'influence de la vision sur la perception gustative.

1.1.2 Situations non-illusoires

Si l'intégration multimodale peut créer des illusions, elle engendre généralement des améliorations perceptives. Les données psychophysiques montrent que des stimulations multimodales produisent des améliorations perceptives (auditives, visuelles et/ou somesthésiques) en réduisant certaines ambiguïtés pouvant concerner la localisation d'une cible. En effet, les données comportementales montrent qu'un objet bimodal est mieux et plus rapidement traité que le même objet défini par une seule de ses composantes, et ceci quelle que soit la tâche à effectuer sur cet objet : simple détection (Hershenson, 1962 ; Miller, 1982, 1986 ; Giray et Ulrich, 1993 ; Forster *et al.*, 2002 ; Molholm *et al.*, 2002 ; Lovelace *et al.*, 2003 ; Laurienti *et al.*, 2004), localisation (Stein *et al.*, 1989 ; Miller, 1991 ; Hughes *et al.*, 1994 ; Schröger et Widmann, 1998), ou identification (Miller, 1982 ; Reisberg *et al.*, 1987 ; Summerfield, 1987 ; Miller, 1991 ; Giard et Peronnet, 1999). Ces effets comportementaux facilitateurs sont mis en évidence quelles que soient les modalités sensorielles testées comme nous allons le décrire dans les paragraphes suivants.

1.1.2.1 Interactions comportementales visuo-auditives

De nombreuses expériences chez l'homme et l'animal font état de multiples aspects impliqués dans l'intégration multisensorielle (Stein et Meredith, 1993). Ces données montrent principalement des phénomènes d'interaction entre audition et vision. Il est vrai que vision et audition sont extrêmement imbriquées notamment en ce qui concerne les phénomènes de traitement spatial. Par exemple, on observe des capacités accrues de détection ou de discrimination de stimuli visuels lorsque ceux-ci sont présentés en conjonction de signaux auditifs. Ceci se traduit par des diminutions du temps de réaction et des améliorations de performances de détections correctes (Stein et Meredith, 1993). Stein a entraîné des chats à se diriger vers des cibles visuelles ou auditives à faible saillance. Dans ce cas, leurs performances sont médiocres et ne dépassent pas 25% en moyenne. Leurs performances de détections correctes sont accrues et avoisinent 100% lors d'une congruence spatiale et temporelle entre stimuli visuels et auditifs.

Les espaces visuel et sonore semblent être calibrés conjointement, comme le montre une étude menée récemment chez l'homme, dans laquelle la modification de l'espace du champ visuel induit des adaptations dans la localisation d'un son. La compression du champ de la perception grâce à des lentilles, induit une compression correspondante de l'espace auditif lors de la tâche de localisation sonore (Zwiers *et al.*, 2003).

Autre exemple, les saccades d'orientation sont plus rapides lorsque dirigées vers des cibles auditives situées en périphérie par rapport à des saccades vers des cibles visuelles présentées en position centrale. Le phénomène d'intégration multisensorielle se traduit par des saccades encore plus rapides vers des cibles visuo-auditives situées en périphérie (Frens et Van Opstal, 1995; Goldring *et al.*, 1996).

De plus, l'identification d'objets "multisensoriels" est plus rapide et plus précise lorsqu'ils sont présentés sous leur forme polymodale. En effet, outre l'aspect spatial, d'autres composantes de la perception visuelle sont améliorées par des phénomènes d'interactions sensorielles telles que la discrimination de forme ou d'intensité (Stein *et al.*, 1996; Dufour, 1999). Il est à noter que la nature des interactions dépend des spécificités fonctionnelles propres à chaque système. Le système visuel est meilleur en ce

qui concerne le traitement de la spatialité alors que le système auditif est très performant concernant les aspects temporels.

Dans l'étude de Giard et Peronnet (1999), les sujets devaient discriminer deux objets, A et B. Chaque objet était défini soit par une composante visuelle seule (déformation d'un cercle en ellipse horizontale (objet A) ou verticale (objet B)), soit par une composante auditive seule (son grave (A) ou aigu (B)), soit par la combinaison de ses deux composantes unimodales. Les résultats comportementaux ont montré que les objets étaient mieux et plus rapidement identifiés sur la base de leurs composantes multimodales (Temps de réaction (TR) moyen : 562 ms) que lorsqu'ils étaient présentés de façon auditive ou visuelle seule (TR moyens : 621 et 631 ms respectivement) (Giard et Peronnet, 1999) (voir Figure 1.2).

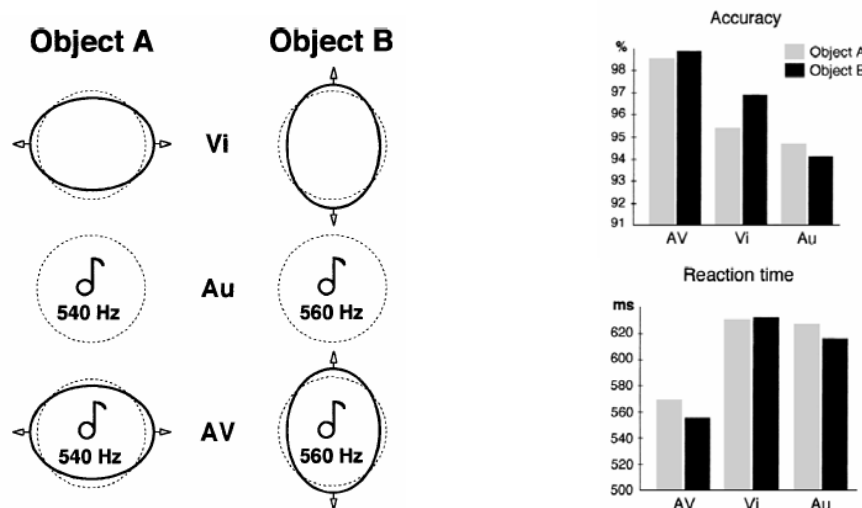


Figure 1.2. Tâche de détection et de discrimination visuo-auditive. Les sujets doivent discriminer 2 objets, l'objet A étant une ellipse horizontale associée à un son de 540 Hz et l'objet B étant une ellipse verticale associée à un son de 560 Hz. Le graphique en haut à droite décrit les performances de détection correcte pour les objets sous leur forme bimodale (AV) ou unimodale (V ou A). Le graphique en bas à droite montre les temps de réaction pour les mêmes conditions (d'après Giard et Peronnet, 1999).

Des effets d'interactions entre vision et audition peuvent également apparaître dans le cas de la parole (Calvert *et al.*, 2000) qui est un signal continu et variable exigeant des opérations perceptives de segmentation et de normalisation pour que des unités (syllabes, mots...) puissent être reconnues automatiquement, en dépit de leur variabilité acoustique. De plus, il est montré que la vision du mouvement des lèvres facilite la

reconnaissance de la parole en milieu bruité et même que la perception correcte de ce qui est dit dépend de la possibilité de voir correctement les mouvements des lèvres. Ainsi, la première étude, menée par Sumby & Pollack en 1954, a montré que le fait de fournir la modalité visuelle en plus de la modalité auditive pour percevoir la parole en milieu bruité était équivalent à améliorer le rapport signal sur bruit de 15 dB (Sumby et Pollack, 1954). Par ailleurs, une étude récente montre que des sujets malentendants ayant des implants cochléaires présentent de plus grandes performances dans la compréhension du langage en conditions audio-visuelles comparées aux sujets normo-entendants (Rouger *et al.*, 2007). Cette meilleure performance est non seulement due à de plus grandes capacités de lecture sur les lèvres mais, de façon plus importante, à une meilleure capacité d'intégration multisensorielle des entrées visuelles avec un son articulé altéré. Les auteurs suggèrent que ces performances chez les sujets ayant des implants cochléaires pourraient être dues à une réorganisation du réseau cortical impliqué dans la compréhension de la parole qui favoriserait une implication plus spécifique des aires visuelles.

1.1.2.2 Interactions comportementales audio-somatosensorielles

Dans une expérience menée par Murray et ses collaborateurs (2005), des sujets étaient assis dans une chambre sombre. Ils fixaient un écran d'ordinateur et appuyaient sur une pédale dès qu'ils détectaient un stimulus. Ils tenaient des stimulateurs vibrotactiles entre le pouce et l'index de chaque main. Des hauts parleurs étaient placés à côté de chaque main (voir Figure 1.3a). Les stimuli pouvaient être en concordance spatiale ou non (Figure 1.3b). Les temps de réaction étaient plus rapides pour les stimuli multisensoriels quelque soit leur distribution spatiale (Murray *et al.*, 2005).

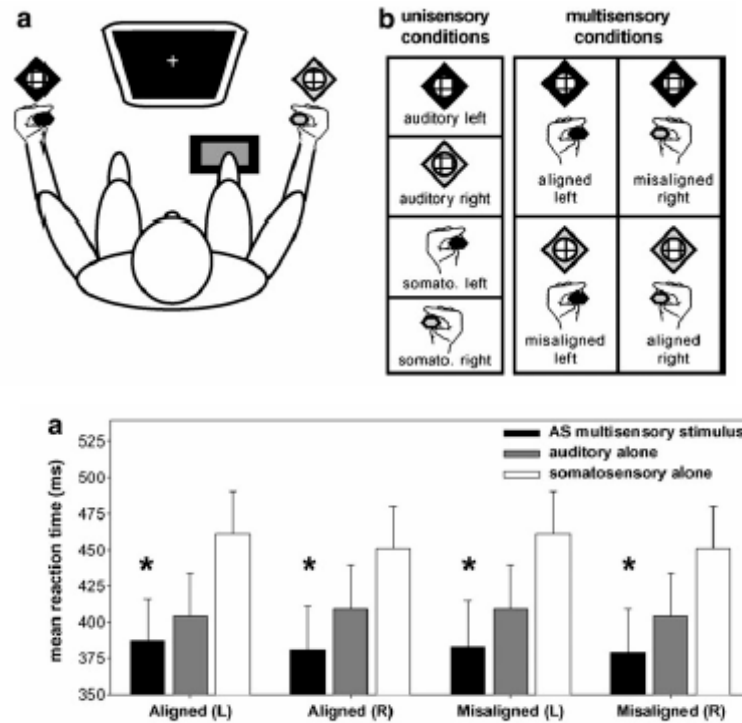


Figure 1.3. Tâche de détection audio-tactile. a. Sujet assis face à un écran et tenant des stimulateurs vibro-tactiles entre le pouce et l'index de chaque main, des hauts parleurs étant placés à côté de chaque main. b. Différentes combinaisons possibles pour l'envoi des stimuli. c. Distribution des temps de réaction pour des stimuli bimodaux (noir), auditifs seulement (gris) ou somesthésiques seulement (blanc) en concordance spatiale ou non (d'après Murray *et al.*, 2005).

1.1.2.3 Interactions comportementales visuo-somatosensorielles

Des effets d'interactions similaires sont également induits dans des tâches manipulant d'autres combinaisons sensorielles. Par exemple, Kennett et ses collaborateurs (2001) ont montré un effet de facilitation intersensorielle dans une tâche visuo-tactile. La stimulation tactile consistait en une ou deux pressions simultanées (spatialement distinctes) sur l'avant-bras des sujets qui devaient discriminer ces deux conditions. Les auteurs ont rapporté que la vision du bras facilitait le traitement de l'information, bien que le bras ne soit jamais visible aux moments mêmes où les stimulations tactiles étaient présentées (Kennett *et al.*, 2001). Autrement dit, une information visuelle ne contenant pas d'information pertinente pour la tâche permettait d'augmenter les performances relatives à un jugement tactile.

Ainsi, des effets de facilitation comportementale peuvent donc être observés lorsque des informations issues de deux modalités sensorielles sont combinées. Il est à noter que la congruence spatiale et temporelle des composantes unimodales est importante pour l'amélioration de la perception. Cependant, dans le cas où la tâche n'implique pas de localisation, la concordance spatiale des informations unimodales semble moins essentielle au maintien de l'effet facilitateur comme nous l'avons vu dans l'expérience menée par Murray et ses collaborateurs (2004).

1.1.3 Attention intermodale et intégration multisensorielle

De nombreux auteurs ont utilisé les paradigmes de stimulus accessoire pour l'étude des processus attentionnels intermodaux, qui constituent un autre grand domaine d'investigation des phénomènes multisensoriels. Sans détailler ces travaux, notons que la présentation d'un stimulus quelconque peut orienter automatiquement l'attention vers sa zone d'émission (attention exogène) et facilite le traitement d'un second stimulus de modalité différente ayant une même source spatiale et présenté dans la même fenêtre temporelle. Des effets semblables peuvent être observés dans les processus d'attention endogène, c'est-à-dire lorsque le sujet porte volontairement son attention vers une zone de l'espace prédéterminée dans l'attente d'une information sensorielle précise (Pour une revue voir Driver et Spence, 1998b ; Eimer, 2001 ; Spence, 2002). Ces résultats mettent ainsi en évidence l'existence de liens intermodaux de l'attention spatiale.

Des controverses théoriques demeurent néanmoins, en particulier à savoir si les effets crossmodaux spatiaux doivent être considérés comme reflétant des mécanismes purement attentionnels ou s'ils peuvent plutôt refléter des mécanismes plus basiques de l'intégration multisensorielle, ou même une combinaison de ces processus.

Il est en effet maintenant clair, comme nous l'avons vu précédemment, que des effets spatiaux crossmodaux peuvent être observés et répliqués dans différents paradigmes. Driver et Spence (1998a ; voir aussi Spence et Driver, 1997) ont suggéré les premiers que des mécanismes d'attention spatiale et des mécanismes d'intégration multisensorielle pouvaient devenir équivalents pour les effets crossmodaux spatiaux, particulièrement car les deux mécanismes sont concernés ensemble en même temps. De

même, Macaluso *et al.* (2001) argumente que la distinction peut être plutôt de type sémantique au moins quand il s'agit des mécanismes de stimulus exogène. Cependant, McDonald *et al.* (2001) maintiennent que les explications en termes d'attention spatiale ou d'intégration multisensorielle sont différentes.

Un des problèmes soulevés est la dépendance d'un effet d'attention spatiale dirigée sur le déroulement temporel des événements dans les deux modalités sensorielles. La vitesse du traitement de différents stimuli sensoriels varie entre les aires corticales et dépend aussi des stimuli utilisés pour chaque sens, notamment de facteurs tels que leur distance par rapport au sujet (Sugita et Suzuki, 2003). Cela pourrait correspondre dans une aire donnée à une pré-activation par un stimulus d'une sensorialité qui serait traité avant l'autre.

Cette "dispute" théorique pourrait mener à l'exploration des mécanismes neuronaux qui sous-tendent leurs différences potentielles (c'est-à-dire si oui ou non la modalité cible doit atteindre les structures neuronales multisensorielles avant d'être modulée par des signaux spatiaux à l'intérieur des structures "unimodales" ou si à la place, une activation initiale au niveau multisensoriel par la modalité donnant le signal est suffisante pour déclencher cela). Résoudre cette distinction fine ne devrait pas seulement conduire au recours à la combinaison de travaux en IRMf et en EEG chez l'homme mais aussi à l'utilisation des méthodes d'explorations neuronales dans les études chez l'animal (c'est-à-dire l'enregistrement électrophysiologique neuronal unitaire dans différentes aires simultanément) avec des paradigmes similaires à ceux développés pour les études chez l'homme.

1.1.4 Les relations temporelles et spatiales dans l'intégration multisensorielle

Des effets de facilitation comportementale peuvent donc être observés lorsque des informations issues de deux modalités sensorielles sont combinées. Toutefois, comme nous avons pu l'entrevoir, les données montrent une influence des relations spatiales et temporelles des composantes unimodales sur ces effets.

1.1.4.1 Influence de la disparité temporelle

Dans le cadre des recherches portant sur les effets de facilitation intersensorielle (i.e. influence d'un stimulus accessoire sur le stimulus principal) ou sur les effets de cibles redondantes, plusieurs études ont également examiné l'influence, sur les performances, de l'asynchronie dans la présentation des stimuli unimodaux. La majorité de ces travaux ont utilisé une combinaison d'informations auditives et visuelles et ont rapporté une facilitation comportementale lorsque le signal auditif était présenté quelques dizaines de millisecondes *après* le signal visuel (Hershenson, 1962 ; Miller, 1986 ; Giray et Ulrich, 1993 ; Slutsky et Recanzone, 2001 ; Corneil *et al.*, 2002) (voir toutefois Frens *et al.*, 1995). Lorsque les sujets doivent explicitement détecter la présence d'une asynchronie entre des signaux auditifs et visuels, les résultats montrent une certaine tolérance à la disparité temporelle (autrement dit, les sujets détectent moins facilement l'asynchronie) dans le cas où le signal visuel est présenté *avant* le signal sonore, alors que l'inverse est observé lorsque le son est présenté avant le signal visuel (Dixon et Spitz, 1980 ; Lewkowicz, 1996 ; Bushara *et al.*, 2001). Cette tolérance est plus importante pour la parole que pour des informations non-langagières (Dixon et Spitz, 1980). Par exemple, nous ne sommes pas gênés par le doublage d'un film s'il y a une bonne synchronisation du son et de l'image. Enfin, notons que cette capacité à détecter une disparité temporelle intersensorielle prend place très tôt dans le développement de l'enfant puisqu'elle peut être observée dès l'âge de deux mois (Lewkowicz, 1996 ; 2000). Ces résultats peuvent s'expliquer sur le plan écologique. En effet, dans un milieu naturel les ondes sonores se déplacent plus lentement que la lumière, et lorsque survient un événement ou un objet caractérisé par des éléments des deux modalités, le signal visuel est reçu avant le signal auditif. Le cerveau est donc habitué à une certaine disparité temporelle, et a appris à la tolérer lorsque le son suit le signal visuel (écologiquement fréquent), mais non lorsqu'il le précède (écologiquement improbable).

1.1.4.2 Influence de la disparité spatiale

Les données comportementales montrent que l'effet de facilitation discuté plus haut est également sensible aux relations spatiales existant entre les différentes

composantes unimodales. Ainsi, des chats entraînés à répondre (réaction d'orientation) à un stimulus visuel voient leurs performances très diminuées lorsqu'un stimulus auditif non pertinent pour la tâche est présenté simultanément, d'une source située à 60° de la cible visuelle. En effet, les chats ont alors tendance à s'orienter vers une position à mi-chemin entre les sources visuelle et auditive (Stein *et al.*, 1989). L'utilisation de protocoles similaires chez l'homme a permis d'observer que (1) les réponses de type saccade oculaire en direction d'une cible ou par pointage manuel, ont des latences plus courtes lorsque la cible est accompagnée d'un stimulus auditif accessoire spatialement coïncident, et (2) plus la distance augmente entre la cible et le stimulus accessoire, plus cet effet de facilitation (diminution du temps de réaction) est faible (Hughes *et al.*, 1994 ; Frens *et al.*, 1995).

Toutefois, les effets décrits plus hauts ont été observés lorsque la tâche nécessitait la localisation d'une cible, cette tâche se trouvant perturbée par la présentation simultanée d'un autre stimulus spatialement éloigné dans le champ de perception. Dans le cas où la tâche n'implique pas de localisation, la concordance spatiale des informations unimodales semble moins essentielle au maintien de l'effet facilitateur. En effet, Hughes et ses collaborateurs (1994) ont réalisé une expérience dans laquelle le sujet devait répondre à une cible bimodale par une simple réponse manuelle (relâchement d'un bouton poussoir) quelle que soit sa position. Dans ce cas, les effets de facilitation observés lorsque deux composantes unimodales étaient présentées en concordance spatiale ne différaient pas de ceux trouvés lorsque les deux composantes provenaient de deux sources différentes. De façon similaire, dans l'expérience de Stein et de ses collaborateurs (1996), la perception de l'intensité plus forte d'une cible visuelle en présence d'un stimulus sonore accessoire était observée quelles que soient les positions spatiales relatives de la cible et du stimulus sonore.

1.2 Bases neuronales de l'intégration multisensorielle

" Alors que les phénomènes perceptifs démontrant les interactions entre différentes modalités sensorielles sont courants et qu'une cohérence entre les modalités doit exister pour pouvoir les utiliser, il n'y a pas de littérature comparable en quantité sur les mécanismes neuronaux qui les sous-tendent" (Stein et Meredith, 1993, p 19).

La convergence multisensorielle a été observée chez toutes les espèces étudiées, de l'organisme le plus primitif jusqu'aux primates les plus évolués. Chez les vertébrés, les entrées sensorielles sont très différenciées par rapport aux invertébrés. Il est généralement admis que les stimuli visuels, auditifs et somesthésiques initialisent un flux d'informations spécifiques à chaque modalité le long de leur chemin de projection primaire. Cependant, ces chemins, spécifiques à une modalité, coexistent avec des structures dans lesquelles plusieurs modalités sensorielles interagissent. La structure multisensorielle la plus étudiée est le *colliculus supérieur* (l'équivalent chez les non mammifères est le tectum optique) qui joue un rôle important dans les comportements d'attention et d'orientation. C'est dans le colliculus supérieur qu'ont été décrits pour la première fois les neurones multisensoriels.

1.2.1 Neurones multisensoriels

Le Colliculus Supérieur (CS) : modèle d'étude de l'intégration polymodale

Les colliculi encore appelés tubercules quadrijumeaux sont des structures appartenant au tronc cérébral. On distingue les colliculi inférieurs et supérieurs, les premiers sont impliqués dans des traitements auditifs alors que les seconds sont principalement responsables des réflexes d'orientation visuelle. Par ailleurs, le colliculus supérieur est subdivisé en différentes couches cellulaires. Les couches profondes du CS contiennent 55% de neurones polysensoriels, c'est à dire, répondent à des stimuli visuels, auditifs et/ou somesthésiques (Wallace *et al.*, 1996 ; Stein, 1998). En intégrant les informations multisensorielles, et de par ses projections descendantes vers les noyaux moteurs et prémoteurs du tronc cérébral et de la moelle épinière, les couches profondes du CS agissent directement sur le contrôle des comportements d'orientation.

Les stimuli multisensoriels, proches du seuil de détection, peuvent faciliter l'augmentation des réponses de neurones multisensoriels du Colliculus seulement dans certaines conditions de congruence spatiale et temporelle. C'est le phénomène de potentialisation (effet multiplicatif, appelé aussi supra-additif). Si ce n'est pas le cas, les réponses des cellules sont au contraire diminuées, phénomène aussi appelé sub-additif (Wallace *et al.*, 1993). Ce phénomène est illustré dans la Figure ci-dessous, où les

réponses d'un neurone du CS du chat à des stimuli simultanés visuels et auditif (VA) sont largement plus fortes que celles à des stimuli uniques (V ou A) ou même de la somme (Voir Figure 4). Il y a donc une non-linéarité entre la somme des réponses neuronales à des stimuli uniques (V+A) et la réponse neuronale obtenue lors des stimuli simultanés (VA). Les phénomènes décrits ci-dessus dans le CS sont fondamentaux car ils constituent les règles générales de la multisensorialité et rejoignent parfaitement les données psychophysiques décrites précédemment.

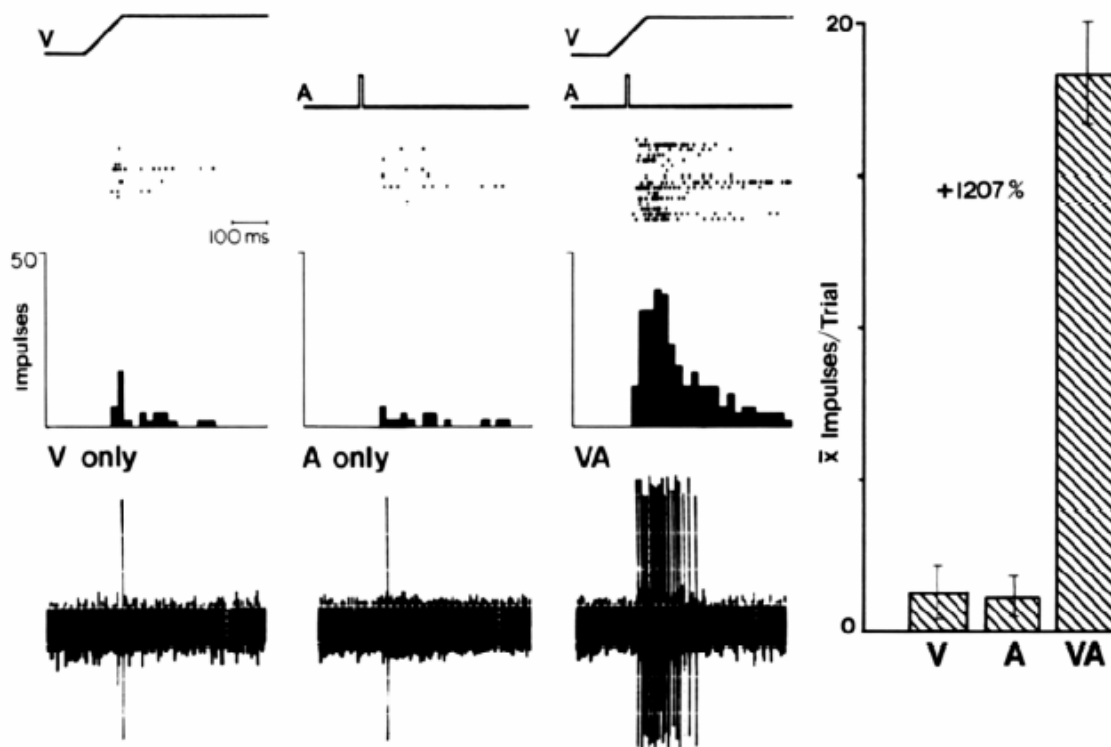


Figure 1.4. Accroissement de la réponse visuo-auditive (VA) par rapport aux réponses unimodales visuelle (V) ou auditive (A) d'un neurone du colliculus supérieur. Sous chaque stimulus (V, A et VA), les réponses sont montrées du haut vers le bas dans les rasters (1 point = 1 potentiel d'action, chaque ligne = 1 essai), les histogrammes et les oscillogrammes représentatifs. Un stimulus visuel engendre des réponses seulement dans 6 sur 16 essais dans ce neurone, et ces réponses sont composées de quelques potentiels d'action. Un stimulus auditif entraîne une faible réponse. Cependant, la combinaison des deux stimuli (VA) produit une forte réponse dans chaque essai. La moyenne du nombre de potentiels d'action est augmentée de 1207% par rapport au stimulus unimodal (les barres verticales indiquent l'erreur standard sur la moyenne) (d'après Meredith et Stein, 1986a).

L'exemple de réponses neuronales montrées dans la Figure 1.4 est un des plus marquants des effets supra-additifs des stimulations bimodales versus unimodales mais tous les neurones ne répondent pas avec une telle différence d'amplitude. Par ailleurs, il est à noter que certains auteurs n'ont pas retrouvé de tels effets en reproduisant ces expériences chez le chat en comportement (Populin et Yin, 2002). Cela pourrait s'expliquer par le mode de calcul de cette augmentation de la réponse bimodale comparée à celle unimodale.

Les champs récepteurs unimodaux de ces neurones multisensoriels décrits dans la Figure 1.4 se recouvrent largement : un neurone ayant un champ récepteur visuel sur la droite de l'espace visuel aura un champ récepteur auditif couvrant une partie de la zone droite par rapport à l'axe du corps, et un champ récepteur somesthésique couvrant la partie droite du corps de l'animal (Stein et Meredith, 1993 ; Meredith et Stein, 1996). Hors des situations de biais sensoriels induites en laboratoire, un événement multimodal produit des stimuli sensoriels coïncidant spatialement. Puisque les cartes sensorielles des neurones multimodaux sont alignées, ces stimuli activeront donc les mêmes neurones. Ceci permet à ces neurones d'intégrer l'information multisensorielle, et leurs réponses à des stimulations multimodales se font selon certaines règles : règle spatiale, temporelle, d'efficacité inverse et de préservation des champs récepteurs.

Règle spatiale

La réponse d'un neurone multimodal sera maximale lorsque les stimuli multisensoriels coïncident spatialement (Meredith et Stein, 1986 ; Meredith et Stein, 1996). Cette réponse est souvent largement supérieure à la réponse unimodale la plus élevée, ou même à la somme des réponses unimodales. Inversement, lorsque les stimuli sont spatialement disparates, il y a absence ou dépression de la réponse du neurone, alors inférieure aux réponses unimodales (Meredith et Stein, 1996 ; Kadunce *et al.*, 1997). Ces propriétés découlent de l'alignement spatial des champs récepteurs unimodaux. La large augmentation des réponses à des stimuli multimodaux mène Stein à considérer que les neurones du Colliculus réalisent une intégration sensorielle. Cette augmentation de la

réponse neuronale n'a pas lieu lorsque deux stimuli de la même modalité sont présentés (Kadunce *et al.*, 1997).

Règle temporelle

Le temps est un facteur moins important dans la génération de la réponse du neurone multimodal. Même si l'amplitude de l'augmentation décroît avec le temps séparant les événements à intégrer, c'est le recouvrement des patterns d'activité résultant des deux stimuli, plutôt qu'une parfaite synchronie, qui déterminera la réponse maximale (Meredith *et al.*, 1987 ; Wallace et Stein, 1996). Les informations auditives atteignent le CS plus rapidement que les informations somesthésiques, qui transitent plus rapidement que les informations visuelles. Par conséquent, les différentes informations issues d'un même événement activent les neurones multisensoriels à différentes latences. Pour pallier cette "asynchronie", les stimuli induisent en général une activité neuronale qui dure suffisamment longtemps pour permettre un chevauchement des activités induites par les différentes composantes et donc leur intégration. Ce fonctionnement explique la "fenêtre temporelle" relativement large au cours de laquelle l'intégration multisensorielle est possible (Meredith *et al.*, 1987). L'intervalle permettant une augmentation de réponse est en général de 100 ms, et peut parfois aller jusqu'à 1500 ms. Cette fenêtre temporelle permet aux neurones de réagir à des stimulations qui, même si elles sont émises au même instant, n'arrivent pas obligatoirement en même temps aux organes récepteurs, en raison des vitesses de conduction différentes (les ondes lumineuses se propagent environ à 300000 km/s, les ondes sonores environ à 340 m/s). Des temps de traitement de bas niveau variables en fonction des modalités sensorielles peuvent également induire une désynchronisation des stimuli arrivant au Colliculus Supérieur.

Règle d'efficacité inverse

Lorsque deux stimuli sont proches dans le temps et l'espace, la réponse du neurone multimodal est supérieure à la réponse unimodale maximale. Une mesure de l'efficacité de la combinaison multisensorielle a été proposée (Stein et Meredith, 1993), comme étant le pourcentage de gain apporté par la combinaison de stimuli unimodaux par rapport à la réponse maximale à des stimuli unimodaux seuls. Plus les stimuli

unimodaux sont faibles, plus la combinaison produira un gain important : c'est la règle d'efficacité inverse (Meredith et Stein, 1986a ; Stein et Meredith, 1993).

Préservation des champs récepteurs ...

Enfin, il avait été tout d'abord décrit que les champs récepteurs des neurones multisensoriels gardent les mêmes propriétés pour les entrées multimodales et unimodales, assurant ainsi la cohérence du monde sensoriel.

Cependant, il a été montré que les neurones de l'aire PMv possèdent, en dehors des propriétés du champ récepteur visuel, des champs récepteurs tactiles localisés sur la tête. De plus, lorsque l'animal tourne la tête, le champ récepteur visuel des neurones de PMv se déplace avec la rotation de la tête (Graziano *et al.*, 1997a, b) : il reste ainsi aligné avec le champ récepteur tactile même lorsque la tête a bougé. Ainsi, les champs récepteurs unimodaux "s'adapteraient" aux stimuli multimodaux présentés.

Il existe dans le cortex des primates des neurones qui réalisent "directement" la transformation des informations visuelles des coordonnées rétinotopiques aux coordonnées craniotopiques. Les champs récepteurs visuels de ces neurones ne sont plus directement liés au capteur rétinien, mais ils sont fixes par rapport à la tête. De tels neurones visuels craniotopiques ont été décrits dans les aires pariétales V6/PO (Galletti *et al.*, 1993) et ventrale intrapariétale (VIP, Duhamel *et al.*, 1998), mais également dans le cortex frontal dans l'aire prémotrice ventrale (PMv, Graziano *et al.*, 1997a, b).

Par ailleurs, les neurones purement craniotopiques ne constituent qu'une petite fraction des neurones de V6/PO, VIP et PMv (Galletti *et al.*, 1993 ; Duhamel *et al.*, 1998 ; Graziano *et al.*, 1997a, b). Ces aires contiennent également des neurones purement rétinotopiques, et plus fréquemment des neurones dont les champs récepteurs visuels sont partiellement stables par rapport à la tête. Lorsque le regard se déplace dans une direction, le champ récepteur ne reste pas fixe : il se déplace dans la direction du regard, mais l'amplitude de son déplacement est inférieure à celle du déplacement du regard (Galletti *et al.*, 1993 ; Duhamel *et al.*, 1998 ; Graziano *et al.*, 1997a, b ; Avillac *et al.*, 2005).

Des travaux théoriques sur les changements de coordonnées, développés au départ pour réaliser des transformations non-linéaires dans le cadre des transformations sensori-

motrices, permettent d'entrevoir une explication pour les changements partiels de coordonnées des neurones de V6/PO, VIP et PMv. Pouget et Sejnowski (1997) ont démontré ainsi que l'avantage des fonctions calculées (fonctions de base) est de véhiculer de l'information sans dépendre d'un système de coordonnées particulier : des neurones codant des fonctions de base peuvent ainsi contenir plusieurs systèmes de coordonnées simultanément. En dehors des deux systèmes de coordonnées purement rétino-topiques ou craniotopiques, ces auteurs ont également mis en évidence selon le même principe de combinaison linéaire, en utilisant d'autres ensembles de poids synaptiques, générer des neurones ayant un codage intermédiaire : les neurones corticaux partiellement craniotopiques décrits dans V6/PO, VIP et PMv pourraient ainsi représenter d'autres combinaisons linéaires des neurones d'entrée que les deux combinaisons craniotopiques ou rétino-topiques.

Ainsi, grâce à des enregistrements extracellulaires chez le primate en comportement, des neurones de VIP ont été montrés comme pouvant avoir des champs récepteurs craniotopiques, rétino-topiques ou entre les deux (Avillac *et al.*, 2005). Ces expériences ont démontré que la représentation multisensorielle de l'espace dans VIP n'exige pas un cadre de référence commun, et qu'il y coexiste plusieurs codages possibles, au niveau unitaire et populationnel. D'après leurs données, les auteurs énoncent la possibilité que les aires multimodales utilisent des représentations de fonctions de base et que le degré de leur recouvrement partiel reflète la dominance sensorielle d'une aire donnée. Cela suggère que les réseaux de fonctions de base récurrente fourniraient une trame unifiée pour comprendre les bases neuronales de l'intégration multisensorielle.

1.2.2 Connectivité corticocorticales des circuits cross-modaux

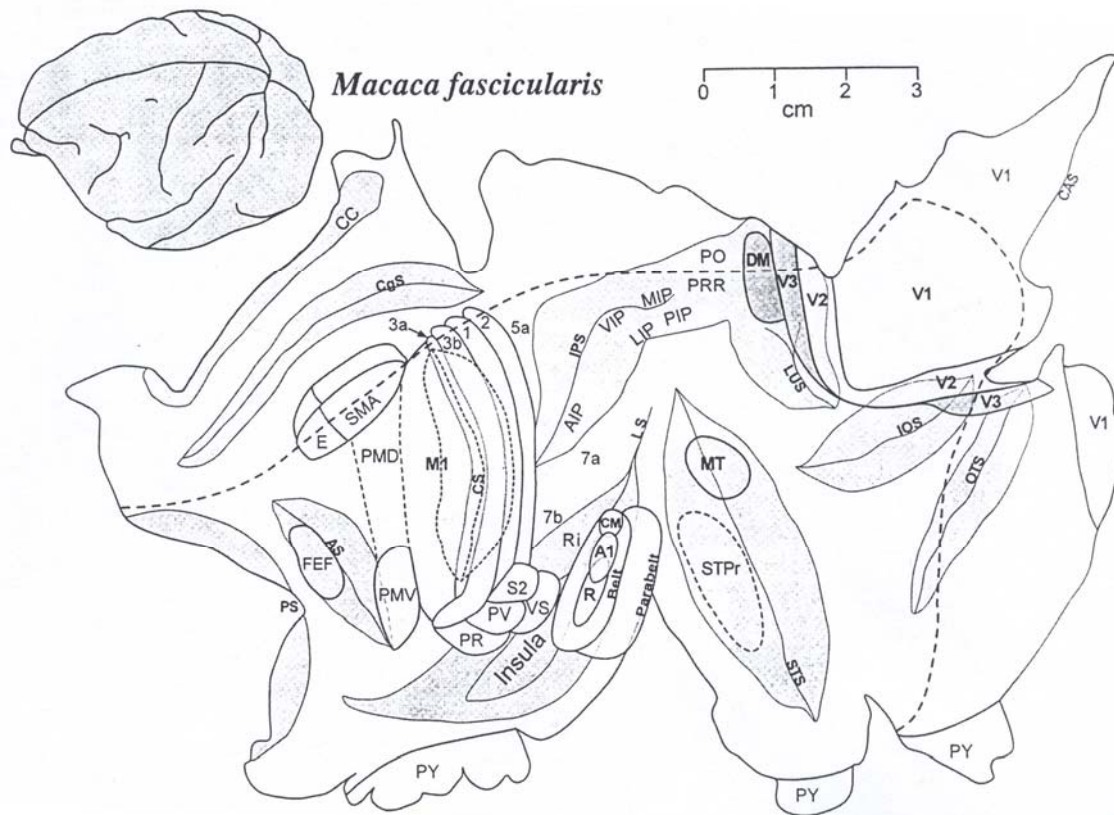


Figure 1.5. Les subdivisions du néocortex chez le macaque. Le cortex d'un cerveau intact (en haut à gauche) a été enlevé et aplati de telle façon que les fissures soient ouvertes. Le cortex normalement non visible (dans les sillons) est en gris (d'après Kaas et Collins, 2004). Voir la liste d'abréviations.

En plus du CS, plusieurs aires corticales ont été identifiées chez l'homme et le singe comme le lieu de "fusion" des différentes modalités sensorielles (Graziano et Gandhi, 2000 ; Bremmer *et al.*, 2001). En effet, les régions corticales multimodales peuvent recevoir des entrées qui sont déjà multimodales ou des entrées convergentes provenant de plusieurs modalités. Elles sont appelées aires associatives. Entre les aires spécifiques à une modalité se trouvent des aires associatives corrélant l'activité provenant de ces aires sensorielles. Il semble qu'il y ait intégration progressive des aires temporales vers les aires frontales antérieures : les réponses sont de plus en plus multimodales et les champs récepteurs de plus en plus grands, ce qui facilite les interactions. Les différentes aires corticales concernées sont représentées dans la Figure 1.5 (voir aussi la liste d'abréviations).

Concernant les techniques d'imagerie cérébrale, il est important de signaler qu'il existe différents types d'analyses effectuées. Certaines études utilisent une analyse par *intersection* et d'autres utilisent une analyse par *interaction*. Les premières pourront mettre en évidence des aires cérébrales de convergence intersensorielle, c'est-à-dire pouvant être activées par des informations de plusieurs modalités. En revanche, les secondes examinent les interactions multisensorielles proprement dites, c'est-à-dire les activités liées spécifiquement au caractère bimodal du stimulus.

1.2.2.1 Régions multisensorielles du cortex associatif de haut niveau hiérarchique

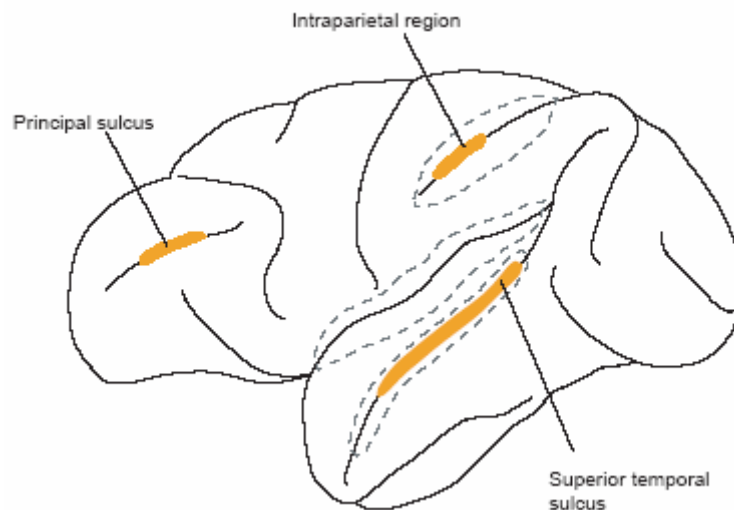


Figure 1.6. Schéma “traditionnel” représentant l’anatomie corticale des aires multisensorielles chez le cerveau du primate non humain (macaque) (d’après Ghazanfar et Schroeder, 2006).

1.2.2.1.1 Au niveau du sillon supérieur temporal (STS)

L’aire supérieure temporale polysensorielle (STP ; voir Figure 1.6), mise en évidence chez le macaque (Desimone et Gross, 1979), est localisée au niveau du sillon supérieur temporal (STS). Des enregistrements neuronaux montrent que les neurones de l’aire STP répondent à des stimuli visuels, auditifs et somesthésiques (Benevento *et al.*, 1977 ; Bruce *et al.*, 1981 ; Hikosaka *et al.*, 1988 ; Seltzer et Pandya, 1978 ; Desimone et Gross, 1979 ; Schroeder et Foxe, 2002). Récemment, Barraclough et ses collaborateurs (2005) ont montré à l’aide d’enregistrements neuronaux unitaires que 23% des neurones

répondant à la vue de stimuli en mouvement ayant une signification biologique pouvaient voir leur réponse modulée par la composante auditive correspondante. Chez l'homme, une convergence multisensorielle a aussi été montrée au niveau de la région STS en imagerie fonctionnelle (pour une revue, voir Beauchamp, 2005). Les connexions de STP comprennent des afférences visuelles provenant des aires visuelles postérieures pariétales (Cusick *et al.*, 1995 ; Seltzer et Pandya, 1978, 1994) et d'aires du lobe temporal telles que le cortex inférotemporal (Saleem *et al.*, 2000), l'aire médiale supérieure temporale (MST) et l'aire du fond du sillon supérieur temporal (FST) (Boussaoud *et al.*, 1990 ; Kaas et Morel, 1993). Dans la région STP, une population de neurones avec des connexions de type feedback se projette vers le cortex visuel primaire (Falchier *et al.*, 2002). Des afférences provenant de la partie visuelle du noyau pulvinar du thalamus peuvent aussi fournir une partie de l'activation visuelle (Bruce *et al.*, 1986). La région STP reçoit aussi des afférences auditives provenant de la région "belt" du cortex auditif (Morel *et al.*, 1993) mais considérablement plus de la région "parabelt" (Seltzer et Pandya, 1978, 1994 ; Hackett *et al.*, 1998). Des afférences somatosensorielles vers STP semblent être moins directes, avec des projections de la partie la plus antérieure du cortex pariétal (Lewis et Van Essen, 2000b ; Seltzer et Pandya, 1994). Les régions visuo-somatosensorielles 7a et 7b (Neal *et al.*, 1988) et l'insula (Seltzer et Pandya, 1994) projettent aussi vers des portions de STP.

1.2.2.1.2 Au niveau du sillon intrapariétal (IPS)

Les régions multisensorielles du sillon intrapariétal comprennent les berges latérale et médiale ainsi que le fond du sillon (Duhamel *et al.*, 1998 ; Grunewald *et al.*, 1999). Le cortex pariétal postérieur des primates non humains contient des aires qui semblent encoder la localisation des objets (Colby et Goldberg, 1999). Chez les macaques, différentes aires ont été définies et leur nom fait en général référence à leur localisation dans le sillon intrapariétal (IPS). Le plus communément, on distingue les aires postérieure (PIP), médiale (MIP), latérale (LIP), ventrale (VIP) et antérieure (AIP) intrapariétales.

Des évidences de convergence multisensorielle dans les régions du sillon IPS à la fois anatomiques (Lewis et Van Essen, 2000a, 2000b) et physiologiques (Grunewald *et al.*, 1999 ; Linden *et al.*, 1999) ont été obtenues.

Bien que l'aire LIP, située sur le tiers postérieur de la berge latérale de l'IPS, ait été longtemps considérée comme unimodale, les neurones de cette région reçoivent des signaux visuels, auditifs, ainsi qu'en relation avec la position des yeux (Andersen *et al.*, 1997). Les afférences visuelles fournissent la principale source d'information sensorielle vers les aires de l'IPS mais il existe aussi des afférences auditives et somesthésiques vers certaines des aires de cette région. L'aire LIP reçoit des afférences d'aires corticales visuelles telles que V2, V3, DM, MT, MST, V4 et IT (Beck et Kaas, 1999 ; Blatt *et al.*, 1990 ; Nakamura *et al.*, 2001). Cette aire de l'IPS joue un rôle important dans la direction du mouvement des yeux et projette vers le "frontal eye field" (FEF) (Andersen *et al.*, 1985 ; Huerta *et al.*, 1987 ; Schall *et al.*, 1995). L'aire LIP est impliquée dans des fonctions multisensorielles (Ben Hamed *et al.*, 2002) mais ses influences auditives et somesthésiques semblent être très indirectes avec des afférences somesthésiques provenant de l'aire 7b ou du cortex insulaire (Blatt *et al.*, 1990).

L'aire MIP semble assez similaire à l'aire LIP en étant majoritairement visuelle. MIP contient des neurones somesthésiques et des neurones bimodaux répondant aux stimuli visuels et tactiles (Colby et Goldberg, 1999).

Les neurones de VIP répondent à des stimuli visuels, auditifs, somatosensoriels et vestibulaires et, pour les neurones bi- ou trimodaux, les champs récepteurs se référant à chacune des sensorialités se recouvrent dans l'espace (Avillac *et al.*, 2005 ; Schlack *et al.*, 2005 ; Bremmer *et al.*, 2002 ; Duhamel *et al.*, 1998). Les afférences visuelles principales de VIP proviennent des projections de LIP, ainsi que de PO et de MST (Lewis et Van Essen, 2000b). Les afférences somatosensorielles sont fournies par les aires postérieures pariétales 5 et 7 et le cortex insulaire (Lewis et Van Essen, 2000b). Les afférences auditives semblent provenir de la région dorsolatérale de la "belt" et de la "parabelt" du cortex auditif (Hackett *et al.*, 1998a). D'autres connexions provenant du cortex prémoteur et des aires visuomotrices du lobe frontal ont été établies (Rizzolatti *et al.*, 1998).

L'aire AIP est une région impliquée dans les mouvements visuellement guidés (Colby et Goldberg, 1999) et reçoit ses afférences visuelles principalement de LIP (Nakamura *et al.*, 2001). L'aire 7b, située latéralement dans la partie rostrale finale de l'IPS est bimodale, répondant à la fois aux stimuli somesthésiques et visuels (Krubitzer *et al.*, 1995) et elle est connectée avec les aires corticales de la région du STS, de l'IPS, du sillon latéral, l'aire 5, le cortex prémoteur ventral et le cortex préfrontal (Cavada et Goldman-Rakic, 1989).

Chez l'homme, le cortex pariétal postérieur a aussi été montré en imagerie comme jouant un rôle dans l'intégration multisensorielle (Serenio et Huang, 2006 ; Kitada *et al.*, 2006 ; Molholm *et al.*, 2006 ; Blanke et Arzy, 2005 ; Bushara *et al.*, 2001 ; pour une revue, voir aussi Calvert, 2001). Ensemble, les aires du sillon IPS pourraient transformer les informations sensorielles en signal utile pour le contrôle des mouvements des mains et des yeux via des projections vers les aires préfrontale, prémotrice et visuomotrice du lobe frontal (Rizzolatti *et al.*, 1997).

1.2.2.1.3 Au niveau du cortex frontal

Le cortex prémoteur

Le cortex prémoteur est divisé en aires prémotrices dorsale (PMd) et ventrale (PMv) (Fulton, 1935 ; Matelli *et al.*, 1985 ; Barbas et Pandya, 1987). Leur frontière est située classiquement au niveau du genou du sillon arqué (Fujii *et al.*, 2000). Ces aires sont impliquées dans le contrôle des mouvements visuellement guidés avec des fonctions de préparation et d'exécution des mouvements qui leur sont propres (Kurata, 1993 ; Weinrich et Wise, 1982 ; Weinrich *et al.*, 1984 ; Wise *et al.*, 1986).

De nombreux neurones de la région dorsale du cortex prémoteur (PMd) présentent une augmentation brève et intense de leur décharge suivant l'apparition d'un stimulus visuel (Weinrich et Wise, 1982 ; Weinrich *et al.*, 1984). Cette activité survient généralement avec une latence inférieure à 250 ms et n'est absolument pas due au comportement oculomoteur de l'animal (Godschalk *et al.*, 1981, 1985). Par contre, elle varie avec la localisation du stimulus (Boussaoud *et al.*, 1993). Plusieurs études ont montré que l'activité neuronale suivant l'apparition d'un stimulus visuel est davantage

spécifique du mouvement exécuté (intention motrice) que des caractéristiques du signal visuospatial qui donne l'instruction (Boussaoud et Wise, 1993a, 1993b ; Godschalk *et al.*, 1981, 1985). Weinrich et Wise (1982) ont montré que de rares neurones (2 sur 87) de PMd répondent à des stimuli auditifs. S'ils instruisent un mouvement, les neurones de PMd répondent aux stimuli auditifs plus fréquemment (Vaadia, 1989).

La région ventrale du cortex prémoteur (PMv) est aussi particulièrement intéressante car les réponses multisensorielles de ses neurones ont été bien étudiées. Les neurones de PMv répondent aussi bien à des stimuli tactiles sur le bras et le visage qu'à des objets visuels près du visage (Fogassi *et al.*, 1996). De nombreux neurones sont trimodaux, répondant à la fois aux sons donnés près de la tête, au toucher et à la vision (Graziano *et al.*, 1999). Les réponses somatosensorielles pourraient être transmises par des entrées provenant d'aires somatosensorielles de haut niveau hiérarchique du sillon latéral, comme S2 ou PV (Disbrow *et al.*, 2003 ; Qi *et al.*, 2001) et des aires 5, 7a, 7b, AIP et VIP du cortex pariétal postérieur (Ghosh et Gattera, 1995 ; Godschalk *et al.*, 1984 ; Kurata, 1991 ; Luppino *et al.*, 1999 ; Matelli *et al.*, 1986). Cette région postérieure pariétale pourrait fournir la plupart des activations visuelles. Concernant les sources d'entrées auditives, le cortex auditif primaire ne projette pas vers le lobe frontal mais les projections en direction du lobe frontal à partir de la "belt" et de la "parabelt" auditive vont vers les régions rostrales du cortex prémoteur (Hackett *et al.*, 1999 ; Romanski *et al.*, 1999). Graziano *et al.* (1999) suggèrent que les réponses auditives reflètent des entrées provenant de la portion trimodale de l'aire 7b.

Une analyse temporelle des réponses des neurones de PMv montre que, tout comme celles des neurones de PMd, les réponses présentent des latences courtes (entre 45 et 200 ms) à des stimuli visuels (Boussaoud *et al.*, 1993 ; Rizzolatti *et al.*, 1981a, 1981b). Il existe dans PMv, outre des réponses de type visuospatial, une autre catégorie de réponses davantage liées aux propriétés des objets (Rizzolatti *et al.*, 1988). Boussaoud et Wise (1993a, 1993b) ont étudié différemment les neurones du PMv et ont montré que, pour 53% d'entre eux, la réponse ne dépend pas des caractéristiques physiques du stimulus mais du mouvement qu'il instruit. Finalement, il a été décrit une autre catégorie de réponses à un stimulus visuel dans PMv. Les neurones, appelés "neurones miroirs" s'activent lorsque le singe observe un mouvement exécuté par l'expérimentateur ou un

autre singe (di Pellegrino *et al.*, 1992 ; Rizzolatti *et al.*, 1996 ; Gallese *et al.*, 1996). Ces “neurones miroirs” ont aussi été mis en évidence lors de la présentation de stimuli auditifs (Kohler *et al.*, 2002 ; Keysers *et al.*, 2003). Il a donc été proposé que PMv pourrait être impliqué dans une fonction de reconnaissance et de sélection des actions sur la base de stimuli externes, aussi bien visuels qu’auditifs. Plus précisément, cette fonction pourrait être en relation avec des mouvements de défense. Les singes sont sensibles à des signaux visuels, auditifs et multisensoriels qui indiquent l’approche d’un danger (Schiff *et al.*, 1962 ; Ghazanfar *et al.*, 2002 ; Maier *et al.*, 2004) et des microstimulations de PMv déclenchent des mouvements de défense (Graziano *et al.*, 2002).

Le cortex préfrontal

La partie antérieure au cortex prémoteur du lobe frontal correspond au cortex préfrontal (pour une revue, voir Fuster, 1997). Le cortex préfrontal est constitué par de nombreuses aires qui ont trait aux fonctions d’évaluation et de cognition notamment le langage, la mémoire de travail, le raisonnement, et plus généralement les fonctions exécutives. Il a la capacité de sous peser les conséquences des actions futures et ainsi de planifier et d’organiser les actions en fonction de ces conséquences. Les subdivisions du cortex préfrontal sont nommées par les numéros d’aires de Brodmann mais des incertitudes demeurent concernant la subdivision fonctionnelle de ces aires. Relativement peu d’études ont exploré directement le traitement multisensoriel dans le cortex préfrontal. Cependant, des expériences ont montré que des neurones du cortex préfrontal répondent à la fois aux stimuli auditifs et visuels (Joseph et Barone, 1987 ; Fuster *et al.*, 2000). Quelques unes des régions du cortex préfrontal sont décrites ici, chacune contenant des subdivisions distinctes. Les entrées principales du cortex médial préfrontal proviennent du cortex supérieur temporal incluant STP et la “parabelt” du cortex auditif (Barbas *et al.*, 1999 ; Hackett *et al.*, 1999 ; Romanski *et al.*, 1999). La région dorsolatérale du cortex préfrontal est généralement considérée comme étant importante pour la mémoire de travail. Elle est divisée en deux régions, l’une dorsale, l’autre ventrale, les deux régions recevant des afférences auditives, visuelles et multisensorielles. Les afférences vers la partie dorsale étant plus en relation avec la voie du “où” vers le cortex préfrontal dorsal et les afférences vers la partie ventrale étant plus en relation avec

la voie du “quoi” vers le cortex préfrontal ventral (Cavada et Goldman-Rakic, 1989 ; Kaas et Hackett, 1999 ; Petrides et Pandya, 1988 ; Romanski *et al.*, 1999 ; Selemon et Goldman-Rakic, 1988 ; Wilson *et al.*, 1993).

Une autre des régions du cortex frontal est la région orbitale, qui est impliquée dans des fonctions émotives et motivationnelles (pour revue, voir Zald et Kim, 2001). La partie rostrale de la parabelt auditive et la partie rostrale du STS fournissent des entrées auditives et polymodales au cortex orbitofrontal (Barbas, 1993 ; Carmichael et Price, 1995 ; Hackett *et al.*, 1999 ; Romanski *et al.*, 1999). Les entrées visuelles proviennent du cortex inférieur temporal et de l'aire AIP alors que les entrées somesthésiques proviennent de l'insula. Les neurones du cortex orbitofrontal répondent à des stimuli visuels et auditifs (Benevento *et al.*, 1977).

Chez l'homme, des expériences en imagerie ont aussi montré l'implication du cortex frontal dans l'intégration multisensorielle. Cela a été montré aussi bien pour le cortex préfrontal pour la reconnaissance de stimuli visuo-auditifs dans un contexte congruent dans des tâches complexes (Laurienti *et al.*, 2003) ou pour la détection asynchrone de stimuli visuo-auditifs (Bushara *et al.*, 2001) que pour le cortex prémoteur qui est impliqué dans la représentation multisensorielle d'un membre (Lloyd *et al.*, 2003) et la conscience d'appartenance de sa propre main à travers sa perception (Ehrsson *et al.*, 2004) (pour une revue, voir aussi Calvert, 2001).

1.2.2.1.4 Au niveau du sillon ectosylvien antérieur (AES) chez le chat

Le cortex du sillon ectosylvien antérieur chez le chat (AES) se trouve à la jonction des régions frontale, pariétale et temporale. Il est composé de trois régions modalité-spécifiques (somesthésique, auditive et visuelle) aux frontières desquelles se situent les neurones multisensoriels. En effet, certaines des aires appartenant à cette région AES contiennent des neurones répondant à plus d'une modalité sensorielle (Clemo et Stein, 1983 ; Jiang *et al.*, 1994a ; 1994b ; Kimura *et al.*, 1996 ; Minciocchi *et al.*, 1987 ; Wallace *et al.*, 1992). Les afférences vers le cortex AES proviennent du cortex auditif

postérieur du gyrus ectosylvien (PEG), de l'aire somatosensorielle (SV) et du cortex visuel postérieur médial latéral (PMLS) (Clarey et Irvine, 1990 ; Meredith *et al.*, 2001).

Les règles s'appliquant à l'intégration multisensorielle des neurones du CS s'appliquent aussi à un niveau cortical : les neurones multimodaux de l'aire AES (Anterior Ectosylvian Sulcus) du chat ont des champs récepteurs alignés, ont une réponse maximale à des stimuli spatialement congruents, et sont inhibés par des stimuli incongruents (Wallace *et al.*, 1992 ; Stein et Wallace, 1996).

Il subsiste tout de même quelques différences entre les champs récepteurs des neurones de ces deux structures. Les neurones multimodaux de l'aire AES du chat ont des champs récepteurs beaucoup plus larges, et de ce fait sont moins sensibles aux disparités spatiales entre les stimuli à intégrer (Stein et Wallace, 1996). Selon Stein et Wallace (1996), cette différence anatomique pourrait refléter une implication différente du facteur spatial pour l'intégration. Ainsi, les zones multisensorielles sous-corticales comme le Colliculus Supérieur seraient responsables des comportements d'attention, d'orientation et de localisation, dans lesquels le facteur spatial joue un rôle prépondérant. Les zones corticales hétéromodales comme l'aire AES seraient plus impliquées dans les tâches d'identification, dans lesquelles l'aspect spatial n'est pas primordial. Par ailleurs, l'inactivation de AES chez le chat a une influence directe sur les propriétés intégratives du colliculus supérieur et sur le comportement d'orientation (Wallace et Stein, 1994). En effet, cela peut supprimer l'intégration multisensorielle des neurones du Colliculus Supérieur tout en laissant intact leurs réponses aux stimuli unimodaux. Notons que seuls les neurones unimodaux (et non les neurones multimodaux) de l'aire AES envoient des projections aux neurones multimodaux du Colliculus Supérieur (Wallace *et al.*, 1993). Ces projections sont donc critiques pour la capacité d'intégration des neurones du Colliculus (Wallace et Stein, 1994), et pour le développement de cette capacité (Wallace et Stein, 2000). Ainsi, ces expériences montrent aussi que le cortex joue un rôle dans l'intégration multisensorielle.

1.2.2.2 Convergence multisensorielle précoce dans le traitement des informations sensorielles

Toutes les données concernant des aires corticales associatives montrent qu'elles jouent un rôle important dans le contrôle des comportements multisensoriels. Néanmoins, pour de nombreux comportements, la synthèse des informations de différentes sensorialités peut être accomplie et traitée en parallèle à travers des interactions entre aires corticales de sensorialité spécifique, c'est ce que nous allons développer dans les prochains paragraphes.

1.2.2.2.1 Traitement des informations visuelles et somesthésiques dans le cortex auditif

Calvert et ses collaborateurs (1997) ont montré l'existence d'interactions audio-tactiles dans le cortex auditif chez l'homme. D'autres études basées sur l'enregistrement de potentiels évoqués l'ont ensuite confirmé et ont aussi montré des interactions audiovisuelles au niveau du cortex auditif (Foxye *et al.*, 2000 ; Giard et Peronnet, 1999 ; Molholm *et al.*, 2002 ; Besle et al ; 2004 ; van Wassenhove *et al.*, 2005). De plus, la localisation de ces interactions au niveau de la région supérieure temporale a pu se faire grâce à des techniques ayant une bonne résolution spatiale, en particulier des études en imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire (IRMf) (Foxye *et al.*, 2000 ; Pekkola *et al.*, 2005 ; van Atteveldt *et al.*, 2004) et en magnétoencéphalographie (MEG) (Gobbele *et al.*, 2003).

Dans une de ces expériences, menée par Murray et ses collaborateurs (2005), dans laquelle des sujets devaient détecter des stimuli audio-tactiles et décrite au paragraphe 1.2.2, les potentiels évoqués étaient enregistrés. Les résultats électrophysiologiques indiquent que les réponses aux stimuli bimodaux sont plus grandes que la somme des réponses unisensorielles prises indépendamment, et cela seulement 50 ms après la présentation des stimuli. De plus, grâce à une analyse de source ("LAURA Source estimation"), les auteurs ont pu estimer que ces interactions se localisent dans les aires auditives (lobe postérieur supérieur temporal et ce, quelque soit la combinaison spatiale des stimuli audio-somesthésiques (Figure 1.7)).

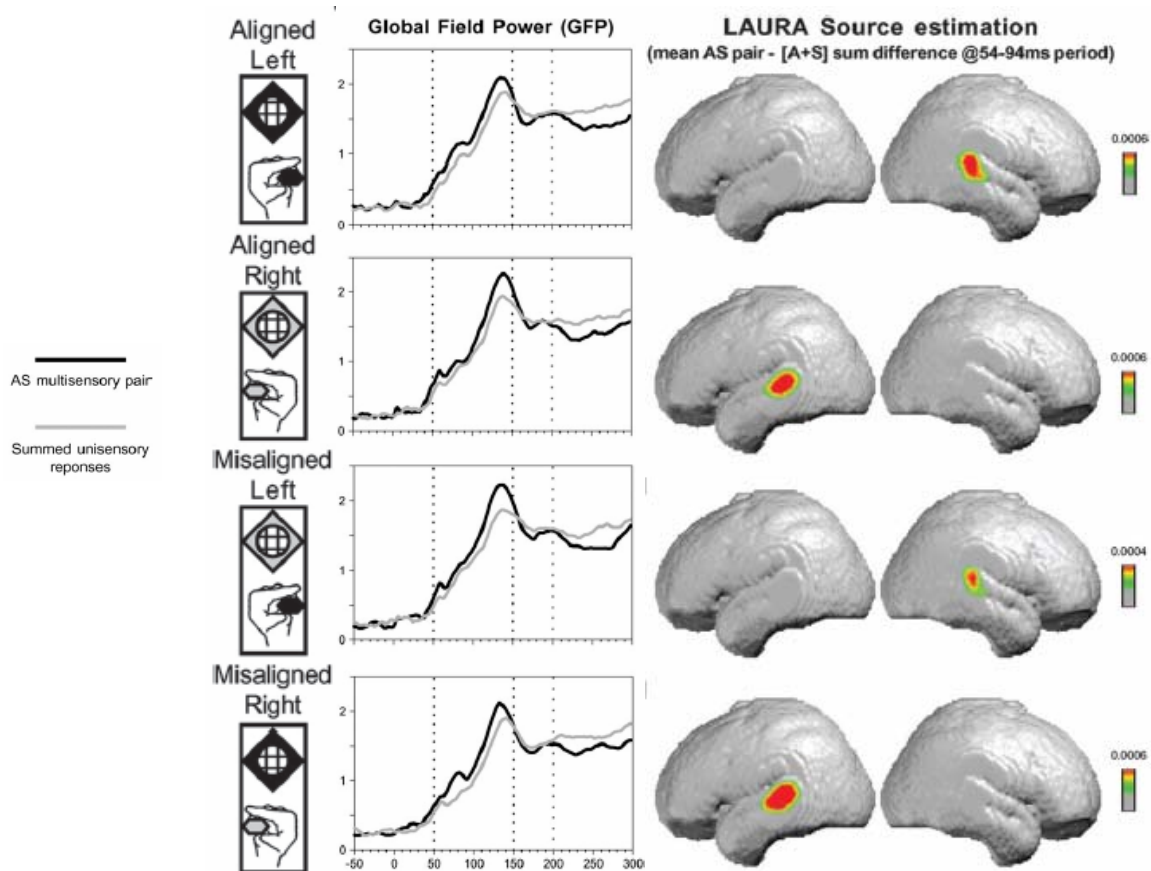


Figure 1.7. Dans la colonne de gauche, les potentiels de champs globaux (GFP) sont représentés selon la distribution spatiale des cibles. La colonne de droite contient les résultats provenant de la localisation de source estimée par LAURA en moyennant les activités de tous les sujets pour les différences entre la stimulation audio-somatosensorielle et la somme des réponses des conditions unisensorielles (adapté de Murray *et al.*, 2005).

De même, par une étude en IRMf, Foxe et ses collaborateurs (2002) ont montré que des informations auditives et somesthésiques pouvaient converger au niveau du cortex auditif, le long du gyrus temporal supérieur (Figure 1.8). Dans leur expérience, les sujets observaient passivement des stimuli auditifs et somesthésiques présentés de façon séparée. Ces résultats s'accordent avec des données récemment obtenues chez le singe : à partir d'enregistrements intracrâniens, une convergence des informations somesthésiques et auditives a été montrée au niveau du cortex auditif associatif (Schroeder *et al.*, 2001 ; Schroeder et Foxe, 2002).

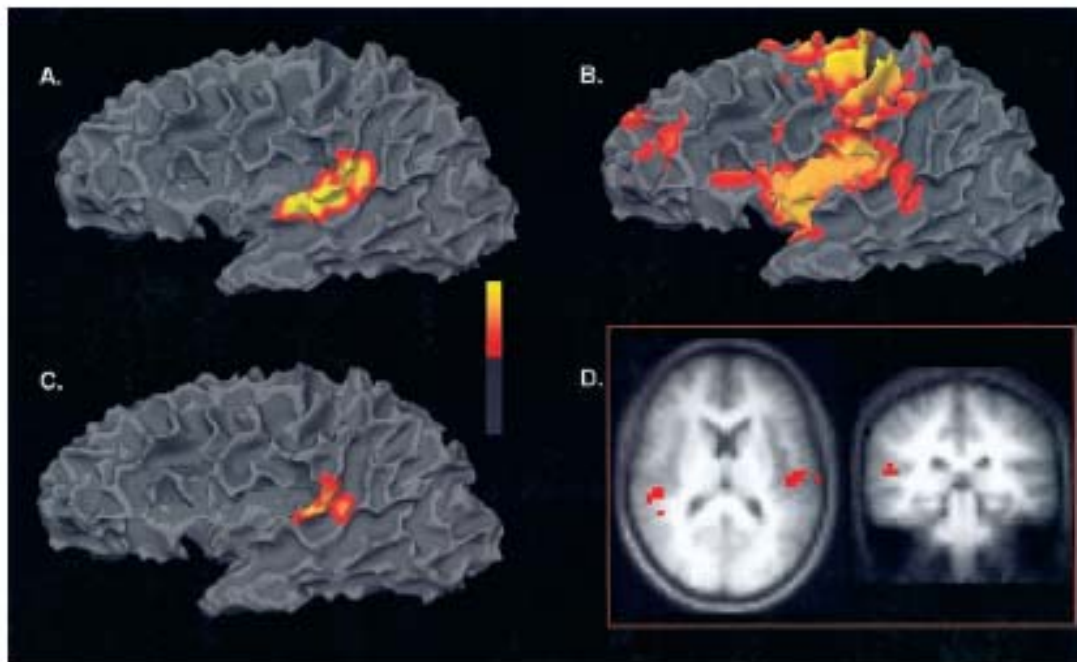


Figure 1.8. Activations obtenues par la présentation de stimuli auditifs (A) et somesthésiques (B) projetées sur une représentation 3-D de l'hémisphère gauche. L'échelle de couleur représente les valeurs significatives de $p < 0.05$ (rouge) à $p < 0.01$ (jaune). Région de chevauchement de ces deux cartes au niveau de la portion postérieure du cortex auditif (C) et sur des coupes axiale et coronale (D) (d'après Foxe *et al.*, 2002).

En effet, parallèlement aux études chez l'homme, des études électrophysiologiques dans le cortex auditif chez le macaque ont été mises en œuvre (Schroeder et Foxe, 2002 ; Ghazanfar *et al.*, 2005 ; Schroeder *et al.*, 2001 ; Brosch *et al.*, 2005 ; Fu *et al.*, 2003). En particulier, il a été montré que l'aire auditive caudiomédiale (CM) contient des neurones qui répondent à la fois aux stimuli auditifs et somesthésiques (Schroeder *et al.*, 2001). Récemment, ces données ont été étendues chez le singe anesthésié par une étude en IMRf (Kayser *et al.*, 2005). Dans cette étude, des stimuli auditifs et tactiles présentés simultanément conduisaient à une augmentation d'activité dans une région postérieure et latérale au cortex auditif primaire (A1) qui correspondrait à l'aire de la belt caudo-latérale (CL). En plus des afférences visuelles et somesthésiques, le cortex auditif reçoit également des informations relatives à la position de yeux (Fu *et al.*, 2004 ; Werner-Reiss *et al.*, 2003). Finalement, des modulations non auditives de A1 ont été observées lors d'études sur la communication audio-visuelle à la fois chez

l'homme (Pekkola *et al.*, 2005 ; van Atteveldt *et al.*, 2004) et chez le singe (Ghazanfar *et al.*, 2005).

1.2.2.2 Traitement des informations auditives et somesthésiques dans le cortex visuel

Giard et Peronnet (1999) ont mis en évidence dans une étude électrophysiologique chez l'homme des interactions neuronales audio-visuelles dans une tâche de reconnaissance d'objets bimodaux (Giard et Peronnet, 1999). Deux objets étaient définis par la déformation d'un cercle en ellipse associée à un son. Les deux objets étaient présentés aléatoirement soit par l'une ou l'autre de leurs composantes unimodales seules (auditive ou visuelle), soit de façon bimodale. Confirmant les prédictions comportementales, les sujets étaient plus rapides pour catégoriser les objets présentés en condition bimodale que dans l'une ou l'autre des conditions unimodales. Les résultats ont montré l'existence d'une modulation des potentiels évoqués visuels lors de la présentation simultanée de stimuli auditifs et visuels. De plus, ces patterns d'interactions neuronales audiovisuelles sont détectés très tôt, dès 40 ms après la stimulation, et affectent les cortex sensoriels spécifiques auditifs et visuels, ainsi que la région temporo-frontale droite. De plus, ces patterns d'interactions neuronales audio-visuelles sont détectés très tôt, dès 40 ms après la stimulation, et affectent les cortex sensoriels spécifiques auditifs et visuels, ainsi que la région temporo-frontale droite. De façon intéressante, les effets différaient partiellement en fonction de la dominance sensorielle des sujets :

- les sujets à dominance auditive (mais non les sujets "visuels") présentaient des patterns d'interactions significatifs entre 40 et 140 ms dans les aires visuelles postérieures peu ou pas activées par les stimulations unimodales,

- en revanche, les sujets "visuels" (mais non les sujets "auditifs") présentaient des interactions significatives entre 90 et 105 ms dans les régions temporales. La latence et la topographie de ces interactions étaient similaires à celle de l'onde N1 auditive et suggéraient donc une activité accrue du cortex auditif induite par l'ajout d'une information visuelle.

Autrement dit, aux latences précoces (inférieures à 150 ms), les interactions dans les cortex sensoriels spécifiques étaient plus importantes dans le cortex de la modalité “la plus faible”.

Ces résultats mettent donc en évidence une coactivation interactive très précoce des traitements sensoriels, déjà dans les cortex modalité-spécifiques et bien avant les étapes motrices (sans pour autant exclure une facilitation à ce niveau). De plus, ils montrent que les réseaux neuronaux impliqués dans ces processus sont flexibles puisqu'ils s'adaptent aux capacités sensorielles des sujets pour la tâche à effectuer. Cela met en évidence le fait que les interactions multisensorielles dépendent des spécificités propres à chaque système et à chaque charge perceptuelle. Par ailleurs, l'observation d'effets aussi précoces dans le cortex visuel a été confirmée par d'autres auteurs : dans une tâche de simple détection de stimuli auditifs et/ou visuels, Molholm et ses collaborateurs (2002) ont observé des interactions dans le cortex visuel dès 45 ms après la stimulation.

Chez le chat, jusqu'à 41% des neurones du cortex visuel pourraient être activés par des stimuli auditifs (Morrell *et al.*, 1972) mais il est important de préciser que ces résultats n'ont été répliqués par aucune équipe jusqu'à présent. Chez l'homme, une étude récente en IRMf (Martuzzi *et al.*, 2006) montre que des stimuli auditifs simples (bruit blanc) activent le cortex visuel primaire et que des visuels stimuli simples (checkerboards) activent le cortex auditif primaire, allant dans le sens d'une convergence multisensorielle.

Chez le singe, les cas les plus marquants montrant une convergence audiovisuelle dans le cortex auditif proviennent des études anatomiques. Les régions du “core” et de la “belt” du cortex auditif et de la berge antérieure du STS projettent vers l'aire visuelle primaire (V1) (Falchier *et al.*, 2002 ; Rockland et Ojima, 2003). Les connexions entre le cortex auditif et V1 concerne la représentation du champ visuel périphérique (Falchier *et al.*, 2002). Les projections du cortex auditif vers V1 et V2 se terminent dans les couches corticales 1 et 6 (ce qui correspond à une projection de type “feedback”) (Rockland et Ojima, 2003).

Récemment, Wang et ses collaborateurs (2005) ont étudié l'influence d'un stimulus auditif sur les réponses visuelles des neurones de V1 chez le singe. Préalablement, chez un macaque entraîné à fixer une cible visuelle centrale passivement

alors que des stimuli visuels et visuo-auditifs étaient présentés périphériquement, aucune différence au niveau des latences n'avait été notée entre les réponses pour les stimuli visuels et visuo-auditifs. Ensuite, ils ont entraîné ce même animal à fixer une cible visuelle et à effectuer des saccades vers des stimuli visuels ou visuo-auditifs. Sur une population de 48 cellules enregistrées durant cette tâche, ils ont observé une diminution significative des latences lors des réponses aux stimuli visuo-auditifs comparées à celles pour les réponses aux stimuli visuels, uniquement lorsque le stimulus visuel était présenté à bas contraste. Ainsi, ils ont observé des modulations auditives des réponses neuronales dans V1 mais jamais de réponses auditives seules. Remarquons que parallèlement à ces résultats, Martuzzi et ses collaborateurs (2006) ont montré une modulation de l'activité du cortex visuel primaire par des stimuli auditifs en IRMf chez l'homme comme nous l'avons évoqué plus haut. Ces résultats reflètent sans doute la plus grande difficulté de mettre en évidence des modulations locales (lors d'enregistrements électrophysiologiques unitaires) que des modulations globales (lors d'enregistrements de potentiels évoqués ou d'IRMf) au niveau cortical dans les phénomènes d'intégration multisensorielle. Cette différence de résultats pourrait également s'expliquer par l'origine des signaux enregistrés (c'est-à-dire enregistrements de la sortie des potentiels d'action par la technique d'enregistrements électrophysiologiques unitaires versus enregistrements des entrées synaptiques pour l'IRMf).

De nombreuses études ont été menées sur le traitement des informations auditives et somesthésiques par le cortex visuel au-delà de V1. Par exemple, en utilisant la technique du 2-déoxyglucose pour délimiter l'étendue du néocortex activée par des sons complexes chez le macaque rhésus éveillé, Poremba et ses collaborateurs (2003) ont mis en évidence qu'une large partie du néocortex était activée par les sons y compris les aires visuelles unimodales des lobes temporal et pariétal (Poremba *et al.*, 2003).

Des enregistrements unitaires chez le singe effectuant une tâche crossmodale a révélé une activation auditive dans le cortex IT (Gibson et Maunsell, 1997). Ces données suggèrent que la partie ventrale du lobe temporal pourrait représenter les objets et les événements indépendamment de leur modalité. De plus, une étude récente en IRMf montre que l'aire fusiforme de la face est activée non seulement par des visages familiers mais aussi par des voix familières (Von Kriegstein *et al.*, 2006). Les aires visuelles du cortex visuel

extrastrié sont aussi activées par des stimuli tactiles (pour une revue, voir Sathian et Zangaladze, 2002). Par ailleurs, Hagen et ses collaborateurs (2002) ont montré lors d'une expérience menée en IRMf que la perception d'un mouvement tactile active le complexe MT chez l'homme (Hagen *et al.*, 2002) (voir Figure 1.9). Ces résultats ont été confirmés par Blake et ses collaborateurs (Blake *et al.*, 2004).

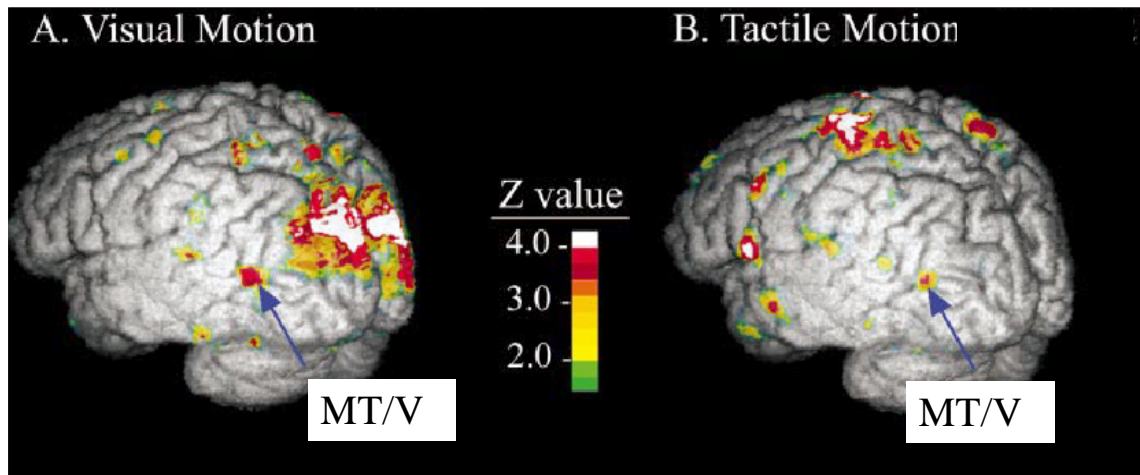


Figure 1.9. Activation de MT lors d'un mouvement visuel (A) ou d'un mouvement tactile (B) en IRMf chez l'homme (d'après Hagen *et al.*, 2002).

1.2.2.2.3 Activation visuelle et auditive du cortex somatosensoriel

Très peu d'études se sont intéressées à chercher des réponses visuelles et/ou auditives dans le cortex somatosensoriel. Néanmoins, des études ont montré que chez des singes entraînés à faire des associations visuo-haptique ou audio-haptique, des neurones corticaux somatosensoriels répondent à la fois à la cible visuo-auditive et au stimulus tactile (Zhou et Fuster, 2000 ; 2004). De plus, dans une étude menée chez l'homme par Foxe et collaborateurs (2000), un stimulus auditif (son pur 1000 Hz ; durée 60 ms) et/ou un stimulus somesthésique (stimulation électrique du nerf médian) étaient présentés aux sujets. Ces derniers devaient ignorer ces stimulations et porter leur attention sur des stimuli "distracteurs" visuels (photographies). Les résultats ont montré l'existence d'interactions précoces, générées dans le cortex somesthésique dès 50 ms après la stimulation et dans le plan supra-temporal du cortex auditif vers 70 ms.

1.2.3 Intégration multisensorielle au-delà du néocortex

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 2, le colliculus supérieur est une structure dans laquelle l'intégration multisensorielle a été très étudiée. Des neurones multisensoriels ont également été observés dans d'autres régions sous-corticales chez l'animal. Au niveau du thalamus, de nombreux neurones du complexe CM-Pf répondent à des stimuli visuels, auditifs et somesthésiques chez le macaque (Matsumoto *et al.*, 2001). Chez le chat anesthésié, des réponses multisensorielles ont aussi été mises en évidence au niveau du noyau supragéniculé (Benedek *et al.*, 1997). Une étude plus ancienne avait déjà mis en évidence des réponses visuelles et auditives au niveau du thalamus chez le chat (Rasmussen *et al.*, 1984).

Par ailleurs, des réponses bimodales ont été observées dans le striatum, en particulier audio-somesthésiques (Chudler *et al.*, 1995) et audio-visuelles (Graziano et Gross, 1993). Enfin, Romanski et ses collaborateurs (1993) ont montré que des interactions audio-somesthésiques pouvaient avoir lieu au niveau de l'amygdale. En utilisant la méthode de tomographie par émission de positrons (TEP), Bushara et ses collaborateurs (2001) ont mis en évidence au niveau sous-cortical, l'activation de l'insula, du thalamus postérieur et du colliculus supérieur lors de la détection de stimuli audio-visuels chez l'homme.

1.3 Présentation de la problématique

Cette introduction a permis de décrire le contexte bibliographique dans lequel cette thèse s'est déroulée. En effet, toutes ces observations montrent qu'il existe bien une relation étroite entre les différentes modalités sensorielles. Que l'on perçoive les effets de cette relation à travers les illusions crossmodales ou les effets de facilitation, tout indique que le traitement des sens n'est pas isolé. L'interaction est bien réelle et l'on en constate facilement les effets sur le comportement. Les régions pariétales, temporales et frontales apparaissent comme étant des régions clés dans le traitement multisensoriel des informations.

Jusqu'à présent, des connexions des aires auditives sur des aires visuelles ont été mises en évidence. Y a-t-il d'autres évidences de connexions entre ces modalités à des niveaux précoces du traitement de l'information? Cette question fit l'objet d'une première étude menée au CerCo à l'Université de Toulouse visant à analyser les connexions cortico-corticales pouvant exister entre les différents systèmes sensoriels et est présentée dans la 1^{ère} partie des travaux expérimentaux de cette thèse (3.1).

Y a-t-il une voie alternative pouvant être le support de l'intégration multisensorielle ? Cette question me permit d'entamer une collaboration entre le CerCo à l'Université de Toulouse et l'unité de physiologie à l'Université de Fribourg. L'objet du travail relatif à cette question est relaté dans les 2^{ème} et 3^{ème} parties des travaux expérimentaux de cette thèse (3.2 et 3.3).

Quels sont enfin les mécanismes neuronaux de l'intégration multisensorielle dans le cortex auditif lors d'une tâche comportementale? Les réponses à ces questions sont développées dans les 4^{ème} (partie comportementale) et 5^{ème} (partie électrophysiologique) parties des travaux expérimentaux (3.4 et 3.5) et ces expériences furent menées à l'unité de physiologie de l'Université de Fribourg.

2 Méthodes : aspects généraux

Ce chapitre a pour but de donner un aperçu des différentes approches que j'ai utilisées au cours de cette thèse, qu'elles soient anatomiques, comportementales ou électrophysiologiques. De plus amples détails sur chacune de ces méthodes seront donnés dans les parties dédiées à ces différentes études.

Les expériences menées au CerCo, à l'Université de Toulouse sont en accord avec la législation française et les recommandations européennes sur les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire (EUVD 86/609/EEC). De même, les études effectuées à l'unité de physiologie de l'Université de Fribourg suivent les recommandations du guide de soins et d'utilisation des animaux de laboratoire (ISBN 0-309-05377-3 ; 1996) et sont approuvées par les autorités vétérinaires suisses.

2.1 Modèles animaux

Trois espèces de primates ont été utilisées pour la neuroanatomie : *Callithrix jacchus* (marmouset, singe du nouveau monde) pour l'étude cortico-corticale (étude anatomique 1) ; *Macaca mulatta* (macaque rhésus) et *Macaca fascicularis* (macaque cynomolgus ou macaque mangeur de crabes) pour les études concernant les relations entre le thalamus et le cortex (études anatomiques 2 et 3). Les études comportementales et électrophysiologiques faisant partie d'une étude en continuité ont été effectuées chez des animaux de l'espèce *Macaca fascicularis*.

Un résumé des espèces utilisées et du nombre d'animaux impliqués est indiqué dans le tableau 2.1 ci-dessous.

Etude	Espèce	Nombre d'animaux
Anatomique 1	<i>Callithrix jacchus</i>	4
Anatomique 2 et 3	<i>Macaca mulatta</i>	1
	<i>Macaca fascicularis</i>	1
Comportementale et électrophysiologique	<i>Macaca fascicularis</i>	2

Tableau 2.1. Résumé des espèces et du nombre d'animaux ayant participé à chaque étude expérimentale.

2.2 Neuroanatomie

Dans nos études neuroanatomiques, nous nous sommes intéressés à définir les réseaux de connexions impliquées dans l'intégration multisensorielle, qu'elles soient cortico-corticales (1^{ère} étude : 3.1 Partie 1), cortico-thalamiques ou thalamo-corticales (3^{ème} étude : 3.3 Partie 3). Nous nous sommes aussi attachés à définir les connexions cortico-thalamiques du cortex pariétal postérieur (2^{ème} étude : 3.2 Partie 2). La méthode d'injection de traceurs est la méthode de choix pour accéder à la connectivité du cerveau. En effet, les traceurs permettent d'établir les connexions directes entre une aire injectée et une autre région du cerveau.

Deux types de traceurs ont été utilisés : des traceurs rétrogrades et des traceurs antérogrades et leur principe d'action est simple. Les premiers sont captés au niveau des synapses de la région injectée, migrent le long de l'axone en direction rétrograde et s'accumulent au niveau du noyau ou du corps cellulaire du neurone. Les seconds sont captés au niveau des corps cellulaires de la région injectée, migrent antérogradement le long de l'axone et s'accumulent au niveau des terminaisons des neurones.

2.3 Comportement, psychophysique

L'utilisation d'une tâche comportementale était importante pour étudier l'influence de paramètres psychophysiques dans une tâche multisensorielle. Deux macaques ont été entraînés à une tâche de détection de stimuli visuels, auditifs et visuo-auditifs. Nous avons fait varier les intensités des différents stimuli et leurs temps de réaction ont été enregistrés. Le protocole de cette 4^{ème} étude est décrit dans la partie 3.4.

2.4 Electrophysiologie : enregistrements neuronaux unitaires

Pour comprendre les mécanismes neuronaux impliqués dans l'intégration multisensorielle, nous avons utilisé des méthodes d'enregistrements de l'activité de

neurones unitaires. Après que les animaux aient atteint des performances stables dans la tâche de détection de stimuli, une chambre d'enregistrements a été implantée au niveau du sillon latéral afin d'accéder au cortex auditif situé dans la berge postérieure du sillon latéral. Nous avons procédé à des enregistrements électrophysiologiques extracellulaires de neurones isolés au niveau de ce sillon. Les détails concernant la mise en place de la chambre et les enregistrements électrophysiologiques (5^{ème} étude) sont donnés dans la partie 3.5.

2.5 Protocole incluant des procédures chirurgicales chez le marmouset et le macaque : aspects généraux

2.5.1 Procédures chirurgicales chez le marmouset

Dans tous les cas, des procédures chirurgicales stériles ont été suivies. Avant la chirurgie, l'animal a reçu une dose unique de valium (3 mg/kg, intramusculaire (i.m.)) et d'atropine (0.2 mg/kg, i.m.). Trente minutes plus tard, le marmouset a été anesthésié avec du chlorhydrate de kétamine (25 mg/kg, i.m.) et de la xylazine (5mg/kg, i.m.). Du dexaméthasone (0.3 mg/kg, i.m.) a été également administré pour empêcher un oedème cérébral. Des doses additionnelles de chlorhydrate de kétamine (la moitié de la dose initiale) ont été administrées pour maintenir un niveau chirurgical d'anesthésie. Pendant la chirurgie, la fréquence cardiaque, le taux respiratoire et la température du corps ont été surveillés, cette dernière étant maintenue à 38°C grâce à une couverture chauffante électrique.

2.5.2 Procédures chirurgicales chez le macaque

Le protocole général pour l'anesthésie, la chirurgie et la surveillance de l'état de l'animal a été dérivé des procédures habituellement utilisées dans le laboratoire de l'unité de physiologie de Fribourg (Kermadi *et al.*, 1997 ; Kermadi *et al.*, 1998 ; Liu et Rouiller, 1999 ; Liu *et al.*, 2002). Toutes les opérations ont été conduites dans des conditions aseptiques.

2.5.2.1 Pré-médication

L'anesthésie a été induite avec une injection intramusculaire (i.m.) de kétamine (Ketalar, Parke-Davis, 5 mg/kg). L'atropine a été injectée en i.m. (0.05 mg/kg) pour réduire les sécrétions bronchiques. La région crânienne et la région postérieure fémorale ont été rasées avec un rasoir électrique et avec la crème à épiler. Pour empêcher la formation d'oedème, l'animal a reçu également une injection i.m. de dexaméthasone (Dexacortin 0.1mg/kg). Pour diminuer les risques postopératoires de douleur et d'infection, l'analgésique carprofen (Rimadyl 4 mg/kg) et un antibiotique (Albipen 0.22mg/kg) ont été injectés par voie sous-cutanée.

2.5.2.2 Anesthésie

Dans la salle d'opération, la veine fémorale a été canulée et un mélange de 1/3 de volume d'une solution glucose à 4% et de 2/3 volume de propofol à 1% (Fresenius®) a été injecté sans interruption. Une sténose de la veine a été empêchée par l'utilisation d'une pompe péristaltique avec un taux constant de perfusion. Le niveau de l'anesthésie a été ajusté en fonction des paramètres suivants qui étaient surveillés pendant la chirurgie entière : la fréquence cardiaque, la saturation de l'oxygène du sang artériel, le taux respiratoire, le CO₂ expiré, et la température centrale de l'organisme mesurée dans le canal anal. La quantité moyenne de mélange injecté de propofol/glucose pour obtenir une anesthésie stable était 0.1 ml/min/kg. Nous avons utilisé une couverture chauffante dont la température a été adaptée sans interruption à la température du corps pour éviter une hypothermie. Au besoin, pendant des phases douloureuses de la chirurgie (par exemple trépanation), un bolus de kétamine (50 mg/h) a été ajouté à la perfusion avec le propofol. Après la chirurgie, l'animal avait normalement récupéré de l'anesthésie environ 15 à 30 minutes après la fin de l'injection du propofol. Dans le cas d'une opération courte, une injection i.m. d'un mélange de 1 volume de Domitor pour 2 volumes de Ketalar a été effectuée pour obtenir une anesthésie profonde. Cette deuxième méthode d'anesthésie a été rarement employée parce qu'elle cause une diminution de la fréquence cardiaque dans les minutes suivant l'injection et il était plus difficile de régler rapidement le niveau de

l'anesthésie. Dès la fin de l'opération et le retour en cage de l'animal, une injection i.m. de un volume d'Antisedan a été effectuée et l'animal se réveillait moins de 10 minutes après.

2.5.2.3 Soin postopératoire

Le soin postopératoire standard a consisté à fournir un antibiotique (per os avec du Synulox® 12.5 mg/kg ou s.c. avec de l'Albipen® 0.22 mg/kg) et un traitement analgésique (carprofen Rimadyl® 4 mg/kg) pour empêcher l'infection et la douleur postopératoires. Ce traitement a été administré pendant une semaine ou plus si besoin. La cicatrice suite à l'opération a été soigneusement désinfectée avec une solution iodée (Bétadine) et séchée avec une poudre antiseptique (Batramycine®).

2.5.3 Soin général

Pour évaluer l'état général de chaque animal, l'attention était mise sur chaque déviation du comportement habituel pour un singe particulier tel que la perte d'appétit, la prostration, les symptômes de douleur (bien que parfois difficile à détecter), la perte de poids, la qualité et l'abondance de fourrure. La douleur peut être détectée grâce aux symptômes suivants : prostration, apathie, maintien peu commun, changement du comportement avec des compagnons de chambre ou l'expérimentateur, perte d'appétit, etc. Si cet état persistait même traité avec des médicaments ou un isolement de l'animal, une réunion entre les collaborateurs impliqués pour les soins des animaux était organisée et la décision de sacrifier l'animal était prise au cas où aucune amélioration de santé ne pouvait être obtenue.

3 Travaux expérimentaux

3.1 Partie 1 : Connexions cortico-corticales des aires sensorielles primaires pouvant être impliquées dans l'intégration multisensorielle chez le primate non humain (*Callithrix jacchus*)

3.1.1 Introduction et mise en place de la problématique

Les aires corticales sont fortement interconnectées par un réseau dense de connexions cortico-corticales. Dans le modèle hiérarchique, modèle le plus largement accepté, le traitement des différentes informations visuelles, tactiles et auditives se fait dans des canaux séparés et les informations sensorielles convergent vers des aires de plus haut niveau hiérarchique par des connexions de type “feedforward”. Le traitement de ces informations peut être modulé par des connexions de type “feedback”. On distingue en effet deux types majeurs de connexions cortico-corticales qui reflètent le sens du transfert de l'information : les connexions “feedforward” (FF) et “feedback” (FB). Ces connexions ont tout d'abord une définition anatomique basée sur le modèle des relations entre le thalamus et le cortex (Rockland et Pandya, 1979 ; Maunsell et Van Essen, 1983 ; Felleman et Van Essen, 1991 ; Barone *et al.*, 2000). Le thalamus projette sur V1 (cortex visuel primaire) spécifiquement en couche 4 tandis que le cortex projette en retour sur le LGN (corps genouillé latéral) à partir des cellules de la couche 6 de V1. De par leurs positions dans le système visuel global, il est clair que les projections thalamiques sur le cortex sont de nature FF alors que les projections du cortex sur le thalamus sont de nature FB. Les connexions FF et FB diffèrent par l'organisation laminaire à la fois de leurs neurones d'origine et de leurs arborisations terminales. Au niveau cortical, les connexions FF relient les couches supragranulaires à la couche 4 alors que les connexions FB permettent un passage d'informations des couches infragranulaires d'une aire aux couches infra- et supragranulaires d'une aire cible (voir Figure 3.1.1).

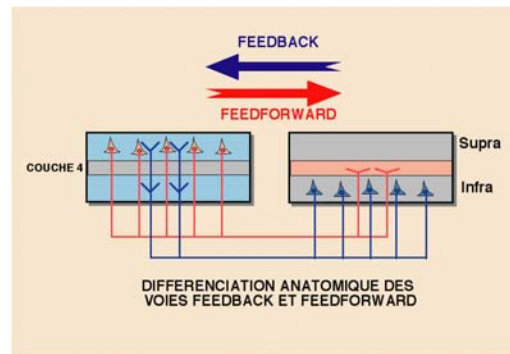


Figure 3.1.1. Connexions “feedforward” et “feedback” entre deux aires corticales. Les connexions FF sont issues des couches supragranulaires et se terminent en couche 4 alors que les connexions FB sont issues des couches infra- et supragranulaires et se terminent en dehors de la couche 4.

Cette différence anatomique correspond aussi à des différences fonctionnelles (Salin et Bullier, 1995 ; Bullier, 2001 ; Bullier *et al.*, 2001). Il est généralement admis que la perception sensorielle est dépendante des connexions FF qui unissent les aires de bas niveau hiérarchique où sont traitées les informations fines et locales, aux aires de niveaux supérieurs. Cependant, les connexions en FB participent à ces processus (Girard et Bullier, 1989 ; Hupe *et al.*, 1998 ; Lamme et Roelfsema, 2000) car elles permettent aux aires hiérarchiquement supérieures de moduler en retour l’activité des aires de rang inférieur pour intégrer l’analyse locale dans une analyse globale. Ainsi les connexions FF sont responsables de l’activation neuronale (“drive”) alors que les connexions en FB jouent un rôle d’intégration et de modulation de l’activité neuronale.

Problématique et buts du projet

Nous vivons dans un monde multisensoriel et les évidences perceptuelles d’interactions entre différentes modalités sensorielles sont bien établies aussi bien chez l’homme que chez l’animal (voir introduction générale). Cependant, leur substrat neuronal est encore peu compris si ce n’est le colliculus supérieur qui constitue un modèle pour l’étude de l’intégration multisensorielle au niveau unitaire.

Il est généralement admis que les modalités sensorielles convergent vers des aires de haut niveau hiérarchique telles que les aires des lobes frontaux, pariétaux et temporaux

à travers des connexions FF. Cependant, comme nous l'avons vu dans l'introduction générale, des études récentes anatomiques, d'imagerie et électrophysiologiques ont montré que la notion d'intégration multisensorielle peut s'étendre à des aires unimodales à des niveaux très précoces du traitement de l'information autant d'un point de vue temporel que hiérarchique. Ces données suggèrent l'existence d'un réseau cortical qui unirait des aires unimodales permettant un comportement rapide et adapté en réponse à des stimuli multimodaux.

Dans cette étude qui a fait l'objet d'un article publié (Cappe et al., 2005, voir 3.1.4), nous avons proposé de définir chez le marmouset l'organisation anatomique de la circuiterie corticale multisensorielle. Pour cela, des injections de traceurs rétrogrades diamino yellow (DY), fluoro-rubis (FR), fluoro-émeraude (FE), choléra toxine botulique (CTB) ont été effectuées simultanément dans les aires visuelles, auditives et somesthésiques. Après cartographie des neurones rétrogradement marqués, nous avons pu délimiter les régions qui abritent des projections dirigées simultanément vers les différents systèmes sensoriels. De plus, notre projet anatomique se propose de définir de façon systématique la nature des voies de projection qui unissent entre elles les aires corticales visuelles, somesthésiques et auditives afin d'en déduire la nature fonctionnelle de leurs interactions. En effet, l'analyse de l'organisation laminaire des neurones de projection nous permet de définir le type d'interconnexions c'est à dire de classer ces connexions en FF et FB respectivement.

3.1.2 Résultats

L'avantage de la méthode de traçage que nous avons utilisée est de permettre la mise en évidence de projections directes vers l'aire injectée. Les principaux résultats de cette étude sont tout d'abord l'existence de projections directes d'aires visuelles telles que FST dorsale, FST ventrale, IT ventrale et MT caudal (MTc) vers le cortex somesthésique primaire, en particulier les aires 1 et 3b. De plus, nous avons pu mettre en évidence des projections directes des aires somesthésiques secondaires (S2) vers le cortex auditif primaire. Nous avons aussi observé des projections directes de l'aire STP vers le cortex

auditif primaire. Enfin, des aires polysensorielles projettent aussi sur les aires de différentes sensorialités que nous avons injectées. En effet, la région corticale adjacente au bout du sillon latéral projette à la fois vers les cortex auditif, somesthésique et visuel. Une région du lobe frontal située sur sa convexité dorsale projette elle aussi vers le cortex auditif primaire, le cortex somesthésique primaire et vers les aires visuelles injectées.

Par ailleurs, une analyse quantitative de la distribution laminaire des neurones rétrogradement marqués nous a permis de déterminer que les connexions hétéromodales pouvaient être de type FF ou FB. En effet, la projection visuelle de la région du STS vers le cortex auditif primaire est une projection FB avec une moyenne de 63% des cellules marquées situées dans les couches infragranulaires. De même, tous les neurones rétrogradement marqués de l'aire S2 projetant vers le cortex auditif primaire sont situés dans les couches infragranulaires, ce qui indique une projection de type FB. Les projections de l'aire FST ventral vers le cortex somesthésique primaire présentent aussi un profil anatomique de type FB. Par contre, les projections des aires FST dorsal et MTc vers le cortex somesthésique primaire correspondent à des projections de type FF car dans ces 2 aires la plupart des cellules marquées étaient dans les couches supragranulaires (% supra = 84% et 99%, respectivement). Ces projections visuelles atteignent une représentation spécifique du corps dans le cortex somatosensoriel. La représentation du visage reçoit des entrées de la région FST ventrale seulement, tandis que la représentation du bras et de la main reçoit des entrées des deux régions visuelles. De plus, nous avons constaté que l'aire visuelle MTc projette vers la représentation du visage dans les aires somatosensorielles 3b/1 (voir Figure 3.1.2).

Les projections des aires polysensorielles vers les cortex auditif, somesthésique et visuel sont de type FB ou FF, dépendant de l'aire de projection et des sensorialités vers laquelle elle projette.

Aire de Projection	Aire Cible	Pattern Laminaire	Type de Connexions
FST v	Somatosensorielles 3a/3b Bras/Main ou Visage	85% infra	FB
FST d	Somatosensorielles 3a/3b Bras/Main	84% supra	FF
MTc	Somatosensorielles 3a/3b Visage	99% supra	FF
S2/PV	“Core” et “Belt” Auditive Caudale	100% infra	FB
STP	“Core” et “Belt” Auditive Caudale	63% infra	FB

Figure 3.1.2. Résumé des projections cortico-corticales entre cortex de sensorialités différentes et leur pattern laminaire indiquant le type de connexion impliqué (en vert, les aires visuelles ; en rouge, les aires somesthésiques et en bleu, les aires auditives).

3.1.3 Discussion

Les connexions directes entre différentes modalités que nous avons mises en évidence concernent des aires corticales considérées comme le premier niveau hiérarchique de leur modalité respective. Des projections d'aires visuelles vers le “core” (noyau) et la “belt” du cortex auditif et le cortex somesthésique, et du cortex somesthésique vers le cortex auditif ainsi que des observations récentes montrant un lien direct entre les cortex visuel et auditif primaires (Falchier *et al.*, 2002 ; Rockland et Ojima, 2003) soutiennent l'idée que des entrées sensorielles de différentes modalités envoient des projections vers des aires corticales qui sont considérées classiquement comme unimodales. Ainsi nos résultats fournissent des évidences anatomiques soutenant que l'intégration multisensorielle existe à des niveaux précoces du traitement de l'information. Le rôle de ces connexions hétéromodales reste peu compris mais elles sont probablement directement impliquées dans les mécanismes de facilitation perceptive induite par des stimuli bimodaux (voir aussi introduction générale).

De plus, ces connexions pourraient être le support anatomique de certains comportements. Par exemple, nous avons observé des projections directes de FSTv, FSTd, MTc et ITv, aires visuelles vers les aires somesthésiques 1/3b. Chez l'homme, des données psychophysiques montrent qu'il existe un lien entre les deux systèmes. C'est ce que tend à montrer une expérience de Driver dans laquelle les sujets doivent localiser la position d'un stimulus tactile sur le pouce et l'index (Driver et Spence, 1998a). Cette discrimination est altérée (temps de réaction et pourcentage de détection correcte diminués) par la présentation simultanée d'un stimulus visuel spatialement congruent. En résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (RMNf), il a été montré que le codage de stimulus tactile active certaines aires pariétales et active un réseau différent selon la présence ou non d'entrées visuelles. Ces données montrent donc que les connexions que nous avons mises en évidence pourraient participer à ces phénomènes. Enfin, il a été montré dans le cortex prémoteur la présence de neurones bimodaux visuel et somesthésique. Leurs propriétés sont assez particulières telles qu'un "attachement" du champ récepteur visuel au champ récepteur somesthésique (par exemple sur la main) (Graziano, 1999 ; Graziano *et al.*, 2000). Si ces réponses ont été observées dans les aires hiérarchiquement élevées (cortex pariétal et prémoteur), nos résultats pourraient suggérer l'existence de telles relations dès le cortex somesthésique. Mais quel est le rôle de ces mécanismes d'interactions visuo-somesthésiques?

Dans le système somatosensoriel, il y a des évidences de l'existence d'un pattern de connectivité différente selon la représentation du corps, particulièrement en terme de densité des connexions entre les aires (Krubitzer et Kaas, 1990 ; Huffman et Krubitzer, 2001). Dans le système visuel, la densité et le profil laminaire des liens entre les aires visuelles diffèrent également selon qu'elles impliquent la représentation du champ visuel central ou périphérique (Shipp et Zeki, 1989 ; Kaas et Morel, 1993 ; Schall *et al.*, 1995 ; Galletti *et al.*, 2001 ; Falchier *et al.*, 2002). Nos données sur la connectivité prouvent que les connexions hétéromodales pourraient également être spécifiques de la représentation sensorielle. Nous avons constaté que les projections du complexe FST sont sélectives pour la représentation de certaines parties du corps dans les aires 1/3b. Comme les deux sites d'injection ont impliqué deux aires (aires 1 et 3b), nous ne pouvons pas déterminer si ceci reflète les connexions préférentielles vers l'une ou l'autre aire. De même, des

projections auditives et multimodales vers l'aire V1 sont limitées à la représentation périphérique du champ visuel (Falchier *et al.*, 2002). Ces résultats suggèrent qu'une aire sensorielle primaire, telle que V1 ou 1/3b, est hétérogène en terme de sa connectivité régionale, suggérant une spécialisation fonctionnelle régionale. Le sens fonctionnel est inconnu, mais des expériences supplémentaires seraient intéressantes pour vérifier si le pattern de connectivité lié aux subdivisions du complexe de FST appartient à différentes voies visuelles fonctionnelles. Ce lien spécifique entre le complexe visuel FST et la représentation du visage dans le cortex somatosensoriel pourrait participer à des phénomènes d'évitement d'un stimulus "dangereux" pouvant heurter le corps (Cooke et Graziano, 2003 ; 2004).

De plus, nos résultats montrent que les aires auditives projettent vers le cortex somesthésique primaire. Ces résultats sont en accord avec les données électrophysiologiques obtenues chez le singe (Schroeder *et al.*, 2001) qui montrent aussi des réponses somesthésiques dans la partie caudale du cortex auditif ("Belt"). De plus, des expériences de psychophysique montrent que la perception tactile (discrimination de papier de verre fin ou rugueux) est altérée par le retour auditif qui est donné au sujet pendant la phase de discrimination. Par contre, nos résultats divergent concernant le pattern laminaire de ces projections. En effet, grâce à l'enregistrement du profil laminaire des réponses par des électrodes multicanaux, Schroeder et ses collaborateurs (2001) ont observé que les réponses somesthésiques dans la belt du cortex auditif étaient initialement centrées sur la couche 4, suivies par des réponses en dehors de la couche 4. Cela suggère que l'entrée somatosensorielle s'effectuerait par des projections de type feedforward. Une autre étude suggère que les réponses somatosensorielles résultent d'une projection FF ou FB selon le type de stimulation (Fu *et al.*, 2003). Nos données anatomiques montrent une projection du cortex somesthésique vers le cortex auditif se terminant en dehors de la couche 4, correspondant ainsi à des connexions de type feedback. Cette différence pourrait être due au fait que la source des réponses somatosensorielles enregistrées dans le cortex auditif n'est pas S2. Une voie alternative pour l'intégration multisensorielle au niveau cortical a pu être mise en évidence par des entrées non spécifiques thalamiques (Cappe *et al.*, 2005 abstract ; cet aspect sera développé dans la partie 3.3) qui peuvent

transmettre l'information de différentes modalités (voir pour revue Schroeder et Foxe, 2005). Par ailleurs, il est possible que les règles anatomiques des projections FF et FB ne s'appliquent pas aux projections hétéromodales. On pourrait imaginer que les projections de S2 vers le cortex auditif proviennent des couches infragranulaires (correspondant à nos données) et se terminent en couche 4 (données électrophysiologiques), c'est à dire un modèle anatomique combinant des connexions FB et FF. En conséquence, il se pourrait que la distinction fonctionnelle des connexions corticales basées seulement sur une définition anatomique ne s'applique pas quand il s'agit d'interactions entre les modalités sensorielles et ne peut pas être employée pour établir une hiérarchie fonctionnelle entre les aires de différents systèmes.

Alors que le rôle des connexions FF et FB est seulement partiellement compris (Salin et Bullier, 1995 ; Bullier, 2003), la nature de ces connexions a été employée pour établir un rapport hiérarchique entre les aires corticales (Maunsell et Van Essen, 1983 ; Felleman et Van Essen, 1991) et déterminer ainsi la direction du transfert de l'information sensorielle. Par ailleurs, même à l'intérieur d'un système sensoriel tel que le système visuel, Hilgetag et ses collaborateurs (1996) ont montré que l'organisation hiérarchique de ce système était indéterminée due au grand nombre de connexions possibles entre les différentes aires impliquées. Nos données ne permettent d'établir aucune règle générale évidente pour prévoir la nature des liens entre les aires de différentes modalités. Par exemple, la projection d'une aire visuelle à une aire somatosensorielle peut être FF ou FB, et le cortex auditif reçoit seulement des projections hétéromodales de type FB (de la région visuelle du STS et de l'aire somatosensorielle S2). De même, les enregistrements électrophysiologiques des réponses multimodales ont rapporté les deux types d'influences (Foxe et Schroeder, 2005). L'idée selon laquelle les règles FF et FB pourraient ne pas s'appliquer concernant des aires de sensorialités différentes est renforcée par des analyses récentes des connexions cortico-corticales suggérant que le modèle anatomique des projections dépend de l'architecture intrinsèque des aires reliées ensemble en termes de différenciation laminaire (Barbas et Rempel-Clower, 1997 ; Rempel-Clower et Barbas, 2000). Comment cette règle d'une dépendance structurale au sujet de l'organisation laminaire des projections affecte les connexions hétéromodales reste à déterminer.

Ainsi, plusieurs expériences psychophysiques mettent en évidence des relations entre les aires auditives, visuelles et somesthésiques. Nos résultats montrent que ces relations peuvent avoir un support neuronal au travers des connexions directes que nous avons observées sans que cela passe obligatoirement par les aires “frontales” multisensorielles.

Enfin, l'existence des connexions que nous avons mises en évidence peuvent permettre de mieux comprendre les phénomènes de récupération et plasticité fonctionnelle observée chez les patients déafférentés. En effet, chez des aveugles, il a été observé une activation du cortex visuel par des stimulations tactiles et/ou auditives (Sadato *et al.*, 1996; Weeks *et al.*, 2000). Chez des sourds, des stimulations visuelles peuvent provoquer une activation du cortex auditif (Nishimura *et al.*, 1999; Finney *et al.*, 2001).

Conclusions

Ainsi, nos résultats confirment et complètent des résultats récents sur l'existence de liens directs entre des aires de modalités différentes autres qu'issues d'aires polymodales. Ces résultats ont une importance fonctionnelle comme l'attestent des résultats récents d'activation des aires primaires par une autre modalité chez l'homme. La nature de ces connexions dépend de la spécificité fonctionnelle des aires et suggère l'existence d'un modèle d'interactions entre aires de modalités différentes, pas nécessairement de type FB mais également de type FF.

3.1.4 Article 1 : Connexions hétéromodales soutenant le traitement cortical précoce de l'intégration multisensorielle chez le singe

Cappe C. et Barone P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur. J. Neurosci.*, 22, 2886-2902.

Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey

Céline Cappe and Pascal Barone

Cerveau & Cognition, CNRS-UMR 5549 Université Paul Sabatier, Toulouse III, Toulouse, France

Keywords: connectivity, feedback–feedforward, New World monkey, polysensory, retrograde tracers

Abstract

While multisensory integration is thought to occur in higher hierarchical cortical areas, recent studies in man and monkey have revealed plurisensory modulations of activity in areas previously thought to be unimodal. To determine the cortical network involved in multisensory interactions, we performed multiple injections of different retrograde tracers in unimodal auditory (core), somatosensory (1/3b) and visual (V2 and MT) cortical areas of the marmoset. We found three types of heteromodal connections linking unimodal sensory areas. Visuo-somatosensory projections were observed originating from visual areas [probably the ventral and dorsal fundus of the superior temporal area (FSTv and FSTd), and middle temporal crescent (MTc)] toward areas 1/3b. Somatosensory projections to the auditory cortex were present from S2 and the anterior bank of the lateral sulcus. Finally, a visuo-auditory projection arises from an area anterior to the superior temporal sulcus (STS) toward the auditory core. Injections in different sensory regions allow us to define the frontal convexity and the temporal opercular caudal cortex as putative polysensory areas. A quantitative analysis of the laminar distribution of projecting neurons showed that heteromodal connections could be either feedback or feedforward. Taken together, our results provide the anatomical pathway for multisensory integration at low levels of information processing in the primate and argue against a strict hierarchical model.

Introduction

The widely accepted model of information processing states in the CNS that visual, tactile and auditory information are processed from the peripheral to the cortical level through separate channels that target primary sensory cortices from which information is further distributed to functionally specialized areas. Despite this apparent separation between modalities, we can simultaneously integrate different sensory signals, resulting in percepts distinct from those derived from a single unimodal experience (Stein & Meredith, 1993). Psychophysical studies have demonstrated that multisensory integration results in perceptual improvement by reducing ambiguity (Welch & Warren, 1986). For example, the detection of a visual target or orientation toward it is strongly facilitated when it is associated with an auditory stimulus (Frens & Van Opstal, 1995; Goldring *et al.*, 1996; McDonald *et al.*, 2000; Vroomen & de Gelder, 2000). However, using specific temporal and spatial features of stimulation, multisensory interactions can alter perception leading to illusory phenomena (Shams *et al.*, 2000; Maeda *et al.*, 2004), such as ventriloquism (Spence & Driver, 2000; Slutsky & Recanzone, 2001) or the ‘McGurk effect’ (McGurk & MacDonald, 1976). While visuo-auditory interactions have been most frequently studied (Lovelace *et al.*, 2003; Zwiers *et al.*, 2003), crossmodal interactions can involve many different combinations of modalities and of perceptual features. For example, tactile discrimination can be influenced by both vision and audition (Guest *et al.*, 2002; Guest & Spence, 2003; Spence & Driver, 2004). Regarding visuo-auditory integration, apart from spatial attributes, other aspects of visual perception can be modulated by intersensory interactions such

as shape discrimination (Dufour, 1999) or intensity judgement (Stein *et al.*, 1996). Overall, these results suggest the existence of specific cortical pathways, which link functionally specialized areas across each modality and are involved in processing particular features of multisensory integration.

Evidence for perceptual interactions between sensory modalities is now well established, but their neuronal substrate is poorly understood apart from the superior colliculus, which constitutes a model for studying multisensory integration at a single cell level (Meredith & Stein, 1983; Wallace *et al.*, 1992; Stein, 1998). In the primate, the frontal, parietal and temporal lobes contain neurons responding to more than one modality (Baylis *et al.*, 1987; Mistlin & Perrett, 1990; Calvert *et al.*, 2000; Downar *et al.*, 2000; Bremmer *et al.*, 2001; Graziano, 2001), and consequently have been identified as sites of multimodal integration (Calvert *et al.*, 1998). It is generally accepted that sensory modalities converge in these higher level areas through feedforward pathways. However, the notion that multisensory integration is restricted to high order areas has recently been challenged by anatomical (Falchier *et al.*, 2002; Rockland & Ojima, 2003) imaging (Sathian *et al.*, 1997; Calvert *et al.*, 2000; Laurienti *et al.*, 2002) and electrophysiological data (Giard & Peronnet, 1999; Foxe *et al.*, 2000; Schroeder & Foxe, 2004). These studies have revealed that crossmodal interactions can occur in unimodal areas at very early levels of cortical processing. This original concept suggests the existence of a cortical network that directly links unimodal areas allowing rapid and adaptive behaviour in response to multimodal stimulation. In this study, using anatomical tracers in the marmoset, our results show that heteromodal connections are indeed present at hierarchical stages below the classically defined polysensory areas. Second, the pattern of laminar origin of these heteromodal connections suggests that the direction of

Correspondence: Dr P. Barone, as above.
E-mail: pascal.barone@cerco.ups-tlse.fr

Received 19 April 2005, revised 5 September 2005, accepted 19 September 2005

flow of information between connected areas can be either feedforward or feedback.

Materials and methods

Surgery and injection of retrograde tracers.

The common marmoset (*Callithrix jacchus*) is a New World primate with a lissencephalic cortex, unlike Old World monkeys, such as the macaque, in which more than 50% of the cortical surface is buried into numerous sulci. This feature offers the great advantage of making visual, somatosensory and auditory cortical areas easily accessible to tracer injections. In all cases sterile surgical procedures were followed. Prior to surgery, the animal received a single dose of valium (3 mg/kg, i.m.) and atropine (0.2 mg/kg, i.m.). Thirty minutes later, the marmoset was anaesthetized with ketamine hydrochloride (25 mg/kg, i.m.) and xylazine (5 mg/kg, i.m.). Dexamethasone (0.3 mg/kg, i.m.) was also administered to prevent cerebral oedema. Additional doses of ketamine hydrochloride (half of initial dose) were administered as needed to maintain a surgical level of anaesthesia. During surgery, heart rate, respiration rate and body temperature were monitored, the latter being maintained at 38 °C through an electric blanket.

Once the animal was anaesthetized, the skin was cut, the temporal muscle retracted, and a craniotomy performed over the auditory, somatosensory and visual cortices. Anatomic landmarks, in particular the lateral sulcus (LaS) and the fundus of the temporal sulcus, were used to guide the injections of tracers in the different areas of interest. In this study, four adult marmosets had received simultaneous injections of retrograde tracers (Fig. 1) in known unimodal auditory ($n = 4$, belt and core), somato-motor ($n = 3$, areas 1/3b or area 4) and visual [$n = 2$, areas V2 and middle temporal (MT)] cortical areas. Injections in the auditory cortex were performed along the caudal part

in the lower bank of the LaS. Injections in the somatosensory cortex were made at a distance of 3–6 mm medial to the tip of the LaS. To reach area MT we made injections at 2.5 mm perpendicular to the tip of the LaS based on previous electrophysiological characterization of this area (Rosa & Tweedale, 2000). To locate area V2 we followed the characteristic higher vascular network on the surface of area V1 and placed our injection immediately anterior to the V1/V2 border. Hamilton syringes, in some cases equipped with a glass micropipette (60–80 µm diameter), were used to inject 0.2–0.3 µL of retrograde fluorescent tracers: fluororuby (FR-10% in H₂O), fluoroemerald (FE-10% in H₂O), diamidino yellow (DY-3% in NaCl) and subunit B of cholera toxin (CB-2% in H₂O). Most of the injections were made perpendicular to the cortical surface at a depth of about 800 µm and consisted of one or two injections of dyes. In one case (02–14) the injections were elongated and parallel to the cortex and spanned 2 mm in length. After completion of the injections, a sterile contact lens was positioned over the exposed cortex, the dural flaps placed over the lens, the bone of the skull was put back and then covered by dental acrylic cement. The cranial muscles and the skin were sutured. Each animal was monitored closely during the 10–13 days survival time corresponding to the optimal period for the transport of the tracers. In three cases, before being perfused, animals were used in an acute electrophysiological recording session made under anaesthesia in area V1 contralateral to the injected hemisphere. All the procedures used follow the National and EEC regulations concerning animal experiments and have been approved by the authorized ethical committee (Ref MP/01/01/01/05).

Histological processing

After the survival period, animals were given a lethal dose of pentobarbital before being perfused intracardially with 0.9% saline containing 0.1% heparin, followed by 4% paraformaldehyde in

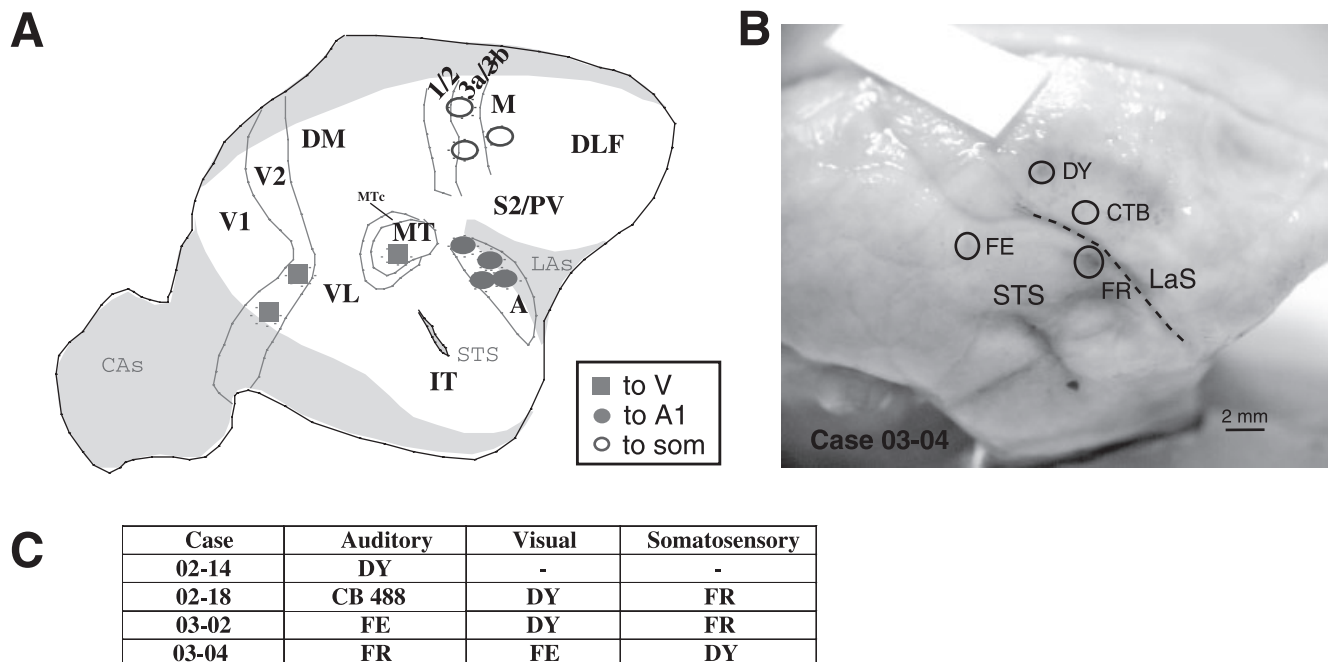


FIG. 1. (A) Location of injection sites for all cases presented on a schematic view of a marmoset brain areas (Rosa *et al.*, 2005). Each blob indicates a single injection located in auditory (filled circles), visual (squares) or somatosensory (open circles) areas. (B) Photograph of a fixed brain on which are shown the simultaneous dye injections in different sensory areas (case 03-04). (C) Summary table of the experimental cases and the retrograde tracers injected into different sensory areas. CB, cholera toxin botulic; DY, Dyamidino-Yellow; FB, Fast-blue; FE, fluoroemerald; FR, fluororuby; LaS, lateral sulcus; STS, superior temporal sulcus.

phosphate buffer pH 7.4. Brains were immediately removed and put in sucrose solutions of increasing concentrations (10, 20 and 30%) for cryoprotection. Parasagittal serial sections (40 μ m thick) were made on a freezing microtome. Alternate sections were reacted for neuronal alkaline phosphatase (NAP; Fonta *et al.*, 2004, 2005), cytochrome oxidase (CO; Wong-Riley, 1979), myelin (Gallyas, 1979) or stained for Nissl substance with Cresyl violet.

Data analysis

Sections were observed using light or fluorescent microscopy with a Leica microscope (DMR) equipped with a CCD camera. Images were acquired using a software (Mosaic, Explora Nova[®]) installed on a computer directly linked to the microscope stage. For each cortical area the exact position of labelled neurons was computed on individual sections spaced at regular intervals using Mercator software (Explora Nova[®]). Sampling frequencies of analysed sections were adjusted to the size of the areas containing labelled neurons (defined as the projection zone). This allowed us to construct a density profile of the projection, which represents the distribution across the brain of the number of retrogradely labelled neurons counted in individual sections (Fig. 2E). In all graphs of density profiles, values (given in mm) correspond to the separation from the first section cut in the parasagittal plane.

In every labelled area a density distribution of projection neurons was constructed for labelled cells in both infra- and supragranular layers. The laminar location of projection neurons was derived from adjacent sections stained for histological markers (Nissl, CO, NAP). The laminar distribution of the labelled neurons in individual projection zones is one criteria for defining the feedforward (FF) or feedback (FB) anatomical nature of the cortico-cortical connections (Rockland & Pandya, 1979). FF projections originate mainly from

upper layers, while FB projections arise from lower layers. For each labelled area (or projection zone) we calculated the percentage infra [%infra = (number of neurons in infra)/(total number in infra + supra)] and percentage supra [%supra = (number of neurons in supra)/(total number in infra + supra)], and used this number to classify the projections. Based on previous studies on the anatomical definition of cortical connections (Barone *et al.*, 2000; Hilgetag & Grant, 2001), projections having a value of percentage infra greater than 55% were classified as FB and those with values of percentage supra greater than 55% were classified as FF. Values between these two limits were defined as lateral connections.

Results

Injection sites

Our study aimed to explore the existence of direct connections between sensory areas thought to be unimodal in order to define the network involved in multisensory integration. To do so it was important to define precisely the location of the individual dye injections and the associated areas containing labelled neurons. In the New World monkey, the basic cortical organization of sensory areas is similar to that described in the macaque monkey, although the homology of some areas between macaque and marmoset still need further clarification (Kaas, 1997; Rosa, 1997). In the present study we have adopted the nomenclature of areas proposed by Rosa and collaborators (Rosa & Elston, 1998; Rosa & Tweedale, 2000).

Auditory cortex injections

Four injections were made in the auditory cortex of four marmosets (Fig. 2). The injection sites were about 1.2 mm in diameter and all of

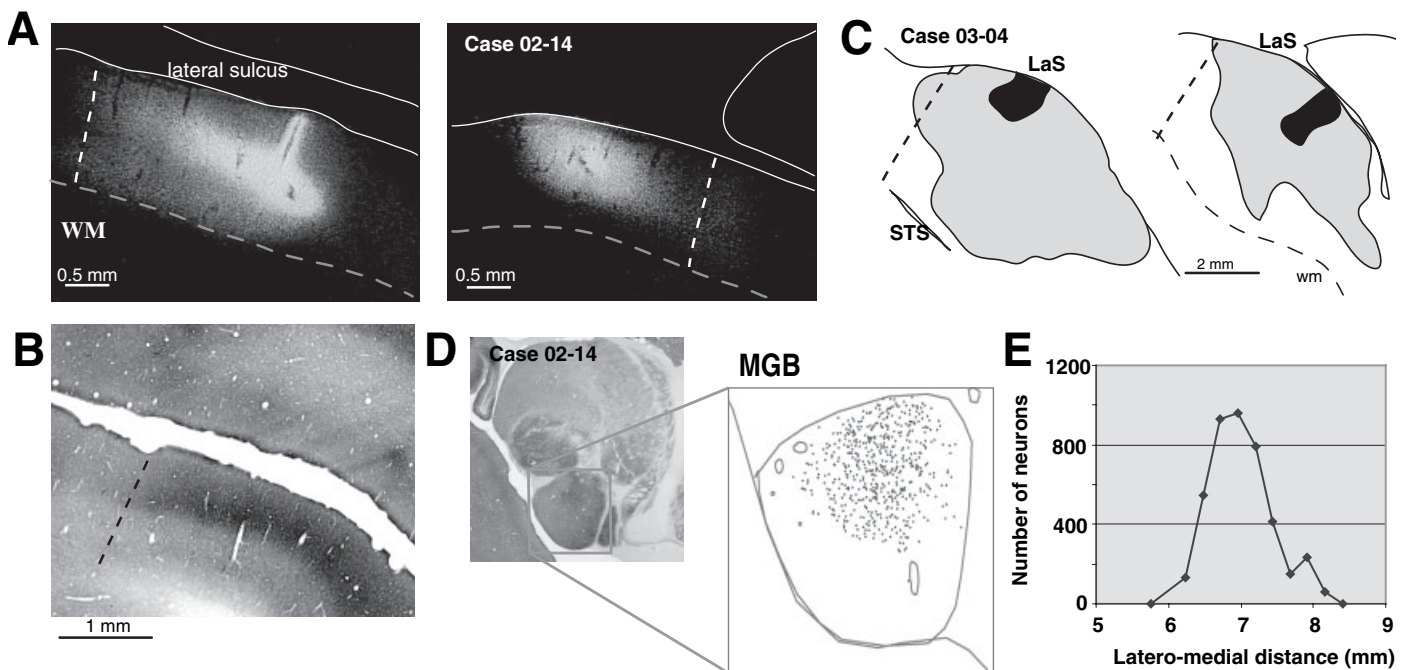


FIG. 2. Injection site in the auditory cortex (A). Photomicrograph of a parasagittal section showing a Dyamidino-Yellow (DY) injection site in the posterior bank of the LaS corresponding to the auditory cortex. Left panel shows that part of the injection is located in the core but spread posteriorly outside the core as shown in the right panel. Dashed line indicates the posterior limit of the core as seen from an adjacent section (B) stained for CO activity. (C) Another example of an injection site in the auditory core (case 03-04) on two parasagittal sections. The black region indicates the deposit of dye and the grey area represents the extent of the zone of uptake. In this case the injection is most exclusively restricted to the core. (D) Distribution of labelled neurons in the medial geniculate body (MGB), following the DY injection illustrated in (A). Each dot represents a retrogradely labelled neuron. The MGB limits were defined using CO staining on adjacent sections. (E) Density profile of the MGB projection to the auditory cortex. The 'zero' value on the x-axis corresponds to the first section cut in the sagittal plane.

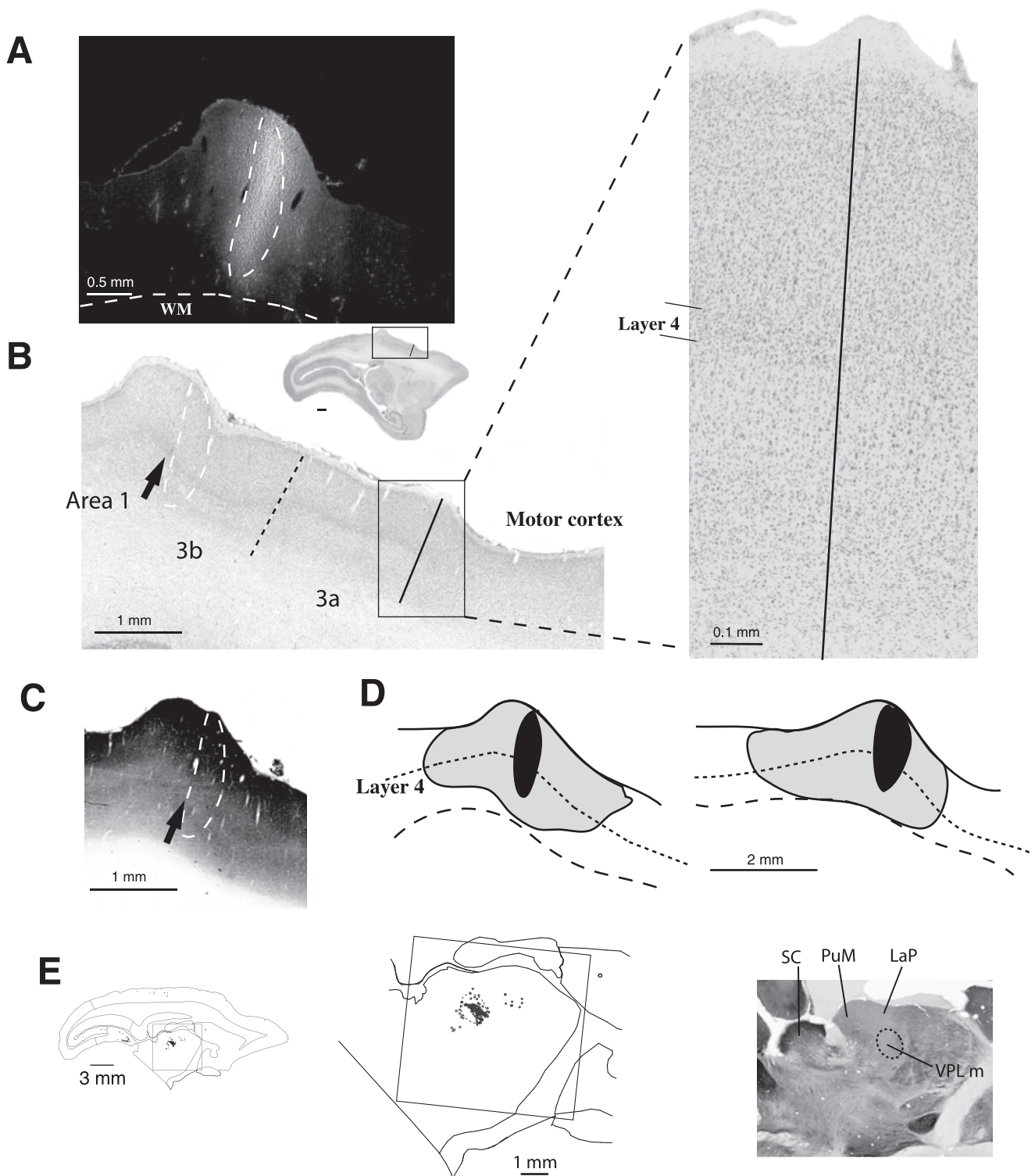


FIG. 3. Injection site in the somatosensory cortex (case 03-02). (A) Photomicrograph of a fluororuby (FR) injection site on a parasagittal section. The Nissl staining (B) shows the border between the somatosensory and the motor cortex (arrow), the latter being characterized by a poorly defined layer 4 and the presence of Betz cells in layer 5 as seen on the enlarged view on the right panel. The antero-posterior location of the injected area (square) is illustrated on the entire view of the corresponding parasagittal section. The distinction between 3a and 3b (dashed line) is suggested by a more pronounced layer 5 and a thinner layer 4 in 3a in addition to a more higher lamination in 3b. (C) Location of the border between area 1 and area 3b (black arrow) observed on a separate section reacted to cytochrome oxidase. Area 3b shows a higher CO expression in layer 4 compared with the adjacent area 1. This shows that our injection site is located in area 3b and invades area 1. (D) Drawing of the extent of the injection site observed on two parasagittal sections. (E) Thalamic labelling following an injection in areas 1/3b. Projection neurons are located in the medial part of the VPL nucleus as located in the right panel on a cytochrome oxidase-reacted section. PuM, medial pulvinar nucleus; SC, superior colliculus.

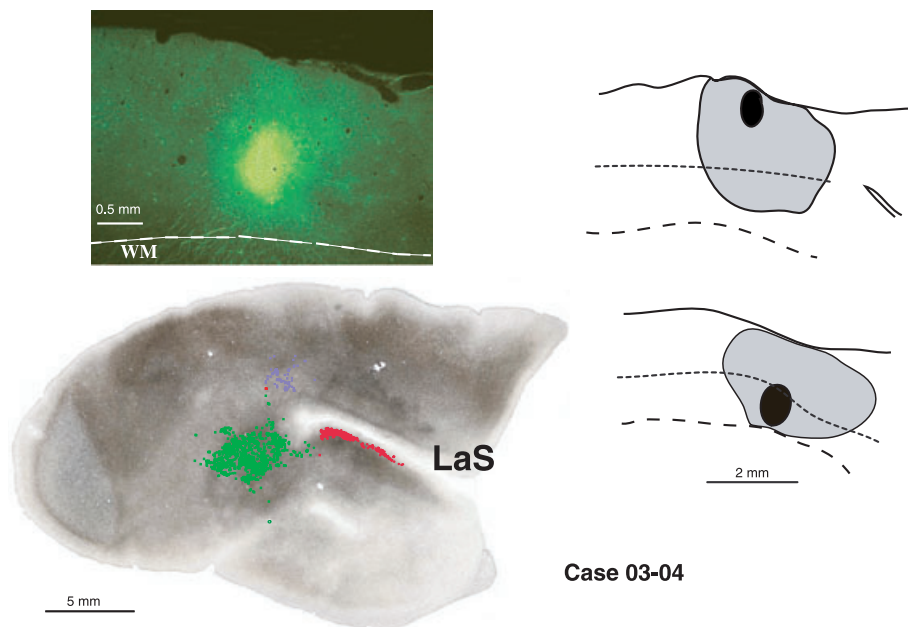


FIG. 4. Injection site in area MT. (A) Photomicrograph of a fluoroemerald (FE) injection site in area MT on a parasagittal section. (B) The location of the injection site in area MT is confirmed by the presence of callosally projecting cells (green dots) restricted to the highly myelinated zone corresponding to the contralateral area MT. Blue and red dots represent callosal projecting neurons labelled after injections of dyes, respectively, in the somatosensory cortex and the auditory core. Note that the somatosensory callosal neurons are located in a restricted region, corresponding probably to areas 1 and 3b/3a. (C) Drawing of the extent of the injection site in MT observed on two parasagittal sections.

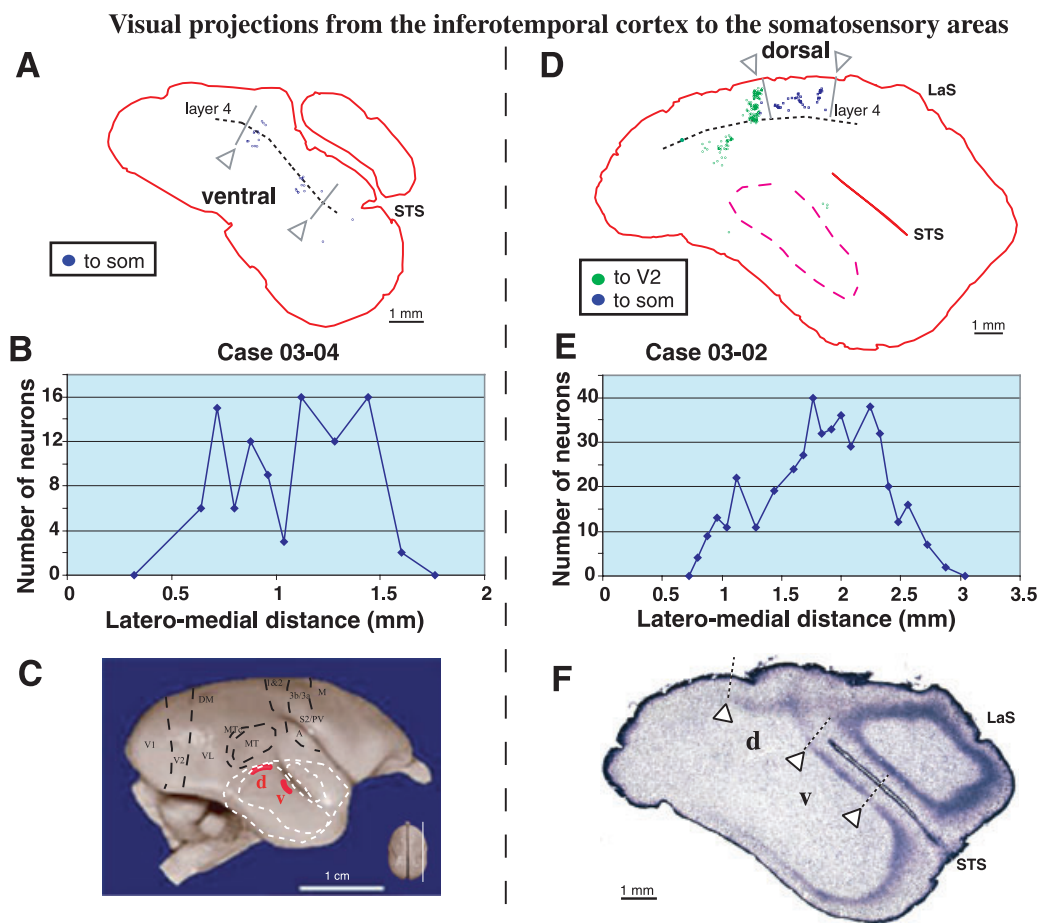


FIG. 5.

them involved the full depth of the cortex invading all six cortical layers. None of the injections invaded the white matter. In the marmoset, as in the macaque, the auditory cortex is composed of a core containing the primary auditory area, A1, which is surrounded by several different areas composing the auditory belt (Aitkin *et al.*, 1986, 1988; Morel & Kaas, 1992; Hackett *et al.*, 2001). In three of four cases, the injections were placed in the core of the auditory cortex (Fig. 2C). The limits of the core were obtained using NAP and CO histochemistry, as this region is characterized by a high level of activity of these enzymes (Hackett *et al.*, 2001; Fonta *et al.*, 2004). In one of the three cases (03–02), the injection spread slightly beyond the core limits; however, we estimated that 70% of the extent of the injection site was restricted to the core. In the fourth remaining case (02–14, Fig. 2A) the injection involved partly the core of the auditory cortex (45%) but extended caudally into the adjacent areas that might not be entirely auditory modality. In this case our analysis was restricted to regions sharing a common pattern of labelling with that obtained following an injection restricted to the core. In all cases, the thalamic labelling was located in the medial geniculate body, delimited by CO (Fig. 2D and E).

Somatosensory injections

We succeeded in injecting the somato-motor areas in three cases, all of them being restricted to the grey matter and involving all layers (Fig. 3). In two of the cases (03–02 and 03–04) the dyes were located principally in the somatosensory areas 3b and area 1. Several lines of evidence support this assignment to areas 1/3b. Our injections were always located at the level of (or anterior to) the LaS, none of them was posterior to this sulcus. This eliminates the possibility that our injections were located in the posterior parietal areas such as the somatosensory areas 5 or 7, which are located more caudally. Second, we have used previous cytoarchitecture used to define areal borders of somatosensory areas in the monkey (Jones *et al.*, 1978; Carlson *et al.*, 1986). The injections were less than 3 mm posterior to the border between area 3a and the motor cortex (Fig. 3B). The motor cortex is characterized by the lack of a distinct granular layer 4 and the presence of numerous large pyramidal cells in layer 5 (enlarged view in Fig. 3B). This differs from area 3a, posterior to the motor cortex, which possesses a thin layer 4 and a prominent layer 5. The boundary between 3a/3b is more difficult to assess (Carlson *et al.*, 1986), unless one is using horizontal plane of section (Padberg *et al.*, 2005). Observations from Nissl-stained sections suggest that our injections were posterior to the border between areas 3a and 3b, based on more densely packed layers 4 and 6 in 3b (Fig. 3B; Huffman & Krubitzer, 2001a). Finally, we have defined the border between areas 1 and 3b using CO labelling, which is more strongly expressed in 3b compared with the more posterior area 1 (Fig. 3C). Taken together, the evidence suggests that the two injections made in the somatosensory cortex were predominantly located in area 3b but with a significant invasion into the posterior area 1. These two injections differed in their latero-medial position corresponding to different parts of body representation (Krubitzer &

Kaas, 1990b; Huffman & Krubitzer, 2001a). Based on the somatopy described in the marmoset, we consider that the more lateral injection (case 03–04) was placed in a region corresponding to the face, while the more medial injection targeted the arm or hand representation. In case 02–18 the injection was located more rostrally, within the motor cortex. In all cases the thalamic labelling was restricted to the ventral lateral (VL) and ventral posterior lateral (VPL) nuclei, which project specifically toward the somatosensory and motor cortices (Krubitzer & Kaas, 1992; Huffman & Krubitzer, 2001b).

Visual cortex injections

In one case (03–04) we placed a FE injection in the MT visual area, which can be delimited by a characteristic high myelin content (Krubitzer & Kaas, 1990a; Lyon & Kaas, 2001). This is shown in Fig. 4, which represents the myelin pattern of the physically flattened hemisphere. The highly myelinated zone contains the vast majority of callosal projecting cells, and corresponds to MT contralateral to the injection site. Furthermore, the presence of a large number of labelled cells in layer 4B of the ipsilateral lower bank of the calcarine sulcus (see Fig. 9A) combined with the absence of projecting neurons in opercular V1 indicate that our injection was restricted to the peripheral upper visual representation of MT. Two injections were made in the central representation of the extrastriate area V2 (cases 02–18 and 03–02) at the V1/V2 border as indicated by CO and NAP staining. The V2 injections provide labelling in visual areas V1 and extrastriate visual areas (Lyon & Kaas, 2001). We did not find any labelling in areas devoted to a sensory modality other than vision, in agreement with recent findings suggesting that crossmodal connections of area V2 might be restricted to its peripheral representation (Falchier & Kennedy, 2002). Consequently we only used the labelling resulting from these V2 injections to confirm the visual nature of the posterior areas that contain non-visual projecting neurons resulting from simultaneous injections in auditory and somatosensory areas.

General observations

In all cases we found labelled cells in areas that have been previously described as projecting to the core of the auditory cortex or to somatosensory areas 1/3b, MT or V2. For example, the injections in the different regions of the auditory cortex show the existence of common afferents from the auditory belt located in the cortex lateral to the LaS (Aitkin *et al.*, 1988). Furthermore, in agreement with previous results, we found projections arising from a dorsal region in the frontal cortex and from the cingulate cortex, especially in the case where the injection spread outside the auditory core. Injections in areas 1/3b resulted in labelling in areas known to be connected to the somatosensory cortex (Krubitzer & Kaas, 1990b), among them primary motor cortex, supplementary motor area (SMA) and the somatosensory area S2. Following the injection in MT, labelled neurons are found in previously reported areas such as V1, V2, fundus of the superior temporal (FST) or medial superior temporal (MST) areas (Krubitzer & Kaas, 1990a; Berezhovskii & Born, 2000). Thus, the

FIG. 5. Visual projections to somatosensory cortex. (A–C) After an injection in the somatosensory area, labelled neurons are observed in the gyrus posterior to the STS in visual area of the ventral part of the inferotemporal cortex. (A) A representative section containing labelled neurons (blue dots) after a fluororuby (FR) injection in areas 1/3b. The majority (85%) of labelled neurons are in the infragranular layers that correspond to a FB projection. (B) Density profile of the visual projection toward the somatosensory cortex, which represents the number of labelled neurons in individual sections across the latero-medial dimension. (C) Schematic localization of the section illustrated in (A) and (D). (D) A second visual area, located dorsal to the STS, contains neurons projecting to the somatosensory areas 1 and 3b (blue dots). Most (84%) of labelled neurons are in the supragranular layers corresponding to a FF projection. Green dots are V2 projecting neurons. (E) Density profile of the dorsal projection to the somatosensory cortex. (F) Parasagittal section stained for NAP expression. NAP is strongly expressed in layer 4, especially in the ventral region (v) on the posterior bank of the STS. Based on the differential levels of NAP activity we have placed presumptive borders (white arrowheads and grey lines) between the two visual inferotemporal regions (d and v) that project toward the somatosensory cortex. The putative correspondence of these two regions with areas FSTd and FSTv is discussed (see Discussion).

connectivity pattern resulting from the individual injections agrees with earlier studies and provides evidence that our injection sites were restricted to areas of a single modality.

Heteromodal connections

In addition to the intramodal connectivity concerning the visual, auditory and somatosensory areas in which we placed our injections, we discovered other projections that link areas of different modalities. These heteromodal connections include visual to somatosensory, visual to auditory, as well as somatosensory to auditory. These observations were surprising in view of the supposed unimodal nature of the injected areas, the core of the auditory cortex, and areas 1 and 3b. Furthermore, by making simultaneous injections into different sensory cortices, we were able to locate polymodal areas that contained two or three types of labelled cells. All together these results provide novel information about the cortical network that might be involved in multisensory processing in the marmoset.

Visual projections to somatosensory cortex

Our results show the existence of direct projections from three visual areas to somatosensory cortex. First, following all injections in the somatosensory cortex, we observed labelled neurons in a temporal visual region located laterally and dorsally to the superior temporal sulcus (STS). Labelled cells in this mid-ventral temporal region were located in two spatially separate subregions (Fig. 5). One region containing labelled neurons was positioned at the tip of the STS, and the second one was situated at the caudal part of the posterior bank of the STS. In the absence of electrophysiological criteria to precisely identify these areas (see Discussion), we will refer to them as mid-ventral inferotemporal regions (MVIT), based solely on their location on the surface of the brain. However, we observed that NAP is differentially expressed in the dorsal and ventral regions, being stronger in the latter (Fig. 5F), suggesting that the dorsal and ventral regions might correspond to distinct cortical areas. The ventral region, located posterior to the STS, contains neurons projecting to the somatosensory cortex in both cases injected (Fig. 5A–C). The density curves of the ventral projections have a characteristic bell shape, indicating that the projection is topographically organized (Batardiere *et al.*, 1998; Barone *et al.*, 2000), but not of great magnitude. We found at most between 20 and 30 labelled neurons in individual sections, the higher density being observed following an injection in the hand/arm representation. In the two cases, in addition to labelled neurons projecting to the somatosensory cortex, the area contained labelled neurons following an injection of either V2 (foveal representation; 03–02) or MT (peripheral representation; 03–04), supporting the visual nature of this region. The projecting cells directed toward foveal V2 and areas 1/3b were mainly intermingled within the ventral region. Further, labelled neurons that belong to the ventral region projecting to peripheral MT are mainly segregated from the projection zone directed toward the face representation of areas 1/3b. This means that the projection zone in the ventral region targeting the somatosensory cortex is located in a foveal visual representation.

The second projection arising from the MVIT region was located immediately dorsal to the STS (Fig. 5D–F). We observed that this visual region projects quite strongly to the somatosensory cortex representing the arm/hand body part, and we counted close to 500 labelled cells in the entire projection zone. We did not observe such a

projection from the dorsal region toward the face representation (case 03–04). When we made simultaneous injections in V2 and areas 1/3b, we observed that the two projection zones were overlapping, especially in the more medial sections containing both types of retrogradely labelled neurons (Fig. 6). Figure 6 illustrates the areal and density distribution of the V2 and somatosensory projections in the dorsal MVIT. It can be seen that the densities of the projections are similar in the two cases (about 500 labelled cells in the full projection zones). Further, the density profiles demonstrate that the two populations largely overlap, but the visual to somatosensory cortex projection is more broadly distributed in the latero-medial dimension. This suggests that the projection toward the somatosensory cortex might cover a large visual field representation or is loosely linked to the visual retinotopic organization of the dorsal mid-ventral temporal region.

Second, following an injection of tracer in MT, we observed, as reported earlier in the owl monkey (Kaas & Morel, 1993; Berezovskii & Born, 2000), a weak projection in the area posterior to MT on the convexity and defined as middle temporal crescent (MTc) in the marmoset (Rosa & Elston, 1998). The same area contains also, and in a higher density, labelled cells following injection in V2. This cortical area MTc also contains neurons projecting to the somatosensory cortex areas 1/3b (case 03–04, Fig. 7) representing the face. As previously noted for the other visuo-somatosensory connections, this projection was topographically organized and did not represent only randomly scattered projecting cells (Fig. 7C). No labelled neurons were observed in MTc when the somatosensory injection was made in the arm representation of areas 1/3b.

Finally, the mid-ventral temporal complex and area MTc did not contain any labelling following an injection restricted to the motor cortex (case 02–18). In addition, in regions containing two populations of projecting cells (to areas 1/3b and V2 or MT) we did not find double-labelled cells, suggesting the absence of bifurcating neurons projecting simultaneously toward two different sensory areas.

The laminar distribution of projecting neurons gives important information as to the *direction* of a projection between interconnected areas (Rockland & Pandya, 1979). A regular sampling analysis allowed us to compute the laminar origin of the visuo-somatosensory projections. We found that the projection from the more ventral inferotemporal region toward the somatosensory cortex (arm and face representations) is a feedback projection as in the two cases the majority of the labelled neurons were in the infragranular layer (%infra = 85%). On the contrary, the projections from both the dorsal MVIT and MTc directed to the somatosensory cortex (arm or face representation, respectively) correspond to a FF type of connection, because most of the projecting cells were in the upper laminar compartment (%supra = 84% and 99%, respectively).

Visual projections to auditory cortex

Injections of retrograde tracers in the core of the auditory cortex show the existence of a projection from a visual area located on the gyrus anterior to the STS (Fig. 8). In the latero-medial dimension, the extent of the projection zone extends from the very beginning of the STS to the beginning of the LaS (see Fig. 8C). To avoid inclusion of labelled neurons that could belong to auditory areas of the belt, we have restricted our counting to the more lateral sections, which we supposed to be of visual modality and probably homologous to superior temporal polysensory (STP) area of the macaque (see Discussion). This region contains neurons retrogradely labelled regardless of the exact position of the injection site in the auditory cortex (whether it involves predominantly the cortex inside or outside the core). This

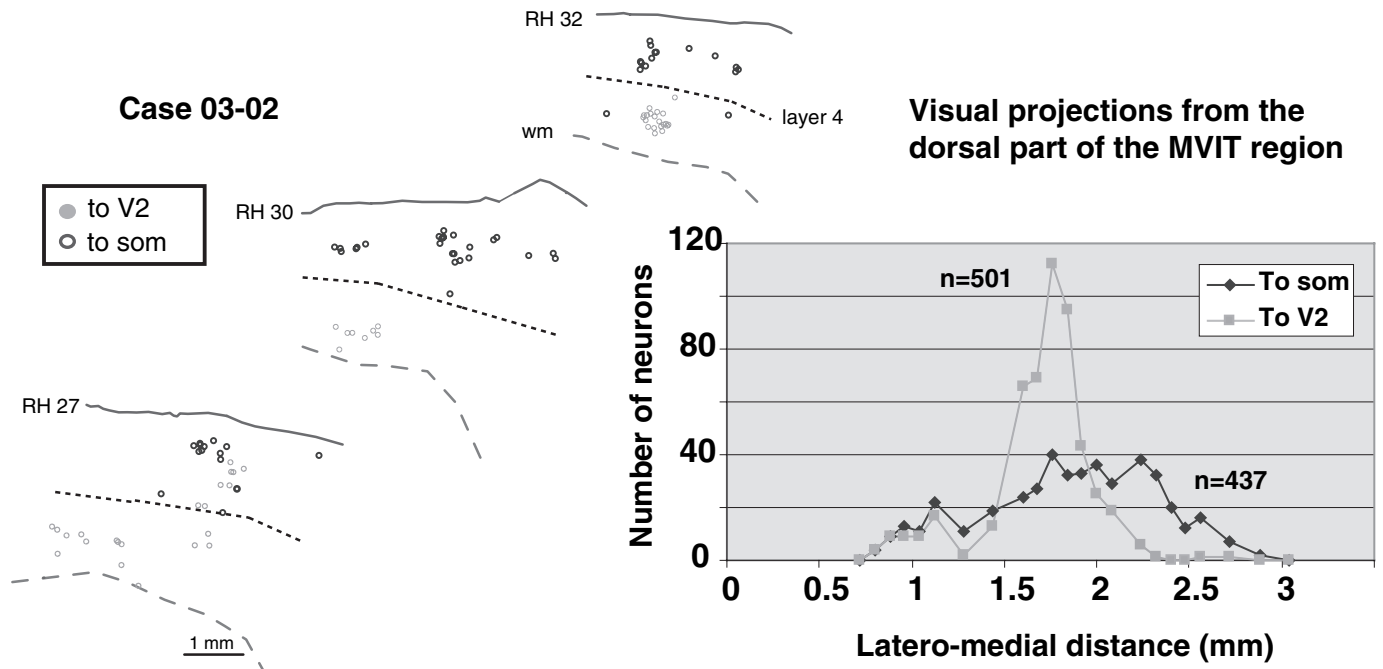


FIG. 6. Visual and somatosensory projections from area located in the dorsal part of the temporal cortex. Open dots represent labelled neurons following an injection in the somatosensory cortex and filled dots indicate V2 projecting neurons. The two populations are interleaved as seen on three successive sections. The right panel shows the density profiles of the two projections, which largely overlap in the latero-medial direction. The total number of labelled neurons is indicated. Conventions as in Fig. 5.

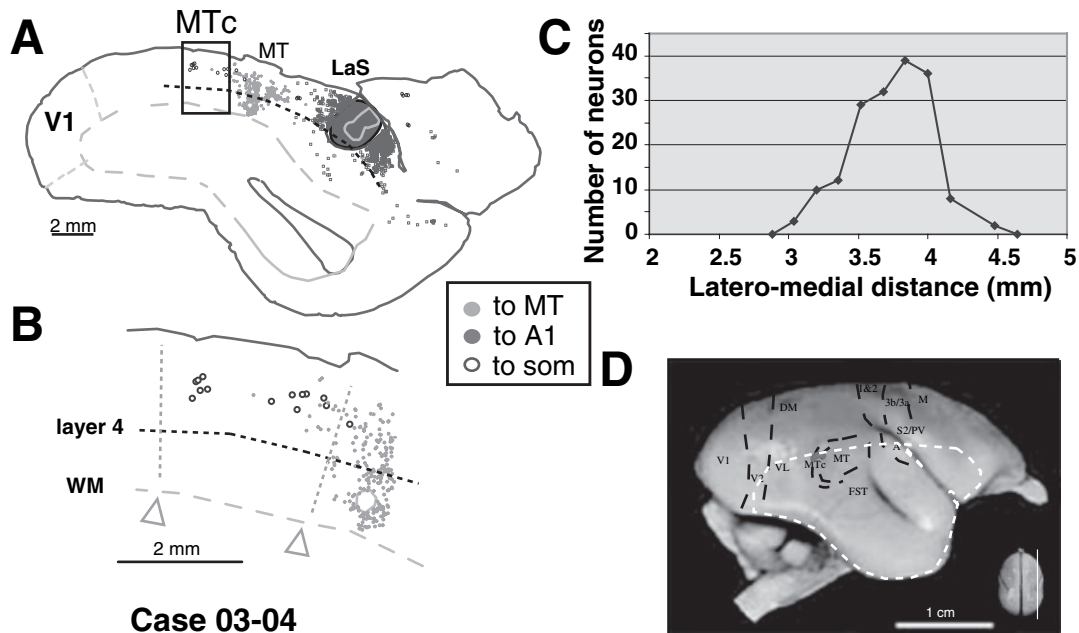


FIG. 7. (A) Following a Dyamido-Yellow (DY) injection in areas 1 and 3b, we found a projection arising from area of the middle temporal crescent (MTc; indicated by the black square) located dorsal and caudal to area MT. Nearly all (99%) of labelled neurons are in the supragranular layers corresponding to a FF projection. The black drawing corresponds to a FR injection in the auditory core, and the high density of grey dots corresponds to the intrinsic labelling following an injection of fluoroemerald (FE) in MT. Note that the somatosensory region anterior to the lateral sulcus (LaS) contains neurons projecting (black dots) to the auditory core. (B) High-power view of the distribution of projecting neurons in MTc. (C) Density profile of the MTc projection toward the somatosensory cortex. (D) Localization of MTc represented on a schematic view of the brain. Conventions as in Fig. 5.

projection is quite significant as we found from 400 to nearly 1000 retrogradely labelled neurons on three–five successive sections. In the case involving predominantly the dorsal auditory belt (02–14), we

found a higher density of labelled cells compared with that obtained following a core injection. The visual projection from the STS region to the auditory cortex is a FB projection, in all cases the majority of

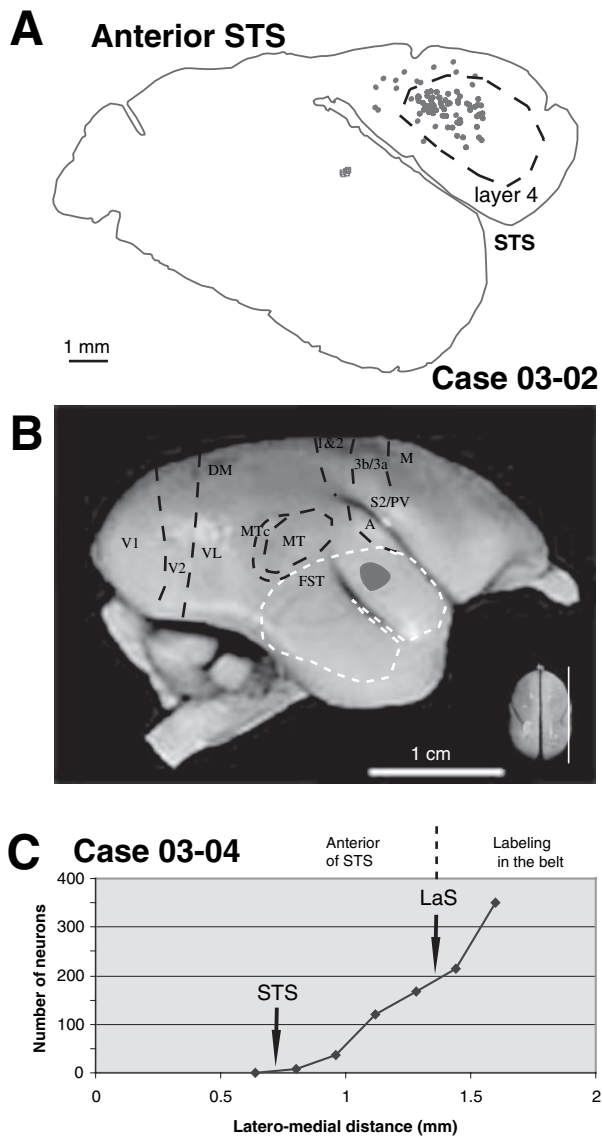


FIG. 8. (A) Distribution of labelled neurons in visual area anterior to the superior temporal sulcus (STS) following an injection of fluoroemerald (FE) in the core of the auditory cortex. Seventy-eight percent of labelled neurons are located in the infragranular layers corresponding to a FB projection. (B) Location of the illustrated section (dashed line) on a schematic view of the marmoset brain areas. The grey region corresponds to the region containing the labelled neurons. (C) Density profile of the projection toward the auditory cortex. In this graph two arrows indicate the apparition of the lateral sulcus (LaS) and STS on successive parasagittal sections. The labelling is observed at the most lateral section at the first appearance of the STS. We considered that the labelling at the level of the LaS belongs to auditory areas and was not considered in the counting. Conventions as in Fig. 5.

projecting cells are originating from the infragranular layers (mean percentage *infra* = 63%).

Somatosensory projections to auditory cortex

Following an injection of tracer in the core of the auditory cortex, we observed that most of the labelling was located in the posterior bank of the LaS and on the lateral convexity adjacent to the LaS. This corresponds to the known pattern of connectivity among auditory areas (Aitkin *et al.*, 1988; Hackett *et al.*, 1998a).

Furthermore, projection neurons were also present in the anterior bank of the LaS, especially following the more lateral injection in the core (03–04, see Figs 9A and 7A). While the functional modality of this cortical region has not been defined in the marmoset, we suggest that it might belong to somatosensory-related areas. In the New World owl and Titi monkeys (Cusick *et al.*, 1989; Coq *et al.*, 2004), the lower bank of the LaS, where we found labelled neurons, corresponds to the ventral somatosensory area (VS), which is bordered anteriorly by area S2. This is supported by the presence of labelled neurons projecting to the somatosensory areas 1/3b (Fig. 9A).

In addition, we found a second heteromodal connection following an injection into auditory cortex. We observed retrogradely labelled neurons in a region dorsal and anterior to the tip of the LaS (Fig. 9B) and probably corresponding to somatosensory area S2 (Krubitzer & Kaas, 1990b). Nissl staining clearly demonstrates that this area is posterior to the motor cortex. The labelling is clearly segregated from the isolated patch of auditory projection neurons in the anterior bank of the LaS. Furthermore, in the same case, area S2 contains cells labelled by an injection into areas 1/3b, but these auditory- and somatosensory-projecting patches are spatially segregated. The strongest density of the S2 projection to the auditory core was seen in the case (03–04) in which the auditory injection is more ventrally located. In this case, the density curve of the projection is clearly bell-shaped with a peak value of the number of labelled neurons greater than 30 (Fig. 9C). More posterior injections of dyes in the auditory cortex gave only scattered labelled neurons in S2. In all cases, all labelled neurons were in the infragranular layers (%*infra* = 100%), indicating a FB projection.

Multimodal areas

Multiple simultaneous injections in areas subserving different sensory modalities revealed marmoset cortical regions that can be defined as polymodal. The cortical region adjacent to the posterior tip of the LaS constitutes a real nexus of visual, auditory and somatosensory projections. For example, in case 03–04, in which we made simultaneous injections of dyes in MT, areas 1/3b and the auditory core, we found in this region a large population of intermingled labelled neurons (Fig. 10). In this case, there was a similar density of neurons projecting to each injected area. However, in other cases of concomitant injections in auditory and somatosensory cortices (02–18 and 03–02), the somatosensory injection always produced a higher density of labelled cells. We did not observe double-labelled neurons in this region. Of interest is that the laminar distribution differs according to the target area: projection to areas 1/3b involves mainly the supragranular layers, while the MT and auditory projections are of a feedback type.

The other cortical area that provides inputs to the three modalities is located in the frontal lobe on the dorsal convexity (Fig. 11). In cases of injections in area MT, areas 1/3b and the auditory core we observed retrogradely labelled neurons in a common cortical region. In all cases, the projection zones extended on a distance of 2–3 mm in the latero-medial direction and end up at about 3–4 mm from the medial edge of the brain. Only a few labelled neurons were present following an injection in the auditory core (Fig. 11C), but the frontal projection was much denser when the injection site involved predominantly the auditory belt (case 02–14, Fig. 11D and E). The frontal projection targeting areas MT and areas 1/3b (Fig. 11F–I) were of similar densities, and the projection zones involved in these connections showed a spatial overlap (see Fig. 11F). Concerning the laminar distribution of the individual projections, we found clear differences

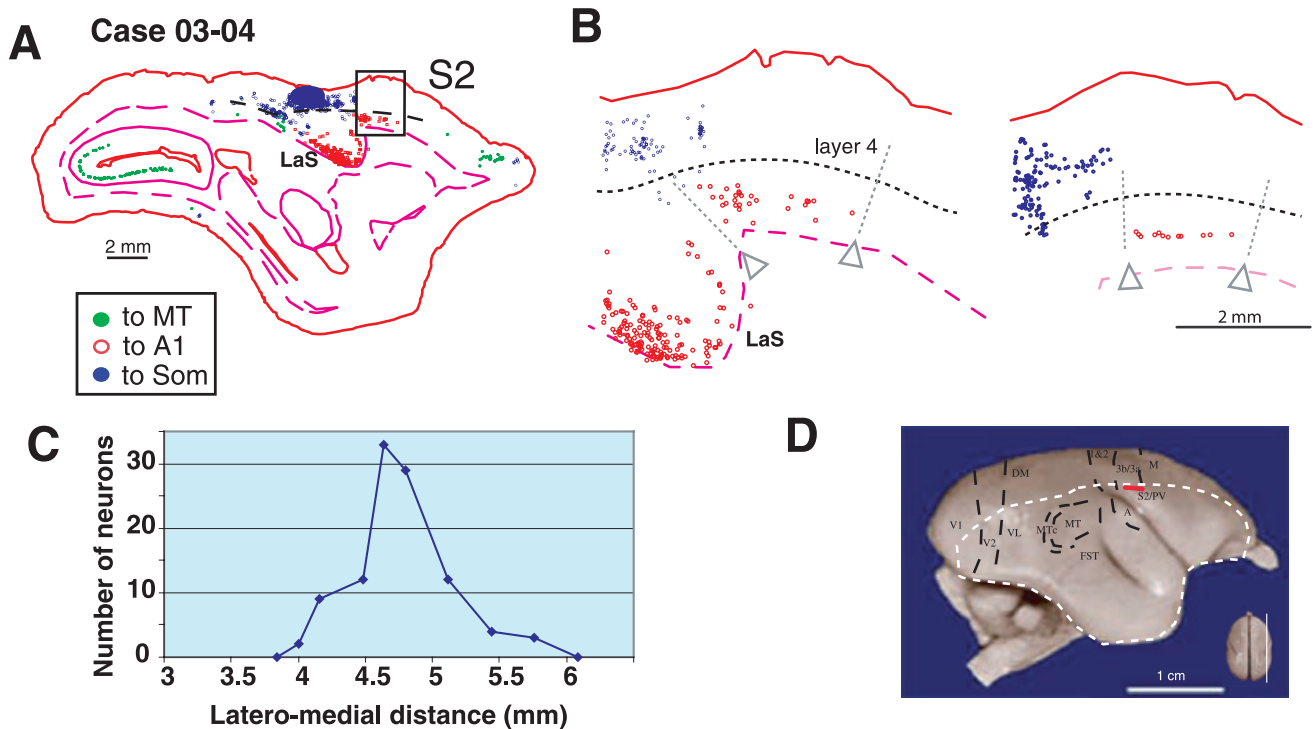


FIG. 9. (A) Retrogradely labelled neurons in the infragranular layers of the somatosensory area S2 (indicated by a square) following a fluororuby (FR) injection in auditory cortex. Green and blue dots represent labelled neurons following dye injections, respectively, in MT and areas 1/3b (filled blue region). Note the presence of labelled neurons in layer 4B of V1 along the calcarine sulcus. (B) High-power view of two parasagittal sections at the level of S2 showing retrogradely labelled neurons projecting to the auditory core. The S2 projection (located in between the grey arrowheads) is segregated from another somato-auditory projection originating from the anterior bank of the LaS that might correspond to area VS. (C) Density profile of the S2 projection toward the auditory cortex. (D) Localization of S2 represented on a schematic view on the brain. Conventions as in Fig. 5.

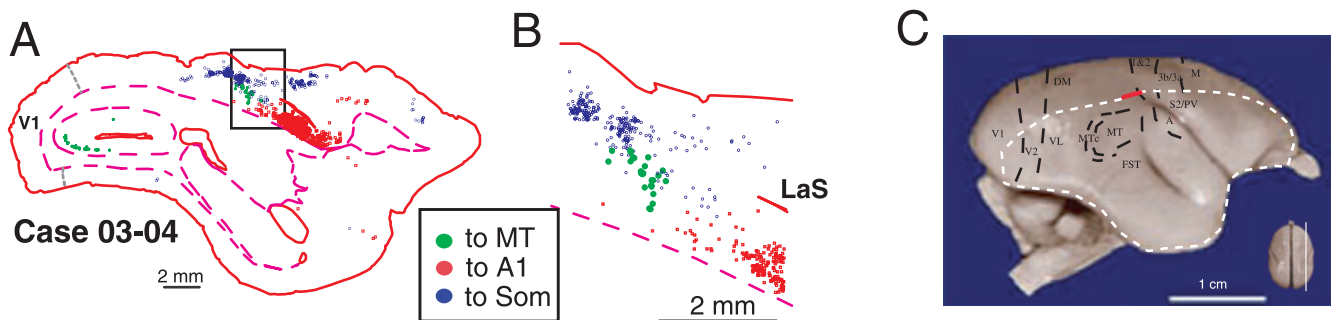


FIG. 10. On the posterior tip of the lateral sulcus (LaS), a temporal region (square region) projects simultaneously to the auditory (core), somatosensory (areas 1/3b) and visual cortices (MT), and could be defined as a multisensory node. (B) High-power view of a parasagittal section showing retrogradely labelled neurons projecting to MT (green), A1 (red) and S1 (blue). (C) A schematic view of the brain showing the location of the region that projects simultaneously to the three areas representing different sensory modalities. Conventions as in Fig. 5.

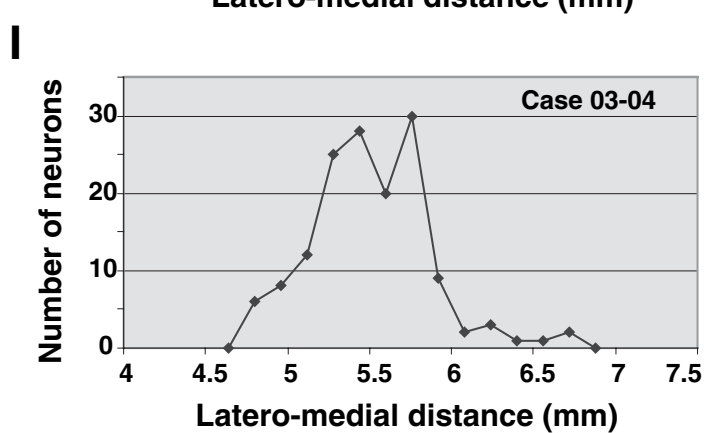
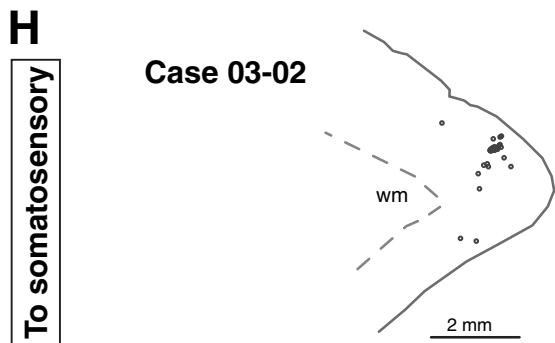
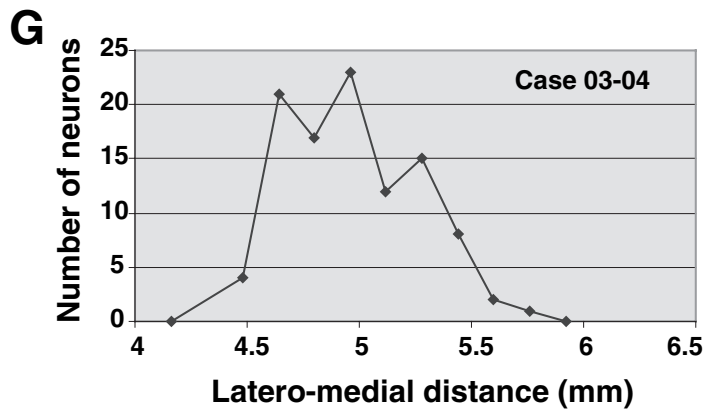
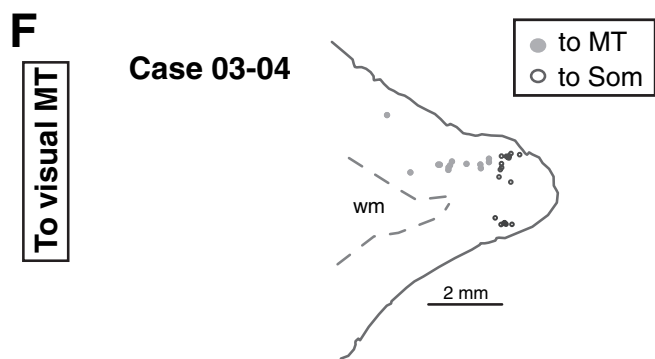
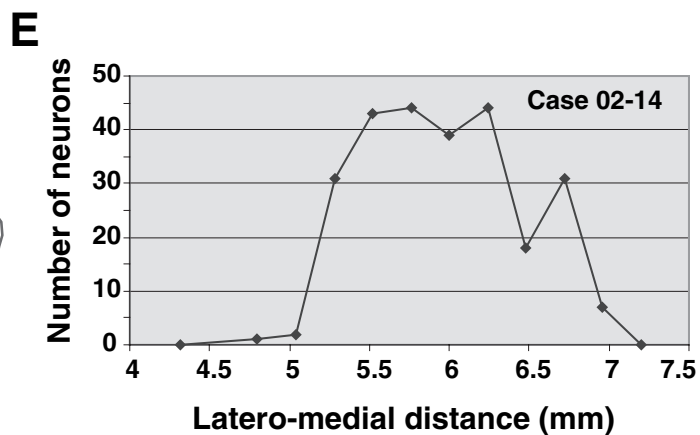
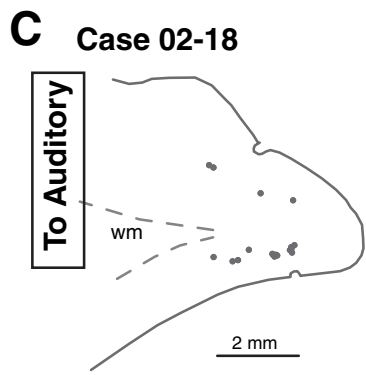
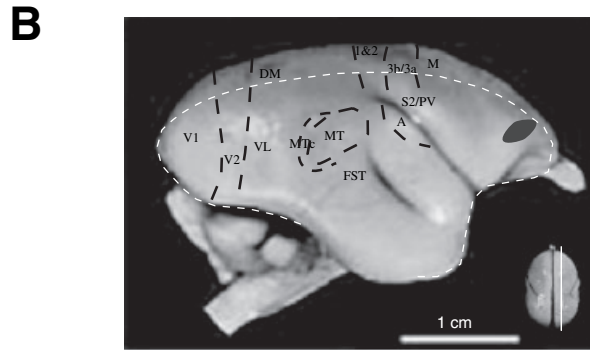
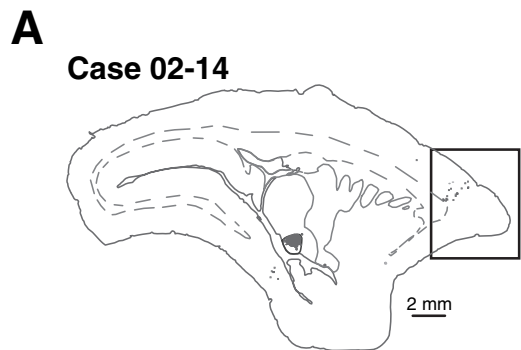
indicating opposite directions. In all cases the auditory projections originate from the lower layers (mean: 78% infragranular) characteristic of a FB projection, while the visual (to MT) and somatosensory (to areas 1/3b) projection neurons were in the supragranular layers (58 and 70% supragranular, respectively) defining FF connections.

Discussion

The aim of the present study was to search for connections that link cortical regions involved in processing information of different modalities. This was motivated by recent evidence in man of crossmodal interactions in sensory areas thought to be unimodal (see below; Schroeder & Foxe, 2004).

Injection sites

With our strategy of placing retrograde tracers in the auditory and somatosensory cortices, it was important to be sure that our dye injections were restricted to a single area or at least in areas dedicated to the processing of a single modality. This was only partially successfully done in cases of injections in the somatosensory cortex. Using anatomical criteria, we believe that our injection sites targeted principally area 3b, but also involved the posterior area 1. We also took care to verify that our injection sites did not involve more posterior areas such as area 5 or area 7b, because in the New World monkey these two parietal areas are connected with non-somatosensory areas and respond more-or-less predominantly to visual stimulation (Padberg *et al.*, 2005). While electrophysiological criteria



would provide the best evidence for the location of the injection site, we have indirect cues in favour of the injection sites not being localized to areas 5 or 7b. First, the thalamic labelling was restricted to the VP and VPL nuclei, suggesting that our injections were restricted to areas involved in somatosensory functions. We did not observe labelling in the lateral posterior pulvinar, which projects to more posterior parietal areas (Baleydier & Mauguier, 1977; Acuna *et al.*, 1990), a multimodal region involved also in visual processing (Colby & Duhamel, 1991). Second, the cortical regions containing retrogradely labelled cells were observed in somatosensory-related areas such as S2, the primary (M1) and supplementary (SMA) motor areas, and few were located in the posterior parietal cortex (Krubitzer & Kaas, 1990b; Huffman & Krubitzer, 2001a). For example, area 7b received a strong projection from the auditory-related cortex (Padberg *et al.*, 2005), a connection we did not observe in our two cases. Lastly, we observed callosal projections originating only from a restricted region probably corresponding to the homotopic areas 1, 3b/3a (see Fig. 4B). In contrast, in the Titi monkey, callosal projections directed to areas 5 and 7b are more widespread across the cortex and involve, among others, the posterior parietal cortex as well as the cingulate cortex (Caminiti & Sbriccoli, 1985; Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Padberg *et al.*, 2005). No such connections were observed in our two cases, suggesting that our injections did not involve areas 5 and 7b.

The location of the injections in the auditory cortex was assessed using multiple criteria (cortical and thalamic connectivity, cytoarchitecture). We used CO labelling to allocate areal borders because in the macaque (Morel *et al.*, 1993), A1 is characterized by a strong CO activity in layer 4. In only one case out of four did the injection site involve predominantly a cortical region outside the core of the auditory cortex. This case was excluded from the analysis of heteromodal connections as it presented a strong connectivity with parietal and inferotemporal visual cortex suggesting an involvement of non-auditory areas in the injection site (probably MST).

There are several reasons why previous studies may have failed to find such crossmodal connectivity (Kaas & Collins, 2004). One could be differences in the location of the injection sites, as we have observed that heteromodal connections can depend on the location within a corticotopic representation (see below). However, we believe a major reason is that in previous studies, attention was not focused on the issue of crossmodal interactions. We have discovered in published figures several examples of heteromodal connections that were not discussed in the main results. The aim of this study was to describe and quantify precisely these crossmodal connections.

Non-somatosensory inputs to areas 1 and 3b

Following injections of dyes in the somatosensory cortex (areas 1 and 3b), we found heteromodal inputs originating from areas known as visual. We report three distinct visual regions that project directly to areas 1/3b. First we observed labelled neurons in two subregions of the inferotemporal cortex located ventrally to area MT. These areas are probably visual based on the presence of retrogradely labelled neurons following paired injections in visual areas V2 or MT. We suggest that these two regions correspond to areas FSTv and FSTd (ventral and dorsal FST) described in the New World owl monkey

(Kaas & Morel, 1993; Berezovskii & Born, 2000). In agreement with these studies we observed that the two subdivisions send projections to V2 and MT but with a differential density, the one to V2 being weaker. In the marmoset, only the dorsal region (FSTd) has been clearly identified based on electrophysiological grounds (Rosa & Elston, 1998). In the absence of such criteria, we cannot rule out the possibility that the dorsal region projecting to areas 1 and 3b might correspond to the middle temporal crescent (MTc), which in the marmoset surrounds MT along its ventral border (Rosa & Elston, 1998).

None of these visual projections has been described previously to target area 3b in the marmoset or macaque monkey (Krubitzer & Kaas, 1990b; Darian-Smith *et al.*, 1993). However, a recent study mentions the presence of retrogradely labelled cells in the STS following an injection of tracers in area 1 of the Titi monkey (Padberg *et al.*, 2005). As our injection sites spread over area 1 it is possible that these visual projections are specific to area 1 but not 3b. In addition these visual projections target specific body representation in the somatosensory cortex. The face area receives inputs only from the ventral region, while the hand/arm representation receives inputs from the two visual regions. Further, the laminar patterns of projections from the ventral or dorsal regions to areas 1/3b are different: the ventral projection is of the FF pattern, whereas the one originating from the dorsal region is FB. On one hand, these results can give further support to the idea that FST region can be divided into two separate areas, namely FSTd and FSTv based on connectivity (Kaas & Morel, 1993; Stepniewska & Kaas, 1996; Berezovskii & Born, 2000) and modelling data (Hilgetag *et al.*, 1996). On the other hand, the different pattern of visual projections to the somatosensory cortex could be the consequence of the duality of our injection sites, which concern both areas 1 and 3b.

Area FST is defined as a visual area based on its connectivity pattern (Ungerleider & Desimone, 1986; Boussaoud *et al.*, 1990) and electrophysiology (Rosa & Elston, 1998). FST neurons in macaque respond to complex moving stimuli and have large receptive fields (Desimone & Ungerleider, 1986; Vanduffel *et al.*, 2001). To our knowledge neither anatomical nor electrophysiological studies have implicated the FST region in processing information other than visual. However, FST is interconnected with the posterior parietal cortex (Boussaoud *et al.*, 1990; Kaas & Morel, 1993; Lewis & Van Essen, 2000a), which contains multimodal neurons (Duhamel *et al.*, 1998; Bremmer *et al.*, 2002), a potential source of somatosensory inputs to this visual area. How these putative somatosensory inputs to FST are related to the projection from FST to areas 1/3b remains to be established. However, these visuo-somatosensory projections presently described could be the source of visual responses recently observed in the somatosensory area 1 of the Titi (Padberg *et al.*, 2005).

We found that visual area MTc projects to the face representation within somatosensory area 1/3b. We assigned this region to area MTc based on our observations of a dense projection from this area to V2 (case 03–02) and a weak one to MT (case 03–04) in agreement with previous results in the owl monkey (Kaas & Morel, 1993). While the homology of areas between the New and Old World monkeys is difficult to establish, MTc of the marmoset might include the area V4t described in the macaque (Desimone & Ungerleider, 1986; Kaas, 1997). The anatomical links of area MTc/V4t are poorly known,

FIG. 11. (A) Parasagittal section showing the frontal region (black square) that projects to the auditory core, to area MT and to the somatosensory cortex and represented on a schematic view of the brain (B). (C–E) Frontal projection to the auditory core shown in two cases (C and D) and the corresponding density curve (E). (F) Location of frontal labelled neurons following a fluoroemerald (FE) injection in MT (filled dots) and the corresponding density curve (G). Note the presence in the same region of neurons projecting to the somatosensory cortex (open dots). (H) Parasagittal sections showing the location of neurons projecting to areas 1/3b (open dots). Note the correspondence in the location of the projection zone compared with the other case illustrated in (F). (I) Distribution of the number of projecting neurons along the latero-medial axis. Conventions as in Fig. 5.

beside its connections with the adjacent areas MT, FST, MST and V4 (Boussaoud *et al.*, 1990; Kaas & Morel, 1993; Barone *et al.*, 2000), suggesting that MTc is mainly involved in visual processing. None of these areas has been related to somatosensory processing, although some neurons in V4 have been reported to show tactile-related activity in the behaving monkey (Haenny *et al.*, 1988).

The visual inputs to areas 1/3b might be surprising, but close examination of the literature of the connectivity pattern of somatosensory cortex of the marmoset reveals the existence of projections from areas devoted to other modalities (Krubitzer & Kaas, 1990b; Huffman & Krubitzer, 2001a) and supports our present findings. For example, an injection of retrograde tracer in 3a produces labelling in a region just rostral to the FST complex (Krubitzer & Kaas, 1990b; Huffman & Krubitzer, 2001a), probably the visual area STP. Furthermore, area 3b also receives a weak projection from an area adjacent to the auditory field (Krubitzer & Kaas, 1990b). Though the nature of these projections was not discussed in the original papers, the cortical location of the areas projecting to 3a/3b make it likely that the somatosensory cortex is influenced by information from other sensory modalities.

Somatosensory and visual inputs to the auditory cortex

The auditory cortex in the marmoset is partly localized on the ventral surface of the LaS (Aitkin *et al.*, 1986; Kajikawa *et al.*, 2005), where we made our dye injections. Our data reveal two sources of somatosensory projections to the core of the auditory cortex, from the anterior bank of the LaS and from area S2. Previous studies of the connectivity of the New World (Aitkin *et al.*, 1988; Morel & Kaas, 1992) or Old World monkey auditory cortex (Morel *et al.*, 1993; Hackett *et al.*, 1998a) did not report such heteromodal connections. However, a S2 to A1 projection was illustrated in a study of the tamarin auditory cortex (Luethke *et al.*, 1989), a connection that might be reciprocal as it has been observed in the New World Titi monkey (Coq *et al.*, 2004). These observations combined with our own results are in agreement with electrophysiological recording in the macaque, showing somatosensory responses in the posterior auditory areas (Schroeder *et al.*, 2001, 2003). The short latencies of these responses suggest that they might be supported by direct inputs from S2. Furthermore, a ventral somatosensory region including S2, parietal ventral (PV) and area VS (Qi *et al.*, 2002) contains neurons that respond to auditory stimuli (Coq *et al.*, 2004), suggesting that these areas along with the posterior auditory fields belong to a larger cortical region involved in auditory and somatosensory integration.

In addition to somatosensory inputs, we observed that a visual area located anterior to the STS sends a projection to the auditory cortex. Based on its cortical location in the anterior bank of the STS, we suggest that this area could be the homologue of visual area STP described in the macaque (Cusick, 1997). In the macaque, STP is classified as a visual area (Felleman & Van Essen, 1991), but this cortical region is clearly multimodal as more than 50% of the visual neurons also respond to auditory or somatosensory stimuli (Desimone & Gross, 1979; Bruce *et al.*, 1981; Hikosaka *et al.*, 1988). However, anatomical studies in the macaque did not report such a projection from STP to the auditory core (Hackett *et al.*, 1998a), while in the owl monkey, the auditory cortex (core and belt) receives inputs from the supposedly visual superior temporal area (Morel & Kaas, 1992). Because in the marmoset the distance between the STS and the auditory areas around the LaS is reduced, only electrophysiological investigations can confirm our suggestion of a visual projection to the auditory core. Nevertheless, these visual projections might be the

source of the visual responses observed in the auditory belt and core of the monkey (Schroeder & Foxe, 2002; Brosch & Scheich, 2005; Brosch *et al.*, 2005).

Polysensory areas in the marmoset

We observed a restricted region in the frontal lobe that projects simultaneously to the primary auditory and somatosensory cortices as well as to visual area MT. In the marmoset, two distinct frontal regions have been shown to project backward to sensory areas, the frontal eye field (FEF) and the frontal ventral area (FV). We were not able to distinguish these two regions, but the frontal projections to the auditory cortex apparently originated from two subregions. Nevertheless, our results suggest that the polymodal frontal region we labelled might correspond to area FV, because FV projects more strongly to area MT (Krubitzer & Kaas, 1990b) and to the auditory cortex (Morel & Kaas, 1992). While FV has been shown to be connected to the somatosensory areas PV and S2 (Krubitzer & Kaas, 1990b; Disbrow *et al.*, 2003), a direct projection to areas 1/3b has not been reported, probably because a frontal projection exists only for a particular body representation of the somatosensory cortex (see Huffman & Krubitzer, 2001a).

Lastly, our results suggest that the cortical region adjacent to the posterior tip of the LaS could be multisensory (Morel *et al.*, 1993), because it projects to the visual area MT and the auditory and somatosensory cortices. The definition of this region is still unknown. First, its cortical location suggests that it might correspond to the temporal opercular caudal cortex (Toc) described in the Macaque monkey (Lewis & Van Essen, 2000b), a region connected with the multisensory areas of the parietal cortex (Lewis & Van Essen, 2000a). Alternatively, this region might correspond to area MST, which in the New World monkey is located between MT and the LaS (Rosa & Elston, 1998; Berezovskii & Born, 2000). However, MST neurons are reported to be responsive only to visual stimuli (Desimone & Gross, 1979; Hikosaka *et al.*, 1988). Consequently, we cannot rule out the possibility that the region containing the three types of projections constitutes in fact the complex junction of three different areas of different modalities. However, as shown in Fig. 10, we observed a nice radial registration of the different labelled cells, suggesting that these neurons belong to a single area.

Direction of information flow across modalities

Connections that link cortical areas have been separated into two types, FF (or ascending) and FB (descending) according to the laminar pattern of cells of origin and axons terminals (Rockland & Pandya, 1979). FF projections originate predominantly from infragranular layers and target layer 4, while FB projections arise from infragranular layers and terminate outside layer 4. While the role of these two types of connections is only partially understood (Salin & Bullier, 1995; Bullier, 2003), the nature of the connections has been used to establish a hierarchical relationship between cortical areas (Maunsell & van Essen, 1983; Felleman & Van Essen, 1991) and thus to determine the direction of transfer of sensory information. By using a quantitative analysis of the laminar pattern of the projections (Barone *et al.*, 2000), we have shown that heteromodal connections can be of FB or FF types. We can rule out that the observed FF or FB patterns are dependent on the depth of injection in the target area. First, this parameter has no influence on the laminar pattern of retrograde labelling (Barone *et al.*, 1995; Batardiere *et al.*, 1998). Second, all our injections involve the full

thickness of the cortex; and third a single dye injection yields both FB and FF patterns of heteromodal connections (from the inferotemporal cortex to areas 1/3b, case 03–02).

From our data, no obvious general rules can predict the nature of the links between areas devoted to different modalities. For example, the projection from a visual to a somatosensory area can be FF or FB, and the auditory cortex receives only a FB type of heteromodal projection (from the visual area of the STS and somatosensory area S2). Similarly, electrophysiological recordings of multimodal responses have reported both types of influences (Fuxe & Schroeder, 2005). Based on the laminar location of earliest activity, visual responses in the auditory cortex are located in supra- and infragranular layers, indicating a FB interaction (Schroeder & Fuxe, 2002). On the other hand, initial somatosensory responses in the same auditory region are observed in layer 4, suggesting a FF influence (Schroeder *et al.*, 2001; Fu *et al.*, 2003).

In addition to the importance of these results concerning the hierarchical organization of information processing (see below), they raise the question of the applicability of the definition of FB and FF projections based on anatomical criteria when it involves connections that link areas of different modalities. The direct projection from the auditory cortex toward the visual area V1 is classified as FB because both the laminar location of projecting cells (Falchier *et al.*, 2002) and of terminals (Rockland & Ojima, 2003) correspond to the criteria of a FB definition. This could indicate that the previous anatomical definition of FB and FF connection applies to heteromodal connections. However, our anatomical results are not in complete agreement with recent recordings in the auditory cortex, which suggest that somatosensory responses here result from a FF (Schroeder *et al.*, 2001; Fu *et al.*, 2003) or FB (Fu *et al.*, 2003) projection according to the type of stimulation. Our anatomical data indicate a FB source. Why such a discrepancy? First it could be because the source of the somatosensory responses recorded in the auditory cortex is not S2. An alternative pathway for multisensory integration at the cortical level could be through non-specific thalamic inputs (Cappe *et al.*, 2005) that can convey information from different modalities (see for review Schroeder & Fuxe, 2005). Second, it is possible that the anatomical rules of FB/FF projections do not apply to heteromodal projections. One could imagine that the projection from S2 to the auditory cortex originates in infragranular layers (present study) and targets layer 4 (from electrophysiological data), i.e. an anatomical pattern combining FB and FF features.

Consequently, it could be that the functional distinction of cortical connections based solely on an anatomical definition does not apply when interactions between sensory modalities are involved and thus cannot be used to establish a functional hierarchy between areas of different systems. In support of this, recent analyses of cortico-cortical connections suggest that the anatomical pattern of projections depends on the intrinsic architecture of the interconnected areas in terms of laminar differentiation (Barbas & Rempel-Clower, 1997; Rempel-Clower & Barbas, 2000). How this rule of a structural dependency concerning the laminar organization of projections affects heteromodal connections remains to be determined.

In the frontal cortex we found that the projections to the posterior areas are of FB or FF direction, according to the modality of the target area. The projections toward a visual (MT) or somatosensory (1 and 3b) area are classified as FF, while the ones directed toward the auditory core are FB. This is in agreement with the anatomical data of the connectivity of the FEF (Vezoli *et al.*, 2004), a pattern that might depend either on the structural organization of the interconnected areas (Barbas, 1986) or on their hierarchical relationships (Felleman & Van Essen, 1991; Barone *et al.*, 2000).

Sensory representation and heteromodal connections

In the somatosensory system there is evidence for a different connectivity pattern according to the body representation, especially in terms of density of connections between areas (Krubitzer & Kaas, 1990b; Huffman & Krubitzer, 2001a). Similarly, in the visual system the density and laminar pattern of the links between visual areas also differ when they involve the central or peripheral visual field representation (Shipp & Zeki, 1989; Kaas & Morel, 1993; Schall *et al.*, 1995; Galletti *et al.*, 2001; Falchier *et al.*, 2002). Our present connectivity data show that the heteromodal connections might also be specific to the sensory representation. We found that the projections from the 'FST' complex are selective for the body part representation in areas 1/3b. As both injection sites involved two areas (area 1 and 3b) we cannot determine whether this reflects preferential connections to one or the other area. Similarly, auditory and multimodal projections to area V1 are restricted to the peripheral representation of the visual field (Falchier *et al.*, 2002). These results suggest that a primary sensory area, such as V1 or 3a/3b, is heterogeneous in terms of its areal connectivity, suggesting a regional functional specialization. The functional signification is unknown, but additional experiments would be interesting to check if the connectivity pattern is linked to the fact that the subdivisions of the FST complex belong to different functional visual streams. A specific link between the visual complex FST and the face representation in the somatosensory cortex could be involved in defensive or avoidance reflex as suggested by neuron properties in polysensory areas (Cooke & Graziano, 2003, 2004).

Multisensory integration at early stages

We have found several examples of direct connections between cortical areas involved in processing information of different modalities. More important, these heteromodal links concern auditory (core) and somatosensory areas (areas 1 and 3b), which are considered to belong to the first hierarchical levels in their respective modalities (Garraghty *et al.*, 1990; Hackett *et al.*, 1998b). These observations, in addition to previous findings of a direct link between primary visual and auditory cortices (Falchier *et al.*, 2002; Rockland & Ojima, 2003), suggest that multisensory interactions occur at early stages of information processing. In man and monkey, there is growing electrophysiological evidence of multimodal interactions in areas known as unimodal (reviewed in Schroeder & Fuxe, 2004). Visuo-auditory (Giard & Peronnet, 1999; Molholm *et al.*, 2002) or somato-auditory interactions (Fuxe *et al.*, 2000; Murray *et al.*, 2005) occur in unimodal areas at very short latencies. Such a fast timing of multisensory interactions rules out an origin in the polymodal areas mediated through back projections, and instead favours direct heteromodal connections such as those we describe. The role of heteromodal connections is still poorly understood, but they are presumably directly involved in mechanisms of perceptual facilitation induced by bimodal stimulation (Giard & Peronnet, 1999; McDonald *et al.*, 2000; Lovelace *et al.*, 2003). However, the cortical network of multisensory integration and the timing of crossmodal interactions probably depend on the nature of the task involved (Fort *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2005).

Furthermore, the existence of heteromodal connections at early stages of sensory processing has important consequences for understanding functional reorganization following sensory deprivation. It is now well established that in the phenomenon of sensory substitution, the area involved in one modality can be functionally reoriented to

process another sensory modality (Bavelier & Neville, 2002; Roder & Rosler, 2004; Sathian, 2005). In congenital blindness the posterior visual areas can be activated by auditory or somatosensory stimuli (Kujala *et al.*, 1995; Sadato *et al.*, 1996; Weeks *et al.*, 2000; Roder *et al.*, 2002; Burton, 2003; Burton *et al.*, 2004) and, conversely, in deaf subjects the auditory areas can be driven by visual inputs (Finney *et al.*, 2001, 2003). While the pathways involved in this crossmodal plasticity are not fully understood (Pons, 1996; Theoret *et al.*, 2004), such mechanisms might be mediated through the direct heteromodal connections we have described.

Acknowledgements

We thank F. Lefevre and S. Aragones for animal care, L. Renaud for technical assistance in histology, C. Marlot and R. Born for correcting and comments on the text, and C. Fonta for her help in surgery and comments on the manuscript. We are specifically grateful to J. Bullier for his continuous support. Grant support: Fondation pour la Recherche Médicale and the CNRS ATIP program (P.B.).

Abbreviations

A1, primary auditory cortex; CO, cytochrome oxidase; FB, feedback; FEF, frontal eye field; FF, feedforward; FST, fundus of the superior temporal area; FSTd, dorsal FST; FSTv, ventral FST; FV, frontal ventral area; LaS, lateral sulcus; MST, medial superior temporal area; MT, middle temporal; MTC, middle temporal crescent; MVIT, mid-ventral inferotemporal regions; NAP, neuronal alkaline phosphatase; PV, parietal ventral somatosensory area; SMA, supplementary motor area; STP, superior temporal polysensory area; STS, superior temporal sulcus; VPL, ventral posterior lateral (nucleus); VS, ventral somatosensory area.

References

Acuna, C., Cudeiro, J., Gonzalez, F., Alonso, J.M. & Perez, R. (1990) Lateral-posterior and pulvinar reaching cells – comparison with parietal area 5a: a study in behaving *Macaca nemestrina* monkeys. *Exp. Brain Res.*, **82**, 158–166.

Aitkin, L.M., Kudo, M. & Irvine, D.R. (1988) Connections of the primary auditory cortex in the common marmoset, *Callithrix jacchus jacchus*. *J. Comp. Neurol.*, **269**, 235–248.

Aitkin, L.M., Merzenich, M.M., Irvine, D.R., Clarey, J.C. & Nelson, J.E. (1986) Frequency representation in auditory cortex of the common marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*). *J. Comp. Neurol.*, **252**, 175–185.

Baleydier, C. & Mauguiere, F. (1977) Pulvinar-latero posterior afferents to cortical area 7 in monkeys demonstrated by horseradish peroxidase tracing technique. *Exp. Brain Res.*, **27**, 501–507.

Barbas, H. (1986) Pattern in the laminar origin of corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.*, **252**, 415–422.

Barbas, H. & Rempel-Clower, N. (1997) Cortical structure predicts the pattern of corticocortical connections. *Cereb. Cortex*, **7**, 635–646.

Barone, P., Batardiere, A., Knoblauch, K. & Kennedy, H. (2000) Laminar distribution of neurons in extrastriate areas projecting to V1 and V4 correlates with the hierarchical rank and indicates the operation of a distance rule. *J. Neurosci.*, **20**, 3263–3281.

Barone, P., Dehay, C., Berland, M., Bullier, J. & Kennedy, H. (1995) Developmental remodeling of primate visual cortical pathways. *Cereb. Cortex*, **5**, 22–38.

Batardiere, A., Barone, P., Dehay, C. & Kennedy, H. (1998) Area-specific laminar distribution of cortical feedback neurons projecting to cat area 17: quantitative analysis in the adult and during ontogeny. *J. Comp. Neurol.*, **396**, 493–510.

Bavelier, D. & Neville, H.J. (2002) Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 443–452.

Baylis, G.C., Rolls, E.T. & Leonard, C.M. (1987) Functional subdivisions of the temporal lobe neocortex. *J. Neurosci.*, **7**, 330–342.

Berezovskii, V.K. & Born, R.T. (2000) Specificity of projections from wide-field and local motion-processing regions within the middle temporal visual area of the owl monkey. *J. Neurosci.*, **20**, 1157–1169.

Boussaoud, D., Ungerleider, L.G. & Desimone, R. (1990) Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *J. Comp. Neurol.*, **296**, 462–495.

Bremmer, F., Klam, F., Duhamel, J.R., Ben Hamed, S. & Graf, W. (2002) Visual-vestibular interactive responses in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 1569–1586.

Bremmer, F., Schlack, A., Shah, N.J., Zafiris, O., Kubischik, M., Hoffmann, K., Zilles, K. & Fink, G.R. (2001) Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron*, **29**, 287–296.

Brosch, M. & Scheich, H. (2005) Non-acoustic influence on neural activity in auditory cortex. In Kèonig, H. (Ed.), *The Auditory Cortex: a Synthesis of Human and Animal Research*. Lawrence Erlbaum, Mahwah, NJ, USA, pp. 127–144.

Brosch, M., Selezneva, E. & Scheich, H. (2005) Nonauditory events of a behavioral procedure activate auditory cortex of highly trained monkeys. *J. Neurosci.*, **25**, 6797–6806.

Bruce, C., Desimone, R. & Gross, C.G. (1981) Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J. Neurophysiol.*, **46**, 369–384.

Bullier, J. (2003) Communications between cortical areas of the visual system. In Werner, J. & Chalupa, L. (Eds), *The Visual Neurosciences*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 522–540.

Burton, H. (2003) Visual cortex activity in early and late blind people. *J. Neurosci.*, **23**, 4005–4011.

Burton, H., Sinclair, R.J. & McLaren, D.G. (2004) Cortical activity to vibrotactile stimulation: an fMRI study in blind and sighted individuals. *Hum. Brain Mapp.*, **23**, 210–228.

Calvert, C.A., Brammer, M.J. & Iversen, S.D. (1998) Crossmodal identification. *Trends Cogn. Sci.*, **2**, 247–253.

Calvert, G.A., Campbell, R. & Brammer, M.J. (2000) Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr. Biol.*, **10**, 649–657.

Caminiti, R. & Sbriccoli, A. (1985) The callosal system of the superior parietal lobule in the monkey. *J. Comp. Neurol.*, **237**, 85–99.

Cappe, C., Barone, P. & Rouiller, E. (2005) Thalamocortical connectivity for multisensory and motor integration in the macaque monkey. *6th International Multisensory Research Forum*, Rovereto.

Carlson, M., Huerta, M.F., Cusick, C.G. & Kaas, J.H. (1986) Studies on the evolution of multiple somatosensory representations in primates: the organization of anterior parietal cortex in the New World Callitrichid, *Saguinus*. *J. Comp. Neurol.*, **246**, 409–426.

Cavada, C. & Goldman-Rakic, P.S. (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey. I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.*, **287**, 393–421.

Colby, C.L. & Duhamel, J.R. (1991) Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia*, **29**, 517–537.

Cooke, D.F. & Graziano, M.S. (2003) Defensive movements evoked by air puff in monkeys. *J. Neurophysiol.*, **90**, 3317–3329.

Cooke, D.F. & Graziano, M.S. (2004) Sensorimotor integration in the precentral gyrus: polysensory neurons and defensive movements. *J. Neurophysiol.*, **91**, 1648–1660.

Coq, J.O., Qi, H., Collins, C.E. & Kaas, J.H. (2004) Anatomical and functional organization of somatosensory areas of the lateral fissure of the New World titi monkey (*Callicebus moloch*). *J. Comp. Neurol.*, **476**, 363–387.

Cusick, C.G. (1997) The superior temporal polysensory region in monkeys. In Rockland, K.S., Kaas, J.H. & Peters, A. (Eds), *Cerebral Cortex*. Plenum Press, New York, pp. 435–468.

Cusick, C.G., Wall, J.T., Felleman, D.J. & Kaas, J.H. (1989) Somatotopic organization of the lateral sulcus of owl monkeys: area 3b, S-II, and a ventral somatosensory area. *J. Comp. Neurol.*, **282**, 169–190.

Darian-Smith, C., Darian-Smith, I., Burman, K. & Ratcliffe, N. (1993) Ipsilateral cortical projections to areas 3a, 3b, and 4 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, **335**, 200–213.

Desimone, R. & Gross, C.G. (1979) Visual areas in the temporal cortex of the macaque. *Brain Res.*, **178**, 363–380.

Desimone, R. & Ungerleider, L.G. (1986) Multiple visual areas in the caudal superior temporal sulcus of the macaque. *J. Comp. Neurol.*, **248**, 164–189.

Disbrow, E., Litinas, E., Recanzone, G.H., Padberg, J. & Krubitzer, L. (2003) Cortical connections of the second somatosensory area and the parietal ventral area in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **462**, 382–399.

- Downar, J., Crawley, A.P., Mikulis, D.J. & Davis, K.D. (2000) A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat. Neurosci.*, **3**, 277–283.
- Dufour, A. (1999) Importance of attentional mechanisms in audiovisual links. *Exp. Brain Res.*, **126**, 215–222.
- Duhamel, J.R., Colby, C.L. & Goldberg, M.E. (1998) Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. *J. Neurophysiol.*, **79**, 126–136.
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P. & Kennedy, H. (2002) Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J. Neurosci.*, **22**, 5749–5759.
- Falchier, A. & Kennedy, H. (2002) Connectivity of areas V1 and V2 in the monkey is profoundly influenced by eccentricity. *FENS Forum*, Paris, pp. A051.058.
- Felleman, D.J. & Van Essen, D.C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex*, **1**, 1–47.
- Finney, E.M., Clementz, B.A., Hickok, G. & Dobkins, K.R. (2003) Visual stimuli activate auditory cortex in deaf subjects: evidence from MEG. *Neuroreport*, **14**, 1425–1427.
- Finney, E.M., Fine, I. & Dobkins, K.R. (2001) Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. *Nat. Neurosci.*, **4**, 1171–1173.
- Fonta, C., Négyessy, L., Renaud, L. & Barone, P. (2004) Areal and subcellular localization of the ubiquitous alkaline phosphatase in the primate cerebral cortex: evidence for a role in neurotransmission. *Cereb. Cortex*, **14**, 595–609.
- Fonta, C., Négyessy, L., Renaud, L. & Barone, P. (2005) Postnatal development of alkaline phosphatase activity correlates with the maturation of neurotransmission in the cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, **486**, 179–196.
- Fort, A., Delpuech, C., Pernier, J. & Giard, M.H. (2002) Dynamics of cortico-subcortical cross-modal operations involved in audio-visual object detection in humans. *Cereb. Cortex*, **12**, 1031–1039.
- Foxe, J.J., Morocz, I.A., Murray, M.M., Higgins, B.A., Javitt, D.C. & Schroeder, C.E. (2000) Multisensory auditory–somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, **10**, 77–83.
- Foxe, J.J. & Schroeder, C.E. (2005) The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing. *Neuroreport*, **16**, 419–423.
- Frens, M.A. & Van Opstal, A.J. (1995) A quantitative study of auditory-evoked saccadic eye movements in two dimensions. *Exp. Brain Res.*, **107**, 103–117.
- Fu, K.M., Johnston, T.A., Shah, A.S., Arnold, L., Smiley, J., Hackett, T.A., Garraghty, P.E. & Schroeder, C.E. (2003) Auditory cortical neurons respond to somatosensory stimulation. *J. Neurosci.*, **23**, 7510–7515.
- Galletti, C., Gamberini, M., Kutz, D.F., Fattori, P., Luppino, G. & Matelli, M. (2001) The cortical connections of area V6: an occipito-parietal network processing visual information. *Eur. J. Neurosci.*, **13**, 1572–1588.
- Gallyas, F. (1979) Silver staining of myelin by means of physical development. *Neurol. Res.*, **1**, 203–209.
- Garraghty, P.E., Florence, S.L. & Kaas, J.H. (1990) Ablations of areas 3a and 3b of monkey somatosensory cortex abolish cutaneous responsiveness in area 1. *Brain Res.*, **528**, 165–169.
- Giard, M.H. & Peronnet, F. (1999) Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J. Cogn. Neurosci.*, **11**, 473–490.
- Goldring, J.E., Dorris, M.C., Corneil, B.D., Ballantyne, P.A. & Munoz, D.P. (1996) Combined eye-head gaze shifts to visual and auditory targets in humans. *Exp. Brain Res.*, **111**, 68–78.
- Graziano, M.S. (2001) A system of multimodal areas in the primate brain. *Neuron*, **29**, 4–6.
- Guest, S., Catmur, C., Lloyd, D. & Spence, C. (2002) Audiotactile interactions in roughness perception. *Exp. Brain Res.*, **146**, 161–171.
- Guest, S. & Spence, C. (2003) What role does multisensory integration play in the visuotactile perception of texture? *Int. J. Psychophysiol.*, **50**, 63–80.
- Hackett, T.A., Preuss, T.M. & Kaas, J.H. (2001) Architectonic identification of the core region in auditory cortex of macaques, chimpanzees, and humans. *J. Comp. Neurol.*, **441**, 197–222.
- Hackett, T.A., Stepniewska, I. & Kaas, J.H. (1998a) Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **394**, 475–495.
- Hackett, T.A., Stepniewska, I. & Kaas, J.H. (1998b) Thalamocortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **400**, 271–286.
- Haenny, P.E., Maunsell, J.H. & Schiller, P.H. (1988) State dependent activity in monkey visual cortex. II. Retinal and extraretinal factors in V4. *Exp. Brain Res.*, **69**, 245–259.
- Hikosaka, K., Iwai, E., Saito, H. & Tanaka, K. (1988) Polysensory properties of neurons in the anterior bank of the caudal superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.*, **60**, 1615–1637.
- Hilgetag, C.C. & Grant, S. (2001) Uniformity and specificity of long-range corticocortical connections in the visual cortex of the cat. *Neurocomputing*, **38–40**, 667–676.
- Hilgetag, C.C., O'Neill, M.A. & Young, M.P. (1996) Indeterminate organization of the visual system. *Science*, **271**, 776–777.
- Huffman, K.J. & Krubitzer, L. (2001a) Area 3a: topographic organization and cortical connections in marmoset monkeys. *Cereb. Cortex*, **11**, 849–867.
- Huffman, K.J. & Krubitzer, L. (2001b) Thalamo-cortical connections of areas 3a and M1 in marmoset monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **435**, 291–310.
- Jones, E.G., Coulter, J.D. & Hendry, S.H. (1978) Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **181**, 291–347.
- Kaas, J. (1997) Theories of visual cortex organization in primates. In Rockland, K.S., Kaas, J. & Peters, A. (Eds), *Cerebral Cortex*. Plenum Press, New York, pp. 91–125.
- Kaas, J. & Collins, C.E. (2004) The resurrection of multisensory cortex in primates: connection patterns that integrates modalities. In Calvert, G., Spence, C. & Stein, B.E. (Eds), *The Handbook of Multisensory Processes*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 285–293.
- Kaas, J.H. & Morel, A. (1993) Connections of visual areas of the upper temporal lobe of owl monkeys: the MT crescent and dorsal and ventral subdivisions of FST. *J. Neurosci.*, **13**, 534–546.
- Kajikawa, Y., de La Mothe, L., Blumell, S. & Hackett, T.A. (2005) A comparison of neuron response properties in areas A1 and CM of the marmoset monkey auditory cortex: tones and broadband noise. *J. Neurophysiol.*, **93**, 22–34.
- Krubitzer, L.A. & Kaas, J.H. (1990a) Cortical connections of MT in four species of primates: areal, modular, and retinotopic patterns. *Vis. Neurosci.*, **5**, 165–204.
- Krubitzer, L.A. & Kaas, J.H. (1990b) The organization and connections of somatosensory cortex in marmosets. *J. Neurosci.*, **10**, 952–974.
- Krubitzer, L.A. & Kaas, J.H. (1992) The somatosensory thalamus of monkeys: cortical connections and a redefinition of nuclei in marmosets. *J. Comp. Neurol.*, **319**, 123–140.
- Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hamalainen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., Standertskjold-Nordenstam, C.G. & Naatanen, R. (1995) Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Exp. Brain Res.*, **104**, 519–526.
- Laurienti, P.J., Burdette, J.H., Wallace, M.T., Yen, Y.F., Field, A.S. & Stein, B.E. (2002) Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli. *J. Cogn. Neurosci.*, **14**, 420–429.
- Lewis, J.W. & Van Essen, D.C. (2000a) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, **428**, 112–137.
- Lewis, J.W. & Van Essen, D.C. (2000b) Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J. Comp. Neurol.*, **428**, 79–111.
- Lovelace, C.T., Stein, B.E. & Wallace, M.T. (2003) An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, **17**, 447–453.
- Luethke, L.E., Krubitzer, L.A. & Kaas, J.H. (1989) Connections of primary auditory cortex in the New World monkey, *Saguinus*. *J. Comp. Neurol.*, **285**, 487–513.
- Lyon, D.C. & Kaas, J.H. (2001) Connectional and architectonic evidence for dorsal and ventral V3, and dorsomedial area in marmoset monkeys. *J. Neurosci.*, **21**, 249–261.
- Maeda, F., Kanai, R. & Shimojo, S. (2004) Changing pitch induced visual motion illusion. *Curr. Biol.*, **14**, R990–R991.
- Maunsell, J.H. & van Essen, D.C. (1983) The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J. Neurosci.*, **3**, 2563–2586.
- McDonald, J.J., Teder-Salejarvi, W.A. & Hillyard, S.A. (2000) Involuntary orienting to sound improves visual perception. *Nature*, **407**, 906–908.
- McGurk, H. & MacDonald, J. (1976) Hearing lips and seeing voices. *Nature*, **264**, 746–748.
- Meredith, M.A. & Stein, B.E. (1983) Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science*, **221**, 389–391.
- Mistlin, A.J. & Perrett, D.I. (1990) Visual and somatosensory processing in the macaque temporal cortex: the role of 'expectation'. *Exp. Brain Res.*, **82**, 437–450.

- Molholm, S., Ritter, W., Murray, M.M., Javitt, D.C., Schroeder, C.E. & Foxe, J.J. (2002) Multisensory auditory–visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, **14**, 115–128.
- Morel, A., Garraghty, P.E. & Kaas, J.H. (1993) Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **335**, 437–459.
- Morel, A. & Kaas, J.H. (1992) Subdivisions and connections of auditory cortex in owl monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **318**, 27–63.
- Murray, M.M., Molholm, S., Michel, C.M., Heslenfeld, D.J., Ritter, W., Javitt, D.C., Schroeder, C.E. & Foxe, J.J. (2005) Grabbing your ear: rapid auditory–somatosensory multisensory interactions in low-level sensory cortices are not constrained by stimulus alignment. *Cereb. Cortex*, **15**, 963–974.
- Padberg, J., Disbrow, E. & Krubitzer, L. (2005) The organization and connections of anterior and posterior parietal cortex in Titi monkeys: do New World monkeys have an area 2? *Cereb. Cortex*, in press. [doi: 10.1093/Cercor/bhio71]
- Pons, T. (1996) Novel sensations in the congenitally blind. *Nature*, **380**, 479–480.
- Qi, H.X., Lyon, D.C. & Kaas, J.H. (2002) Cortical and thalamic connections of the parietal ventral somatosensory area in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*). *J. Comp. Neurol.*, **443**, 168–182.
- Rempel-Clower, N.L. & Barbas, H. (2000) The laminar pattern of connections between prefrontal and anterior temporal cortices in the Rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cereb. Cortex*, **10**, 851–865.
- Rockland, K.S. & Ojima, H. (2003) Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int. J. Psychophysiol.*, **50**, 19–26.
- Rockland, K.S. & Pandya, D.N. (1979) Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res.*, **179**, 3–20.
- Roder, B. & Rosler, F. (2004) Compensatory plasticity as a consequence of sensory loss. In Calvert, G., Spence, C. & Stein, B.E. (Eds), *The Handbook of Multisensory Processes*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 719–747.
- Roder, B., Stock, O., Bien, S., Neville, H. & Rosler, F. (2002) Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans. *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 930–936.
- Rosa, M.G. (1997) Visuotopic organization of primate extrastriate cortex. In Rockland, K.S., Kaas, J.H. & Peters, A. (Eds), *Cerebral Cortex*. Plenum, New York, pp. 127–201.
- Rosa, M.G. & Elston, G.N. (1998) Visuotopic organisation and neuronal response selectivity for direction of motion in visual areas of the caudal temporal lobe of the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*): middle temporal area, middle temporal crescent, and surrounding cortex. *J. Comp. Neurol.*, **393**, 505–527.
- Rosa, M.G. & Tweeddale, R. (2000) Visual areas in lateral and ventral extrastriate cortices of the marmoset monkey. *J. Comp. Neurol.*, **422**, 621–651.
- Rosa, M.G., Palmer, S.M., Gamberini, M., Tweeddale, R., Pinon, M.C. & Bourne, J.A. (2005) Resolving the organization of the New World monkey third visual complex: the dorsal extrastriate cortex of the marmoset (*Callithrix jacchus*). *J. Comp. Neurol.*, **483**, 164–191.
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M.P., Dold, G. & Hallett, M. (1996) Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, **380**, 526–528.
- Salin, P.A. & Bullier, J. (1995) Corticocortical connections in the visual system structure and function. *Physiol. Rev.*, **75**, 107–154.
- Sathian, K. (2005) Visual cortical activity during tactile perception in the sighted and the visually deprived. *Dev. Psychobiol.*, **46**, 279–286.
- Sathian, K., Zangaladze, A., Hoffman, J.M. & Grafton, S.T. (1997) Feeling with the mind's eye. *Neuroreport*, **8**, 3877–3881.
- Schall, J.D., Morel, A., King, D.J. & Bullier, J. (1995) Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *J. Neurosci.*, **15**, 4464–4487.
- Schroeder, C.E. & Foxe, J.J. (2002) The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, **14**, 187–198.
- Schroeder, C.E. & Foxe, J.J. (2004) Multisensory convergence in early cortical processing. In Calvert, G., Spence, C. & Stein, B.E. (Eds), *The Handbook of Multisensory Processes*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 295–309.
- Schroeder, C.E. & Foxe, J. (2005) Multisensory contributions to low-level, 'unisensory' processing. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **15**, 454–458.
- Schroeder, C.E., Lindsley, R.W., Specht, C., Marcovici, A., Smiley, J.F. & Javitt, D.C. (2001) Somatosensory input to auditory association cortex in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.*, **85**, 1322–1327.
- Schroeder, C.E., Smiley, J., Fu, K.G., McGinnis, T., O'Connell, M.N. & Hackett, T.A. (2003) Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early cortical processing. *Int. J. Psychophysiol.*, **50**, 5–17.
- Shams, L., Kamitani, Y. & Shimojo, S. (2000) Illusions. What you see is what you hear. *Nature*, **408**, 788.
- Shipp, S. & Zeki, S. (1989) The organization of connections between areas V5 and V1 in macaque monkey visual cortex. *Eur. J. Neurosci.*, **1**, 309–332.
- Slutsky, D.A. & Recanzone, G.H. (2001) Temporal and spatial dependency of the ventriloquism effect. *Neuroreport*, **12**, 7–10.
- Spence, C. & Driver, J. (2000) Attracting attention to the illusory location of a sound: reflexive crossmodal orienting and ventriloquism. *Neuroreport*, **11**, 2057–2061.
- Spence, C. & Driver, J. (2004) Exogenous spacial-cueing studies of human crossmodal attention and multisensory integration. In Spence, C. & Driver, J. (Eds), *Crossmodal Space and Crossmodal Attention*. Oxford University Press, Oxford.
- Stein, B.E. (1998) Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Exp. Brain Res.*, **123**, 124–135.
- Stein, B.E., London, N., Wilkinson, L.K. & Price, D.D. (1996) Enhancement of perceived visual intensity by auditory stimuli: a psychophysical analysis. *J. Cogn. Neurosci.*, **8**, 497–506.
- Stein, B.E. & Meredith, M.A. (1993) *The Merging of the Senses*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Stepniewska, I. & Kaas, J.H. (1996) Topographic patterns of V2 cortical connections in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.*, **371**, 129–152.
- Theoret, H., Merabet, L. & Pascual-Leone, A. (2004) Behavioral and neuroplastic changes in the blind: evidence for functionally relevant cross-modal interactions. *J. Physiol. Paris*, **98**, 221–233.
- Ungerleider, L.G. & Desimone, R. (1986) Cortical connections of visual area MT in the macaque. *J. Comp. Neurol.*, **248**, 190–222.
- Vanduffel, W., Fize, D., Mandeville, J.B., Nelissen, K., Van Hecke, P., Rosen, B.R., Tootell, R.B. & Orban, G.A. (2001) Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron*, **32**, 565–577.
- Vezoli, J., Huissoud, C., Falchier, A., Clavagnier, S. & Kennedy, H. (2004) Hierarchical relationships of the frontal eye field. *FENS Forum*, Lisboa, pp. A025.014.
- Vroomen, J. & de Gelder, B. (2000) Sound enhances visual perception: cross-modal effects of auditory organization on vision. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.*, **26**, 1583–1590.
- Wallace, M.T., Meredith, M.A. & Stein, B.E. (1992) Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Exp. Brain Res.*, **91**, 484–488.
- Wang, Y., Celebrini, S., Jouffrais, C., Trotter, Y. & Barone, P. (2005) Visuo-auditory integration in the monkey: behavioral and neuronal evidences in the primary visual cortex. *6th International Multisensory Research Forum*, Rovereto.
- Weeks, R., Horwitz, B., Aziz-Sultan, A., Tian, B., Wessinger, C.M., Cohen, L.G., Hallett, M. & Rauschecker, J.P. (2000) A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J. Neurosci.*, **20**, 2664–2672.
- Welch, R.B. & Warren, D.H. (1986) Intersensory interactions. In Boff, K.R., Kaufman, L. & Thomas, J.P. (Eds), *Handbook of Perception and Human Performance*. Wiley, New York, pp. 1–36.
- Wong-Riley, M. (1979) Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. *Brain Res.*, **171**, 11–28.
- Zwiers, M.P., Van Opstal, A.J. & Paige, G.D. (2003) Plasticity in human sound localization induced by compressed spatial vision. *Nat. Neurosci.*, **6**, 175–181.

3.2 Partie 2 : Connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales des aires pariétales chez le primate non humain (*Macaca mulatta* et *Macaca fascicularis*)

3.2.1 Introduction et mise en place de la problématique

L'étude décrite précédemment s'intéressait aux connexions cortico-corticales qui pouvaient être le support de l'intégration multisensorielle. Une autre voie existe peut être et pourrait concerner les relations entre le thalamus et le cortex.

Cette partie appartient à une étude plus vaste ayant pour but d'établir le degré d'overlap versus ségrégation des territoires thalamiques projetant vers des aires corticales des lobes pariétal, temporal et frontal, impliqués dans l'intégration multisensorielle et sensori-motrice. Cette étude sera décrite dans la partie suivante (3.3 Partie 3). L'étude sur laquelle nous allons nous focaliser dans cette partie porte sur les connexions cortico-thalamiques (CT) et thalamo-corticales (TC) du cortex pariétal et fait l'objet d'un article accepté récemment dans une revue internationale (l'article complet se trouve au paragraphe 3.2.4).

Le cortex pariétal est une région clé où les différentes modalités sensorielles interagissent, représentant une base polymodale pour la programmation de but dirigeant l'action par la coopération avec le lobe frontal (c'est-à-dire les aires corticales préfrontales et prémotrices). Pour étudier les connexions CT, nous avons utilisé la "Biotinylated Dextran Amine" (BDA) qui est un traceur non seulement rétrograde mais aussi antérograde.

Dans cette étude, nous avons visé l'aire 5 du cortex pariétal chez le macaque. L'aire 5 a été considérée dans certaines études comme étant une aire unique (Sakata *et al.*, 1973 ; Pearson et Powell, 1978) alors que pour d'autres, elle a été décrite comme étant subdivisée en deux parties, c'est-à-dire l'aire PE (aussi appelée aire 5d) et l'aire PEa (dénommée aussi aire 5v) (Pandya et Seltzer, 1982 ; Matelli *et al.*, 1998).

Le transfert de l'information par les connexions cortico-thalamiques se fait par des connexions "activatrices" ou modulatrices. On distingue en effet deux types de connexions CT sur lesquelles Eric Rouiller et son équipe entre autres ont beaucoup travaillé (voir Rouiller et Welker, 2000 ; Sherman et Guillery, 2005 pour revues). Les projections provenant de la couche 6 corticale sont formées par des axones de type E, ce sont les petites terminaisons qui sont des connexions modulatrices. Les projections provenant de la couche 5 sont formées par des axones de type R, ce sont les grandes terminaisons qui sont des connexions qui "drivent" l'information (Figure 3.2.1). Ainsi, les relations cortico-thalamiques et les relations cortico-corticales sont régies par des règles "similaires" en terme de feedforward et de feedback.

La dualité du pattern des projections CT a été bien établie chez les rongeurs et le chat pour de nombreuses aires (système auditif : Ojima, 1994; Bajo *et al.*, 1995 ; Winer *et al.*, 1999 ; système moteur : Kakei *et al.*, 2001 ; système visuel : Ojima *et al.*, 1996). Chez les primates non humains, cette dualité a été montrée pour les cortex primaires, tels que M1 (Rouiller *et al.*, 1998), V1 (Rockland, 1996), les aires 3b et 1 (Darian-Smith *et al.*, 1999) et A1 (Rouiller et Durif, 2004). Elle a aussi été mise en évidence pour l'aire 7a (Darian-Smith *et al.*, 1999 ; Taktakishvili *et al.*, 2002). Dans ce contexte, un des objectifs de notre étude vise à déterminer l'existence ou non de petites et grandes terminaisons pour les connexions CT pour des aires corticales non primaires, l'aire 5 dans le cas présent.

Concernant les connexions entre le cortex et le thalamus, Jones (1985) a suggéré qu'elles pouvaient être distinguées en deux classes. Si une aire corticale projette vers une région thalamique à partir de la couche 6, alors il y a une projection inverse qui se termine en couche 4 ou en dessous de la couche 3. Si une aire corticale projette vers une région thalamique à partir de la couche 5, alors il y a une projection inverse qui évite la couche 4 et se termine principalement en couche 1. Ces projections thalamocorticales sont plus diffuses que les projections se terminant en couche 4. Partant de ces règles et de l'existence de petites et grandes terminaisons, Crick et Koch (1998) ont étendu leur hypothèse de "no strong loop hypothesis" au thalamus et proposé que les projections partant de la couche 6 sont formées par des petites terminaisons (ou axones de type E) – qu'ils ont appelé connexions modulatrices CT (mct) – et les projections provenant de la

couche 5 par des axones de type R (ou grandes terminaisons), qu'ils ont appelé connexions activatrices CT (dct, "d" pour "driving"). Ces connexions entre le cortex et le thalamus sont illustrées dans la Figure 3.2.1.

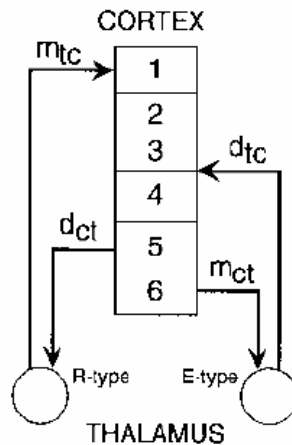


Figure 3.2.1. Interprétation des règles de Jones (1985) en termes de connexions conductrices ("driving thalamocortical" = "dct" vers la couche corticale 4 ou dct provenant des couches infragranulaires et ayant des synapses de type R, c'est-à-dire des grandes terminaisons) et des connexions modulatrices (mtc vers la couche corticale 1 ou mct provenant de la couche 6 et ayant des synapses de type E) (d'après Crick et Koch, 1998).

Une des raisons qui pourrait renforcer l'hypothèse de "no strong loop hypothesis" est qu'une boucle excitatrice forte amènerait le cortex à des oscillations non contrôlées, comme dans l'épilepsie. L'hypothèse de Crick et Koch affirme qu'il y a assez d'inhibition locale dans le système pour empêcher de telles oscillations, mais le fait que l'épilepsie se produise suggère qu'il y ait des limites à la commande que l'inhibition peut avoir sur des oscillations naissantes. Crick et Koch (1998) pensent ainsi que la raison pour laquelle aucune boucle forte n'est observée (si l'hypothèse est vraie) est que le système ne pourrait pas contenir leurs effets, probablement parce que des neurones sont habituellement maintenus dans un état nerveux près du bord de l'excitation afin de les faire répondre plus promptement, de sorte que la quantité d'inhibition dans le système est limitée. Ceci est bien connu des modélisateurs de réseaux neuronaux (Crick et Koch, 1998). En effet, bien que des réseaux neuronaux puissent être construits avec les connexions feedback formant

des boucles, ils ne fonctionnent pas d'une manière satisfaisante si les connexions feedback excitatrices sont trop fortes (pour plusieurs cas spéciaux, voir Hirsch, 1989 ; Kuan *et al.*, 1994). Cependant, il est presque impossible à l'heure actuelle d'employer les modèles détaillés de réseaux neuronaux pour prouver leur hypothèse, parce que trop peu de choses sont connues au sujet de la plupart des connexions et des paramètres impliqués.

Plusieurs études ont visé à évaluer indirectement le rôle des projections CT en inactivant le cortex auditif tout en enregistrant l'activité neuronale dans le thalamus auditif (par exemple Ryugo et Weinberger, 1976 ; Orman et Humphrey, 1981 ; Villa *et al.*, 1991). L'effet des entrées CT sur le thalamus auditif demeure controversé dans une certaine mesure. Alors que quelques auteurs ont proposé un effet inhibiteur (par exemple Amato *et al.*, 1969), d'autres ont proposé des effets mixtes (Ryugo et Weinberger, 1976) ou une prédominance des effets excitateurs (Orman et Humphrey, 1981). Ces derniers ayant généralement un rôle facilitateur joué par les projections CT ont été soutenus par l'observation d'une diminution prédominante du taux spontané de décharges dans le thalamus auditif quand le cortex auditif était réversiblement inactivé par un refroidissement (Villa *et al.*, 1991). En ce qui concerne les réponses évoquées par stimulation acoustique, l'inactivation réversible du cortex auditif a modifié les propriétés d'accord de quelques neurones et/ou le rapport entre le pic du taux de décharges et du taux spontané de décharges, mais globalement ces changements étaient généralement subtiles (Villa *et al.*, 1991). En effet, le champ récepteur des noyaux géniculé médian (MGN) et réticulé n'a pas été nettement modifié, comme on aurait pu le prévoir en inactivant les projections CT "modulatrices" de la couche 6, qui est quantitativement prédominante et ainsi la plus affectée par une inactivation massive brutale du cortex auditif. Pour évaluer l'effet d'inactivation des projections CT "conductrices" de la couche 5, il aurait été nécessaire d'enregistrer l'activité neuronale sélectivement dans des territoires spatialement limités (principalement dans le MGN dorsal) où des grandes terminaisons sont localisées, ce qui n'était pas le cas pour la plupart des neurones étudiés dans cette expérience d'inactivation par le refroidissement (Villa *et al.*, 1991). Conformément avec les données ci-dessus pour le système auditif, des expériences dans le système visuel dans lequel le cortex visuel a été enlevé ou rendu silencieux produit

seulement des changements subtiles sur les propriétés de décharge des neurones relais du noyau géniculé latéral, en particulier sur leur champ récepteur (par exemple Kalil et Chase, 1970 ; Baker et Malpeli, 1977 ; Sillito et Jones, 2002). Ces données sont ainsi conformes avec la notion que les projections CT, issues principalement de la couche 6, exercent un rôle modulateur. En revanche, il a été montré que le retrait du cortex somatosensoriel ou visuel a supprimé les champs récepteurs des neurones d'un noyau thalamique recevant des entrées CT de la couche 5, mais n'a pas affecté les champs récepteurs des neurones du noyau thalamique recevant des entrées CT de la couche 6 (Diamond *et al.*, 1992 ; Bender, 1983). Ces données suggèrent que les entrées CT de la couche 5 sont en effet "conductrices", établissant les propriétés des champs récepteurs des neurones aux noyaux thalamiques de haut niveau (haut niveau se référant à la notion qu'il s'agit de noyaux thalamiques qui reçoivent des informations qui ont déjà atteint le cortex cérébral), comme décrit dans la revue de Sherman et Guillery (2006).

3.2.2 Résultats

Concernant la localisation des sites d'injection, l'aire PE occupe la surface du lobule pariétal supérieur rostral tandis que l'aire PEa est située sur la berge supérieure de la suture intrapariétale. La distinction entre les aires PE et PEa est basée sur des critères cytoarchitectoniques comme défini initialement grâce aux marquages des corps de Nissl par Pandya et Seltzer (1982) et rapporté plus tard dans d'autres études (Seltzer et Pandya, 1984, 1986 ; Matelli *et al.*, 1998). En conformité avec ces données (Pandya et Seltzer, 1982), des sections colorées grâce au Nissl, adjacentes aux sites d'injection chez les deux singes (Figure 1), nous a permis de confirmer que la couche corticale II de l'aire PE est faiblement différencié, tandis que la couche III semble large et clairement distincte des couches adjacentes II et IV. La couche V de PE contient des cellules moyennes clairsemées, bien que pas complètement isolées d'une couche VI fine. Confirmant les données précédentes (Pandya et Seltzer, 1982), l'aire PEa peut être distinguée de l'aire PE par sa couche IV moins importante et par une couche VI plus développée et mieux définie ((voir Figure 1 du paragraphe 3.2.5)). Comme observé chez deux autres singes, l'immuno-marquage à l'aide du SMI-32 a fourni d'autres critères pour distinguer l'aire

PE de l'aire PEa. L'aire PE est caractérisée par un marquage plus dense des cellules pyramidales dans la couche III, tandis que la couche III de l'aire PEa est moins densément marquée et est constituée par de plus petites cellules. La couche V de l'aire PE est bien définie avec des cellules pyramidales grandes et clairsemées, tandis que la couche V de l'aire PEa est moins densément marquée par le SMI-32. Les sections marquées par le SMI-32 montrent une zone transitoire plutôt claire entre les aires PE et PEa, comme indiqué par la ligne en pointillé dans la Figure 1D. Une zone transitoire correspondante peut être vue sur les sections colorées en Nissl, mais moins distinctement. Néanmoins, en se basant sur le marquage des corps de Nissl chez les deux singes impliqués dans cette étude, les injections pour les aires PE et PEa, respectivement, ont été en effet situées dans les aires visées (voir Figure 2 du paragraphe 3.2.5).

Après injections d'un traceur antérograde dans ces deux aires pariétales PE et PEa chez deux animaux différents, nous avons pu mettre en évidence l'existence de petites et grandes terminaisons pour les connexions CT. La BDA (Biotinylated Dextran Amine) est le traceur antérograde de choix pour établir les connexions CT. Ensuite, l'injection de traceurs rétrogrades tels que le Fluoro-rubis (FR), le Wheat Germ Agglutinin (WGA) et la BDA dans les aires PE et PEa nous a permis de déterminer les connexions TC.

La distribution de l'acétylcholinestérase (AChE) ainsi que le marquage par la coloration des corps de Nissl a permis la délimitation des différents noyaux thalamiques. Cette délimitation ainsi que la nomenclature des noyaux thalamiques suivent principalement celle introduite par Jones (Jones, 1985, 1990 ; Jones et Hendry, 1989).

Ainsi, l'aire PE envoie des projections avec des petites terminaisons vers les noyaux thalamiques LP, VPL, PuM et dans des proportions moindres vers VLpd, CL et CM. L'aire PE envoie aussi des projections avec des grandes terminaisons vers des zones plus restreintes comme LP, VPL, PuM. Les connexions CT envoyées par l'aire PEa et formées par des petites terminaisons se trouvent principalement dans LP, VPL, PuA, PuM et de façon moins importante dans VPI, CL, MD et CM. Les grandes terminaisons provenant de l'aire PEa forment de petits champs terminaux dans LP, VPL, PuA, PuM mais aussi en plus petit nombre dans MD et PuL.

Par ailleurs, les projections TC des aires PE et PEa que nous avons établies se situent dans les mêmes noyaux thalamiques que ceux décrits ci-dessus, c'est-à-dire principalement dans les noyaux thalamiques les plus caudaux. En effet, de nombreux neurones projettent des noyaux thalamiques LP, VPL, PuM et PuL vers les aires PEa et PE (excepté PuL). L'aire PEa projette aussi, en moindre proportion vers CL, MD et PuA. L'aire PE reçoit aussi des projections provenant de MD ainsi que des plus petites de CL, CM et PuA (voir Figures 3 à 6 du paragraphe 3.2.5). De façon plus quantitative et moyennant les données chez les deux animaux, environ 40% des connexions TC de l'aire PEa projette vers LP et 18% vers PuM. Concernant l'aire PE, les connexions TC proviennent de LP à environ 46%, de PuM à environ 12% et de VPL à environ 12% (voir Figure 7 du paragraphe 3.2.5).

Nous nous sommes aussi intéressés à la distribution des neurones rétrogradement marqués. Comme expliqué dans l'article situé au paragraphe 3.2.4 dans la partie matériels et méthodes, nous avons calculé un index d'"overlap" permettant d'estimer quantitativement l'overlap versus ségrégation des projections TC au niveau du thalamus. Le pourcentage moyen d'"overlap" des projections TC dirigées vers les aires PE et PEa est de 20% pour le macaque 1 et de 11% pour le macaque 2. Si on considère uniquement la partie caudale du thalamus, c'est-à-dire celle contenant le plus grand nombre de projections TC dirigées vers ces 2 aires du cortex pariétal, le pourcentage moyen d'overlap s'élève à 36% pour le macaque 1 et à 26% pour le macaque 2 (voir Figure 7 du paragraphe 3.2.5).

Par ailleurs, il est à noter que les connexions CT et TC ne sont pas strictement superposées et ne sont pas totalement réciproques, ceci qu'elles concernent l'aire PE ou l'aire PEa.

3.2.3 Discussion

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence l'existence de petites et grandes terminaisons pour les connexions CT des aires PE et PEa. Cette étude est donc la première à montrer l'existence de la dualité des connexions CT pour des aires pariétales postérieures. Les petites terminaisons sont plus largement distribuées et plus nombreuses

que les grandes, ce qui est en accord avec des observations précédentes pour les systèmes moteur, auditif, somatosensoriel et visuel (Rouiller et Welker, 2000 pour revue). En termes topographiques, nos résultats sont en accord avec une étude précédente (Yeterian et Pandya, 1985).

Concernant les connexions TC, nos données montrent que les principaux noyaux thalamiques projetant vers l'aire PEa sont LP, PuM et VPL et ceux projetant vers l'aire PE sont LP, PuM, VPL et MD. Ces résultats sont généralement en accord avec de précédentes études (Miyata et Sasaki, 1983 ; Avendano *et al.*, 1990 ; Acuna *et al.*, 1990). Le noyau thalamique LP a aussi des connexions avec l'aire 7 (Burton et Jones, 1976) et des aires visuelles (Graham *et al.*, 1979). Une autre source d'afférences thalamiques provient de VPL, connu comme le principal relais somatosensoriel (Kaas et Pons, 1988, pour revue). PuM, de son côté, projette vers des aires visuelles, auditives, préfrontales et cingulaires (voir Stepniewska, 2004, pour revue) Par ailleurs, les connexions cortico-corticales des aires PE et PEa (voir article 3.2.4) sont établies avec des aires motrices et somatosensorielles du néocortex. Ainsi à travers leurs connexions TC et CT, cette étude confirme la nature sensorimotrice des aires PE et PEa.

De plus, contrairement à certaines études montrant que l'aire 5 est une aire unique (Sakata *et al.*, 1973 ; Pearson et Powell, 1978), cette étude soutient la notion que l'aire 5 comprend deux aires corticales distinctes PE et PEa. En effet, comme nous l'avons décrit dans les résultats, ces deux aires présentent une cytoarchitecture différente qui peut être révélée par le marquage au Nissl, comme observé dans de précédentes études (Pandya et Seltzer, 1982 ; Seltzer et Pandya, 1984, 1986 ; Matelli *et al.*, 1998) et par le marquage au SMI-32 que nous avons révélé. De plus, même si les aires PE et PEa sont comparables en termes de projections TC et CT, principalement au niveau de la partie caudale du thalamus, avec les noyaux LP, PuM et VPL, il existe quelques divergences dans leurs connexions CT telles que les projections de PE vers VLpd et CL qui lui sont propres et les projections de PEa vers VPI, MD, PuA et PuM que l'on ne retrouve pas pour PE. Concernant leurs connexions TC, les projections de CM vers PE ne sont pas retrouvées pour PEa. De part leur cytoarchitecture et leurs connexions tant CT que TC, les aires PE et PEa peuvent donc bien être considérées comme deux aires distinctes.

L'overlap entre les connexions TC projetant vers les aires PE et PEa est important, particulièrement dans la partie caudale du thalamus, ce qui correspond à la région d'où provient leurs principales afférences thalamiques. D'un point de vue quantitatif, leur degré d'overlap est comparable à celui existant entre les projections TC des parties rostrale et caudale des aires prémotrices ventrales (Morel *et al.*, 2005).

En général, la plupart des études (Winer et Larue, 1987 ; Rouiller *et al.*, 1998, 2003) rapportent que les systèmes de projection TC et CT se recouvrent largement, ce qui implique que les territoires formés par les petites et les grandes terminaisons se superposent aux groupes de neurones TC. Cependant, des observations plus détaillées fournissent l'évidence d'une réciprocité non stricte au niveau de certaines zones, ce qui a aussi été observé au niveau du cortex pariétal postérieur (Darian-Smith *et al.*, 1999 ; Taktakishvili *et al.*, 2002). C'est le cas aussi de notre étude qui à première vue montre une superposition des projections TC et CT vers les aires PE et PEa mais qui présente aussi de larges zones contenant des neurones TC marqués sans marquage antérograde. Ce non recouvrement des projections TC et CT semble plus prononcé pour les aires PE et PEa que pour les aires auditives primaires motrices (Rouiller et Durif, 2004) et prémotrices primaires (Rouiller *et al.*, 1998 ; 2003). Il est important de préciser que le traceur BDA ayant une efficacité plus grande en antérograde qu'en rétrograde, l'existence de zones contenant du marquage rétrograde sans marquage antérograde reflète bien une zone de non recouvrement (note : ce n'est pas le cas dans cette étude mais l'inverse (de larges zones contenant du marquage antérograde sans rétrograde) pourrait s'expliquer par cette différence de sensibilité de la BDA).

Différents rôles pour les projections CT ont été proposés dans des études précédentes et reportés en détail dans des revues par Rouiller et Welker (2000) et Sherman et Guillery (2005). Les petites terminaisons sont présentes dans les projections servant le contrôle feedback du cortex cérébral sur le noyau thalamique duquel il reçoit ses afférences principales et sont typiquement associées à une fonction modulatrice. Comme les connexions feedforward dans le cortex, les projections CT, formées par de grosses fibres et se terminant par de grandes terminaisons représentent le support pour des interactions cortico-thalamo-corticales rapides et sécurisées entre des régions corticales distantes (voir aussi Feig et Harting, 1998; Sherman et Guillery, 2002; van

Horn et Sherman, 2004). Bien que l'on pourrait s'attendre à ce que les petites et les grandes terminaisons soient strictement ségréguées, ce qui correspondrait à une séparation fonctionnelle entre des influences activatrices et modulatrices du cortex sur le thalamus, ce n'est communément pas le cas. En effet, les grandes terminaisons co-localisent en général avec les petites terminaisons, une observation qui est aussi vraie dans cette étude pour l'aire 5 dans les noyaux thalamiques LP, PuM, PuA et VPL. A travers les projections par les grandes terminaisons, les aires PE et PEa pourraient envoyer des projections feedforward par le thalamus qui pourraient projeter vers S1, l'aire 7, le cortex auditif, le cortex préfrontal et le cortex moteur, ce qui pourrait jouer un rôle dans les mouvements visuellement guidés de préhension par exemple.

Ainsi, le pattern des projections CT et TC observées pour les aires PE et PEa représente un substrat anatomique possible pour les traitements cortico-thalamo-corticales de l'intégration multisensorielle et sensorimotrice impliquant l'aire 5 chez les primates.

3.2.4 Article 2 : Les projections thalamo-corticales et la dualité du pattern des projections cortico-thalamiques du cortex pariétal postérieur chez le macaque

Cappe C., Morel A. et Rouiller E.M. Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience*, sous presse.

Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys.

Céline Cappe^(1,2), Anne Morel⁽³⁾ and Eric M. Rouiller⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unit of Physiology and Program in Neurosciences, Department of Medicine, Faculty of Sciences, University of Fribourg, Rue du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland

⁽²⁾ Centre de Recherche Cerveau et Cognition (UMR 5549) CNRS, Université Paul Sabatier Toulouse 3, Faculté de Médecine de Rangueil, 31062 Toulouse Cedex 9, France

⁽³⁾ Department of Functional Neurosurgery, Neurosurgery Clinic, University Hospital Zürich, Sternwartstrasse 6, CH-8091 Zürich, Switzerland

Neuroscience, in press

Address for correspondence: Prof. Eric M. Rouiller, Unit of Physiology, Dept. of Medicine, University of Fribourg, Chemin du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland. Phone: 0041 26 300 86 09. Fax: 0041 26 300 96 75. E-mail: Eric.Rouiller@unifr.ch

Abbreviations

AD anterodorsal nucleus
AM anteromedial nucleus
AV anteroventral nucleus
CeM central medial nucleus
CL central lateral nucleus
CM centre median nucleus
CT corticothalamic
Hb habenular nucleus
IPS intraparietal sulcus
LD lateral dorsal nucleus
LGN lateral geniculate nucleus
Li limitans nucleus
LP lateral posterior nucleus
MD mediodorsal nucleus
MGN medial geniculate nucleus
MTT mammillothalamic tract
Pf parafascicular nucleus
Po posterior nucleus
PuA anterior pulvinar
PuI inferior pulvinar
PuL lateral pulvinar
PuM medial pulvinar
R reticular nucleus of the thalamus
Rh rhomboïd nucleus
Sg supragenulate nucleus
TC thalamocortical
VA ventral anterior nucleus
VAmc ventral anterior nucleus, magnocellular division
VLa ventral lateral anterior nucleus
VLp ventral lateral posterior nucleus
VLpd ventral lateral posterior nucleus, dorsal division
VLpv ventral lateral posterior nucleus, ventral division
VM ventral medial nucleus
VPI ventral posterior inferior nucleus
VPL ventral posterior lateral nucleus
VPM ventral posterior medial nucleus
ZI zona incerta
X area X

Abstract

The corticothalamic projection includes a main, modulatory projection from cortical layer VI terminating with small endings whereas a less numerous, driving projection from layer V forms giant endings. Such dual pattern of corticothalamic projections is well established in rodents and cats for many cortical areas. In non-human primates (monkeys), it has been reported for the primary sensory cortices (A1, V1, S1), the motor and premotor cortical areas and, in the parietal lobe, also for area 7. The present study aimed first at refining the cytoarchitecture parcellation of area 5 into the sub-areas PE and PEa and, second, establishing whether area 5 also exhibits this dual pattern of corticothalamic projection and what is its precise topography. To this aim, the tracer biotinylated dextran amine (BDA) was injected in area PE in one monkey and in area PEa in a second monkey. Area PE sends a major projection terminating with small endings to the thalamic nuclei LP, VPL, PuM and, but fewer, to VLpd, CL and CM, whereas giant endings formed restricted terminal fields in LP, VPL and PuM. For area PEa, the corticothalamic projection formed by small endings was found mainly in LP, VPL, PuA, PuL, PuM and, to a lesser extent, in VPI, CL, MD and CM. Giant endings originating from area PEa formed restricted terminal fields in LP, VPL, PuA, PuM, MD and PuL. Furthermore, the origin of the thalamocortical projections to areas PE and PEa was established, exhibiting clusters of neurons in the same thalamic nuclei as above, in other words predominantly in the caudal thalamus. Via the giant endings CT projection, areas PE and PEa may send feed-forward, transthalamic projections to remote cortical areas in the parietal, temporal and frontal lobes contributing to polysensory and sensorimotor integration, relevant for visual guidance of reaching movements for instance.

Keywords: parietal lobe; primate; thalamus; retrograde and anterograde tracing; axon terminal; BDA.

Introduction

The posterior parietal cerebral cortex is a key region where different sensory modalities interact, representing a polymodal basis for programming goal directed action by cooperation with the frontal lobe (prefrontal and premotor cortical areas). Although such cortico-cortical connections may be the main substrate for polysensorimotor integration, one may consider the possibility of complementary contributions involving subcortical levels. In this context, the thalamus is a possible candidate considering its strong input-output connections with multiple cortical areas, both sensory and motor. The present report is part of a broader study aimed at assessing the degree of overlap versus segregation of thalamic territories projecting to multiple cortical areas of the parietal, temporal and frontal lobes, involved in multisensory and sensori-motor integration. To this aim, injections of up to seven neuroanatomical tracers were performed in two monkeys in various areas of the posterior parietal cortex, auditory cortex and premotor cortex to retrogradely label the corresponding thalamocortical neurons (see Cappe *et al.*, 2005 for a preliminary report). These data based on multiple retrograde tracing will be reported in detail elsewhere. The present report focuses on the analysis of data derived from one of these tracers, Biotinylated Dextran Amine (BDA), yielding not only retrograde labeling in thalamus as the other tracers but, even more prominently, anterograde labeling. BDA was injected in two monkeys in the posterior parietal associative cortex, thus allowing to study in detail the pattern of its thalamocortical and corticothalamic projections.

The corticothalamic (CT) projection is known to be organized in mammals according to a dual pattern (see Giguere and Goldman-Rakic, 1988; Schwartz *et al.*, 1991 for the prefrontal cortex in macaque monkeys; see Kelly and Wong, 1981; Ojima, 1994 for the primary auditory cortex of the cat; see Shinoda *et al.*, 2001 for the motor cortex of the cat; see Bourassa *et al.*, 1995 for SI in the rat; see Darian-Smith *et al.*, 1999 for the somatosensory cortex of the macaque monkey; see Bourassa and Deschênes, 1995 for the primary visual cortex of the rat). First, the major CT projection originates from cortical layer VI, forming dense and diffuse terminal fields of small endings, functionally corresponding to a feedback “modulatory” projection from cerebral cortex onto thalamus. Second, a quantitatively less abundant CT projection originates from cortical layer V and

terminates in the thalamus with so-called giant endings. Functionally, this second CT projection is hypothesized to correspond to a feed-forward “driving” projection, through which two remote cortical areas are connected via the thalamus (e.g. Guillery, 1995). This dual pattern of CT projection is maintained across species (rodents, cats, monkeys) as well as across sensory and motor systems (see Rouiller and Welker, 2000 for review).

More specifically, this dual pattern of CT projection has been described in much detail for primary cortical areas in rodents, such as the primary visual cortex (Bourassa and Deschenes, 1995), primary somatosensory cortex (Hoogland *et al.*, 1987, 1991; Welker *et al.*, 1988; Bourassa *et al.*, 1995), primary auditory cortex (Rouiller and Welker, 1991) and primary motor cortex (Rouiller *et al.*, 1991). Later, evidence for such dual pattern of CT projection was extended to the cat (auditory system: Ojima, 1994; Bajo *et al.*, 1995; Winer *et al.*, 1999; motor system: Kakei *et al.*, 2001; visual system: Ojima *et al.*, 1996), with extension in some cases to non primary areas. As far as primates are concerned, the dual CT projection has been demonstrated for the visual cortex (Rockland, 1996), motor cortex (Rouiller *et al.*, 1998, 2003), auditory cortex (Rouiller and Durif, 2004) and prefrontal cortex (Schwartz *et al.*, 1991). In the parietal lobe, a dual CT projection has been reported in monkeys for areas 1, 3b and 7a (Darian-Smith *et al.*, 1999) as well as for areas PFG and Opt in the caudal part of the lower bank of intraparietal sulcus (Taktakishvili *et al.*, 2002). The BDA injections performed in the present study aim at extending these data to the area 5 of the posterior parietal cortex of macaque monkeys. In some previous studies (Sakata *et al.*, 1973; Pearson and Powell, 1978), the area 5 was considered as a single entity whereas in other studies (Pandya and Seltzer, 1982; Matelli *et al.*, 1998) area 5 was subdivided in two parts, namely area PE (also referred to as area 5d) and area PEa (named also area 5v). In the present study, we re-examined the cytoarchitectonic characteristics of areas PE and PEa on the basis of Nissl staining and immunoreactivity to the non-phosphorylated neurofilament protein SMI-32. Furthermore, we addressed the issue of whether PE and PEa differ with respect to their TC and CT connections. To these aims, BDA injections were placed in one monkey, in the superior parietal lobule, in caudal area 5 in a zone presumably corresponding to area PE and in a second monkey, in the rostral (upper) bank of intraparietal sulcus, a region presumably corresponding to area PEa. Besides the type of

pattern of CT projection (small versus giant endings), the topography of the CT projection assessed here with BDA will be compared with previous descriptions (Yeterian and Pandya, 1985; Acuna *et al.*, 1990) based on anterograde tracing methods (autoradiography, WGA-HRP) which revealed the topography but not the differential fine morphology of CT endings. Moreover, BDA also generates some retrograde labeling, offering the possibility to compare the distribution of TC neurons projecting to area 5 with previous studies (Pearson and Powell, 1978; Jones *et al.*, 1979; Miyata and Sasaki, 1983; Acuna *et al.*, 1990; Avendano *et al.*, 1990). Finally, in the same two monkeys, additional TC data were derived from injections of other retrograde tracers in areas PEa and PE.

Materials and methods

The present study was conducted on two adult macaque monkeys (one *Macaca mulatta* and one *Macaca fascicularis*), 3 and 4 years old and weighting 3 and 4 kg. Surgical procedures and animal care were conducted in accordance with the Guide for Care and Use of Laboratory Animals (ISBN 0-309-05377-3; 1996) and were approved by local (Swiss) veterinary authorities.

Tracer injections

Biotinylated Dextran Amine (BDA-10000 MW; Molecular Probes, Eugene, OR, USA), Fluro-Ruby (FR; Molecular Probes, Eugene, OR, USA) and Wheat Germ Agglutinin (WGA; Sigma, France) were injected at multiple sites in areas PEa and PE of the posterior parietal cortex. We injected also multiple retrograde tracers in other cortical areas in the temporal and frontal lobes, but these data will be described separately in another report.

These injections were performed following experimental procedures previously described in detail (Rouiller *et al.*, 1998, 1999, 2003; Liu *et al.*, 2002; Tanné-Gariépy *et al.*, 2002). In all cases, sterile surgical procedures were followed. The monkeys were pre-anaesthetized with ketamine (5 mg/kg, i.m.) and treated with the analgesic Carprofen (Rymadil; 4 mg/kg, s.c.), antibiotics (Albipen: ampicillin 10%, 15–30 mg/kg, s. c.), atropine sulfate (0.05 ml/kg i.m.), and with dexamethasone (Decadron, 0.05 ml/kg diluted

1:1 in saline, i.m.). Then, monkeys were anaesthetized with a continuous perfusion through the femoral vein (0.1 ml/min/kg) of a mixture of propofol (1%) and 4% glucose solution to which ketamine was added (65mg/100ml). Animals were placed in a stereotaxic frame for surgery under aseptic conditions. The skull was opened above the parietal lobe on one side, exposing the intraparietal sulcus, which was used as landmark. The dura mater was dissected for visualization of the injection zone. A syringe (Hamilton; 5 or 10 μ L) was inserted perpendicularly to cortical surface and used for tracer injections. Detailed information on the location of injections, tracers injected and amounts delivered are given in Table 1 and the multiple sites of cortical injections for each tracer are illustrated in Figure 2. After injections, the muscles and skin were sutured and the animal was treated during several days with an analgesic (pills of Rymadil mixed with food; 5 mg/kg, p.o.) and an antibiotic (Amoxicilline; 10 mg/kg, p.o.). Injections of tracers were performed 2–3 weeks before the animals were sacrificed. After the survival period, each monkey was pre-anaesthetized with ketamine (5 mg/kg, i.m.) and given an overdose of sodium pentobarbital (Vetanarcol; 90 mg/kg, i.p.). Transcardiac perfusion of saline (0.9%) was followed by paraformaldehyde (4% in phosphate buffer 0.1 M, pH 7.4), and 10, 20 and 30% solutions of sucrose in phosphate buffer. The brain was dissected and stored overnight in a solution of 30% sucrose in phosphate buffer.

Monkey	Areas injected	Tracers	Number of injections	Total amount injected (μ L)
MK1	areas PEa/PE	FR/BDA	7/6	2.8/6
MK2	areas PEa/PE	BDA/WGA	7/6	6/2.4

Table 1. Summary of injection sites and tracers

Histological processing

Frozen sections were cut in the frontal plane (40 μ m thick) with a cryostat and collected in five series. One series was immediately mounted on slides and stored at 4°C for analysis of the fluorescent tracers. One section out of two mounted for fluorescence analysis was later counterstained for Nissl with cresyl violet. Other series were stored in 0.1 M phosphate buffer at 4°C and later processed to visualize BDA or WGA labeling (as previously described in detail in Rouiller *et al.*, 1998, 1999, 2003) as well as for acetylcholinesterase (AChE; Geneser-Jensen and Blackstad, 1971). The labeling was

examined with an Olympus light microscope. In the thalamus, retrogradely labeled thalamocortical neurons were plotted on sections taken at 0.2 mm intervals using Neurolucida (MicroBrightField, Inc., Colchester, VT, USA). The anterogradely BDA-labeled terminal fields, corresponding to dense axonal arborizations with boutons *en passant* and *terminaux*, were also charted with Neurolucida. From the same BDA sections, the precise locations of giant endings and of retrogradely BDA-labeled neurons were also charted. Drawings with plots of labeled cells and terminal fields were then exported in the form of computer files formatted for later processing using the software CorelDraw 12 or Adobe Illustrator 10.

In the two monkeys subjected to tracer injections (Table 1), all series of sections were used to visualize the cells labeled with the various tracers and to assess the parcellation of the thalamus using AChE and Nissl staining. In the same two monkeys, Nissl staining was also used to identify areas PE and PEa using previously established criteria (Pandya and Seltzer, 1982). To better differentiate areas PE and PEa, sections immunostained for SMI-32 (Campbell and Morrison, 1989; Tsang *et al.*, 2000) derived from two other monkeys were analyzed. To reveal SMI-32, sections were processed immunocytochemically as previously described (Liu *et al.*, 2002; Wannier *et al.*, 2005).

Data analysis

Contours of Nissl-stained sections were drawn with the aid of a drawing tube, and then adjacent sections stained for AChE were superimposed using contours and blood vessels. These drawings were scanned and imported in Neurolucida software and then aligned to sections containing plots of fluorescent, WGA or BDA labeling. The distribution of AChE, in addition to the Nissl staining provided means for refined parcellation of thalamic nuclei (Figure 5; see also Morel *et al.*, 2005).

In the present report, we first analyzed the location of anterogradely BDA-labeled axon terminal fields formed by small and/or giant endings. Second, the distribution of retrogradely labeled cells was assessed, to be confronted with the distribution of anterograde labeling. Furthermore, retrograde labeling was analyzed quantitatively as follows:

a) The relative contribution of inputs from different thalamic nuclei to areas PEa and PE was assessed by counting, for each tracer injected, the number of labeled cells in each thalamic nucleus and calculating the percentage of the total number of cells labeled with this particular tracer in the thalamus. This quantitative analysis included the entire rostro-caudal extent of thalamus with a regular interval between consecutive sections analyzed and, for each of them, the entire extent of each thalamic nucleus was systematically scanned for detection of retrogradely labeled neurons. Such a procedure does not correspond to a strict stereological method and therefore possible sampling bias cannot be excluded. However, our analysis was based on relative numbers (percentage of retrogradely labeled neurons in each thalamic nucleus with respect to the total number of labeled neurons in thalamus) and possible bias will thus affect all thalamic nuclei in a similar manner. As a consequence, our comparisons of relative numbers of thalamocortical neurons across thalamic nuclei projecting to the different cortical areas remain valid. A similar method has been used to compare the relative strength of thalamic inputs to different cortical areas (e.g. Matelli *et al.*, 1989; Darian-Smith *et al.*, 1990; Hatanaka *et al.*, 2003; Morel *et al.*, 2005). Moreover, as the number of labeled neurons in thalamus was relatively low, the use of a stereological probe to estimate their number was not appropriate and therefore we counted all labeled neurons. This approach is considered as adequate as all samples were analyzed using the same procedure (Lavenex *et al.*, 2000; Geuna, 2000; Benes and Lange, 2001).

b) Another analysis aimed at measuring the degree of segregation versus overlap between subpopulations of neurons labeled by injections of tracers in areas PEa and PE. An index of overlap was calculated according to the method described by Tanné-Gariépy *et al.* (2002; see also Morel *et al.*, 2005). In brief, on each section of thalamus analyzed, a grid of 0.5 x 0.5 mm units was aligned to the medial thalamic border. Then, the following counts were made for the whole thalamus, without considering thalamic nuclear boundaries: (i) number of square units containing only neurons labeled with the first tracer (N1), (ii) number of square units containing only neurons labeled with the second tracer (N2) and (iii) number of square units containing neurons labeled with one or the other tracer (N3). The N1, N2 and N3 values were averaged over all or part of the thalamus. A mean 'global' index of overlap was calculated from $[N3 / (N1 + N2 + N3)] \cdot$

100]. A value of 0% (with $N_3 = 0$) corresponds to a complete segregation of neurons labeled by each tracer, whereas a mean value of 100% ($N_3 = N_{tot}$, with $N_1 = 0$ and $N_2 = 0$) corresponds to a complete overlap between the two populations of labeled neurons. This procedure was applied for the combination of tracers FR and BDA in monkey 1 (MK1) and the combination of tracers WGA and BDA in monkey 2 (MK2).

Results

Localization of injections sites

Area PE occupies the surface of rostral superior parietal lobule whereas area PEa is located in the upper bank of the intraparietal sulcus. The distinction between areas PE and PEa is based on cytoarchitectonic criteria as initially defined in Nissl material by Pandya and Seltzer (1982) and reported later in other studies (Seltzer and Pandya, 1984, 1986; Matelli *et al.*, 1998). In line with these data (Pandya and Seltzer, 1982), Nissl stained sections adjacent to the injection sites in the two monkeys (Figure 1) allowed us to confirm that cortical layer II of area PE is weakly differentiated, whereas layer III appears broad and clearly distinct from the adjacent layers II and IV. Layer V in PE contains sparse medium sized cells, thought not completely segregated from a modest layer VI (Figure 1B). Confirming previous data (Pandya and Seltzer, 1982), area PEa can be distinguished from area PE by its less prominent layer IV but, on the contrary, by a more developed and better defined layer VI (Figure 1C). As observed in two separate monkeys (see Methods section), immunostaining for SMI-32 provided additional criteria to distinguish area PE from area PEa (Figure 1D, E and F). Area PE is characterized by denser staining of pyramidal cells in layer III (Figure 1E), whereas layer III in area PEa is less densely stained and is formed by smaller cells (Figure 1F). The layer V of area PE is well defined with sparse, large pyramidal cells (Figure 1E), whereas layer V in area PEa is less densely stained with SMI-32 (Figure 1F). SMI-32 stained material exhibits a rather clear transitional zone between areas PE and PEa, as indicated by the dashed line in Figure 1D. A corresponding transitional zone can be seen in Nissl material, but less distinctly. Nevertheless, based on the Nissl staining in the two experimental monkeys, the injections aimed for areas PE and PEa, respectively (see below), were indeed located in the aimed areas (Figure 2).

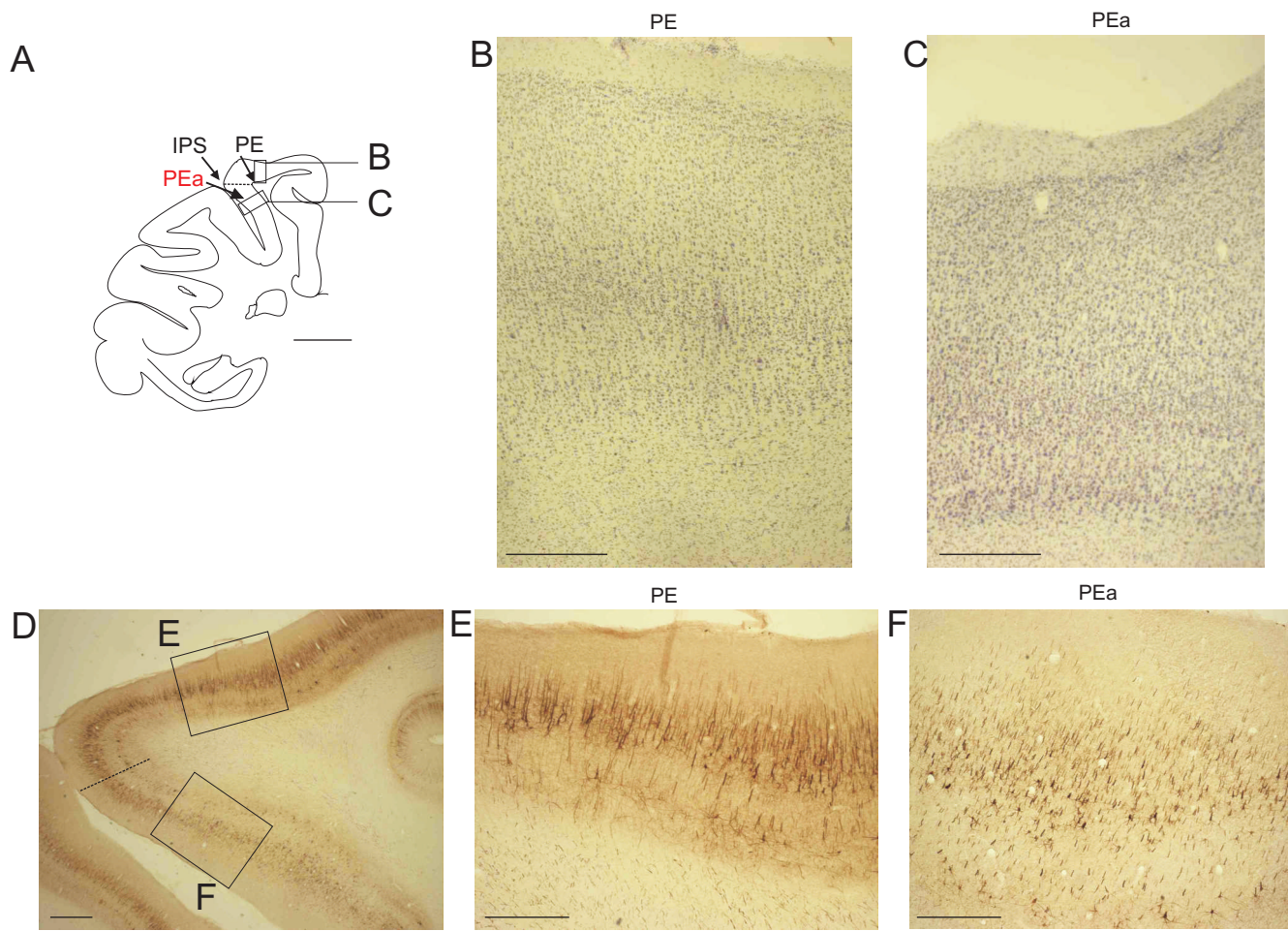


Figure 1

Figure 1: Cytoarchitecture of areas PE and PEa. The localization of areas PE and PEa is indicated in panel A on a frontal section of the left hemisphere of the macaque monkey, with two rectangles pointing to the zones shown by photomicrographs of Nissl staining at higher magnification in panels B (for PE) and C (for PEa). Panel D shows areas PE and PEa on a frontal section immunostained for SMI-32 with two rectangles pointing to the location of the zones shown at higher magnification illustrated in panels E and F. A, scale bar, 10 mm. B and C, scale bar, 500 μ m. D to F, scale bar, 1 mm.

In each of two monkeys, we placed injections at multiple sites in the anterior bank of intraparietal sulcus (IPS), in one case BDA (MK1) and in the other case WGA (MK2), aiming at area PEa. In the same two monkeys, we injected also the superior parietal lobule, FR in MK1 and BDA in MK2, in an area corresponding to PE. The multiple injection sites are reconstructed and illustrated in Figure 2 and a summary of the parameters of injection are listed in Table 1. As illustrated by the serial reconstruction of the multiple injection sites on consecutive sections (Figure 2C, E, G, I), the corresponding tracer spread on all cortical layers, in each cortical area injected. The total volume of cortical tissue injected with each tracer (the sum of all individual injection sites) covers a substantial portion of PE or PEa, certainly much bigger than a simple cortical column.

Thalamic parcellation

The delimitation of thalamic nuclei and their nomenclature follow closely those introduced by Jones (Jones, 1985, 1990; Jones and Hendry, 1989). The distribution of AChE, in addition to Nissl staining, provided further criteria to assess nuclear borders, as illustrated for the caudal part of thalamus in Figure 5. Differences in AChE densities particularly demarcate PuA and PuM from VPL laterally and CM-Pf and CL medially, or from SG-Li complex more caudally. Also PuI is clearly distinguished from adjacent PuL by enhanced AChE staining. In the anterior part of the thalamus, delimitation of motor nuclei, in particular area X of Olszewski (1952) was also more reliably assessed by combining AChE and Nissl, as reported before (Morel *et al.*, 2005).

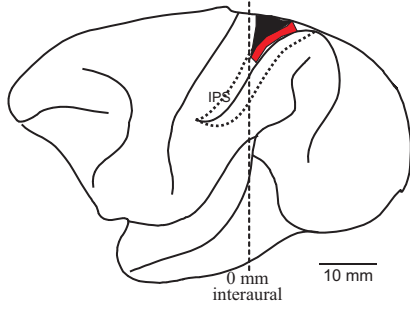
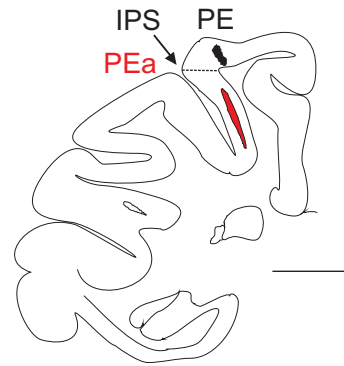
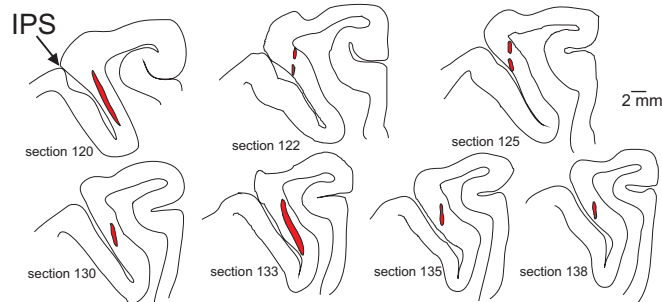
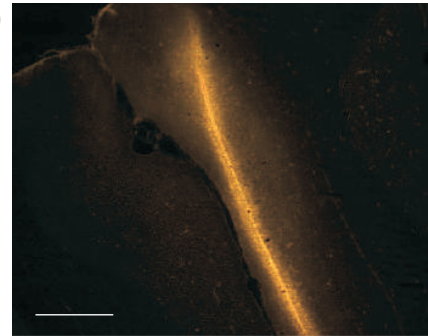
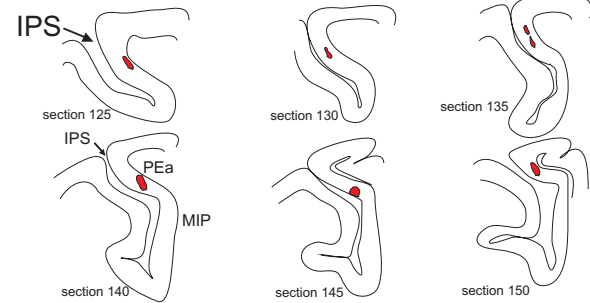
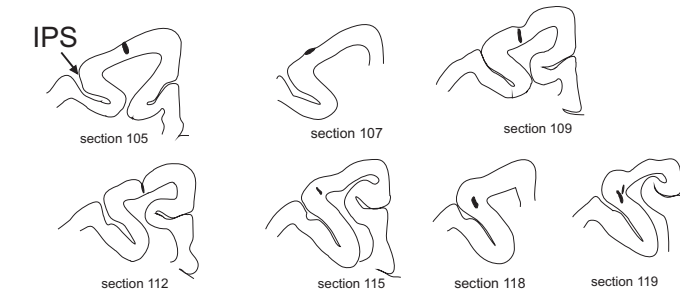
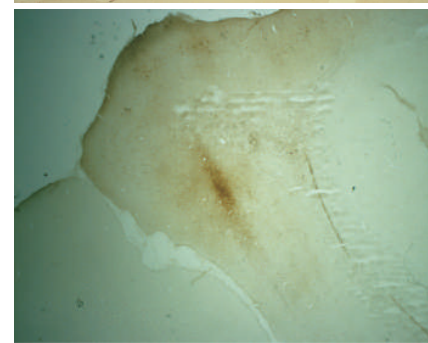
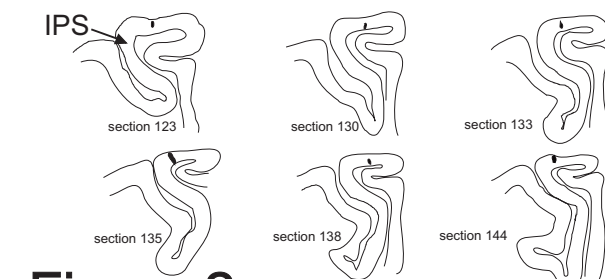
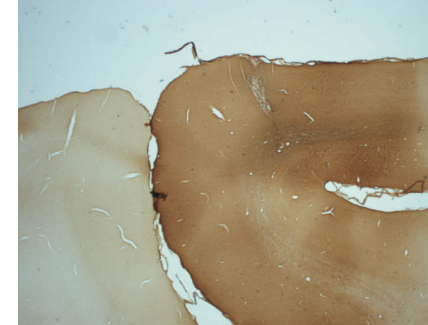
A**B****C Injection of FR in area PEa (MK1)****D****E Injection of BDA in area PEa (MK2)****F****G Injection of BDA in area PE (MK1)****H****I Injection of WGA in area PE (MK2)****J****Figure 2**

Figure 2: Location of injection sites. Injections in area PE are indicated in black, injections in area PEa in red. The drawings in panels A and B show the location of injections on a lateral view and on a frontal section of the left hemisphere, respectively. Location and photomicrographs of the FR injection site in area PEa for MK1 (C and D), the BDA injection site in area PEa for MK2 (E and F), the BDA injection site in area PE for MK1 (G and H) and the WGA injection site in area PE for MK2 (I and J). The photomicrographs were taken in the center of the injection site. The multiple sites of injection were reconstructed for each tracer from several consecutive sections, arranged from rostral to caudal in left panels. A and B, scale bar, 10 mm. C to J, scale bar, 2 mm.

Corticothalamic projections

BDA is the anterograde tracer of choice to establish the corticothalamic (CT) projections originating from areas PEa and PE, allowing identification of two types of CT terminals, corresponding to small (<2 μ m in diameter) and giant endings (2-6 μ m). The topographical distribution of BDA axonal terminal fields in the thalamus is shown in Figures 3-6. Zones with small endings are indicated by yellow spots, whereas territories with giant endings are depicted by blue triangles. Typical CT axonal terminal fields formed by small endings or giant endings are illustrated in Figure 6.

After BDA injection in area PE (MK1, Figure 3; Figure 5G and H), the main CT projection formed by small endings terminated in LP, VPL and PuM. Moreover, few additional clusters of small endings were found in VLpd, CL and CM. Giant CT endings were observed in LP, VPL and PuM. The injection of BDA in area PE revealed a gradient of labeling from rostral to caudal in the thalamus, with a more prominent labeling caudally.

After BDA injection in area PEa (MK2, Figure 4; Figure 5A, C and E), the largest and densest CT terminal field formed by small endings was located in the thalamic nuclei LP, VPL, PuA, PuL and PuM. Additional, smaller and less dense clusters were found in VPI, CL, MD and CM. Giant CT endings were observed mainly in LP, VPL, PuA and PuM, with fewer, in MD and PuL. As for the injection in PE, the density of the labeling was less prominent in rostral thalamic nuclei like VA or VLa than in caudal thalamic nuclei like LP or PuM. To illustrate more precisely the distribution of labeling caudally, additional intermediate sections of the caudal thalamus are shown in Figure 5 (panels A, C and E for MK2; panels G and H for MK1).

MK1

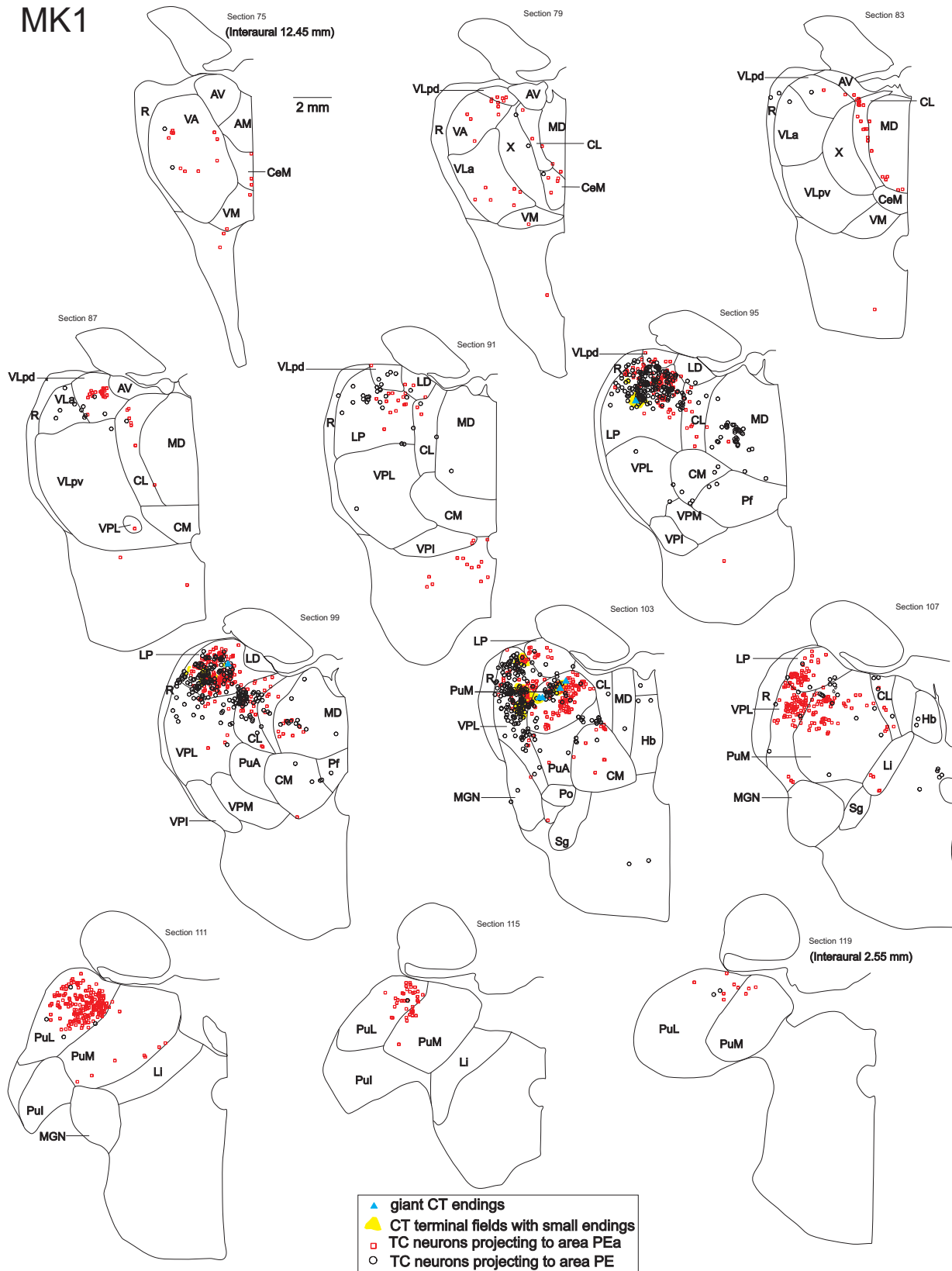


Figure 3

Figure 3: Distribution of anterograde (small and giant CT endings) and retrograde (TC neurons) labeling in the thalamus, after injections of BDA (open black circles) and FR (open red squares) in areas PE and PEa, respectively, in MK1. The anterograde labeling (yellow areas and blue triangles) applies only for the BDA injection in area PE. Sections are arranged from rostral to caudal (75–119) and intervals between two consecutive sections are 0.2 mm. Additional sections (101, 104) in the main zone of interest are shown for the same animal in Figure 5 (panels G and H). The corresponding stereotaxic levels (in mm) of monkey brain atlas (Paxinos *et al.*, 2000) are indicated in parentheses for the most rostral and caudal sections. See list of abbreviations.

The respective distribution of the giant versus small CT endings can be compared for MK2 in Figures 4, 5 (A, C, E) and 6A. Clearly, the small CT endings (yellow areas) formed larger terminal fields than the areas where giant endings are present (blue triangles). There are widespread CT projection territories formed exclusively by small endings, representing in extent most of the CT terminal fields. Such large areas composed exclusively of small CT endings can be seen especially in LP (e.g. section 85 in Figure 5A), PuA (section 87 in Figure 4), VPL (section 89 in Figure 5C and section 90 in Figure 6) and in PuL (section 91 in Figure 4). The CT terminal fields containing giant endings are, in nearly all cases, mixed terminal fields as they correspond to restricted territories where both types of terminals are present (see Figure 6D and the overlap of blue triangles onto yellow areas in Figures 4, 5 and 6). There is a general tendency for giant endings to be located at the periphery of the larger terminal fields formed by small endings. Typically, on a given thalamic section, giant endings are distributed into multiple small zones of projection, most often across distinct thalamic nuclei. For instance, in section 87 (Figure 4), giant endings were seen in LP, PuA and VPL and, more caudally, in VPL, PuA and PuM (section 90 in Figure 6). The CT projection formed by giant endings are restricted to multiple, small territories but widely dispersed across several thalamic nuclei, representing an important feature regarding their possible role for processing and transfer of information (see discussion). In MK1 (Figure 3), although less clearly visible due to a generally less dense CT projection, high magnification drawings (not shown) confirmed these features, with a broader distribution of small CT endings than giant endings, the latter forming small territories overlapping the terminal fields formed by small endings at their periphery. Giant CT endings were seen mainly in LP and PuM in MK1.

MK2

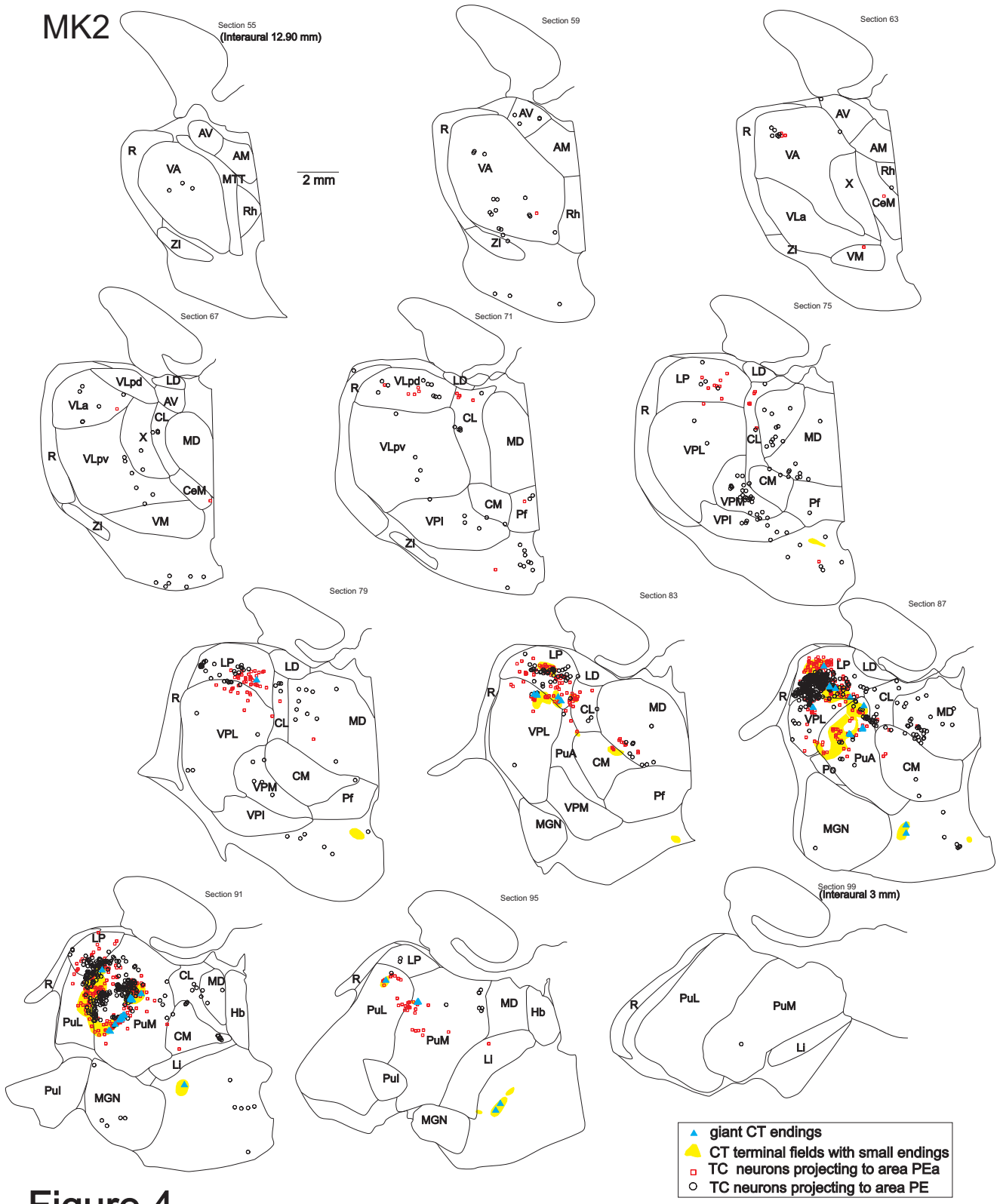


Figure 4

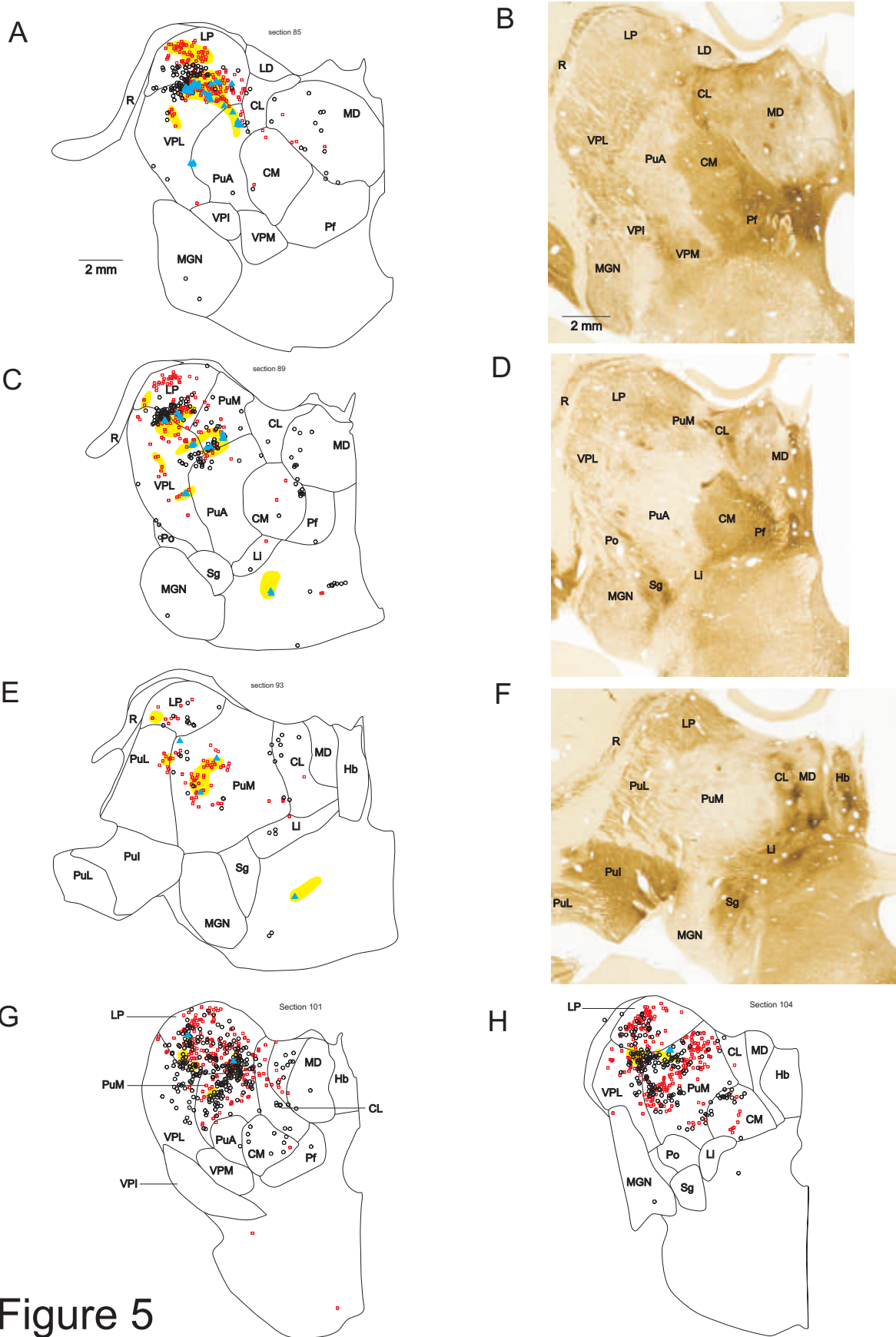
- ▲ giant CT endings
- ▲ CT terminal fields with small endings
- TC neurons projecting to area PEa
- TC neurons projecting to area PE

Figure 4: Distribution of anterograde (small and giant CT endings) and retrograde (TC neurons) labeling in MK2 in the thalamus after injections of WGA (open black circles) and BDA (open red squares) in areas PE and PEa, respectively. The anterograde labeling applies only for the BDA injection in area PEa. Same conventions as in Figure 3. Additional sections (85, 89, and 93) in the main zone of interest are shown for the same animal in Figure 5 (panels A, C and E).

Thalamocortical projections

The distribution of retrogradely labeled neurons in thalamus after injections of tracers in areas PE and PEa is shown in Figures 3 (for MK1), 4 (for MK2) and 5 (both monkeys). The consecutive frontal sections of thalamus show only sparse retrograde labeling rostrally, at levels of motor thalamic nuclei VA, VL_a, VM or X. In contrast, a high number of neurons projecting to area PEa was found in the caudal thalamic nuclei LP, VPL, PuM and PuL. This was also true, except for PuL, for the neurons projecting to area PE. Considering the whole thalamus, the labeling for TC projections to areas PEa and PE was densest in LP, VPL and PuM. For PuL, the retrograde labeling was dense only after injection in area PEa. A few BDA retrogradely labeled neurons are visible in panel C of Figure 6 (arrows), whereas FR and WGA labeled TC neurons are illustrated in panels E and F of Figure 6.

More quantitatively, Figures 7A and 7C show that the majority of TC projections to area PEa originate from several thalamic nuclei such as LP (36% of TC connections for MK1 and 42 % for MK2), PuM (18% for MK1 and 18% for MK2), PuL (especially for MK1 with 27% of TC connections, 3% only for MK2) and VPL (3% for MK1 and 18 % for MK2). Less dense TC projections to area PEa originate from the thalamic nuclei CL, MD and PuA (for MK2). The TC projections to area PE are quantitatively shown in Figures 7B and 7D, with the main thalamic nuclei of origin being LP (57% of TC connections for MK1 and 36% for MK2), PuM (14% for MK1 and 10% for MK2), VPL (11% for MK1 and 12% for MK2) and MD (5% for MK1 and 9% for MK2). Fewer neurons in CL, CM and PuA (for MK2) project to area PE. Overall, the main thalamic nucleus projecting to both areas PEa and PE is clearly LP accompanied by significant input coming from PuM and VPL. Moreover, as for CT connections, TC projections to areas PEa and PE are densest in the caudal thalamic nuclei.



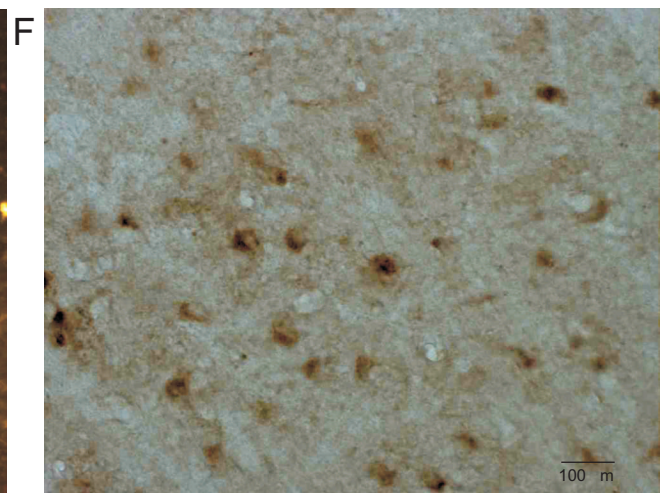
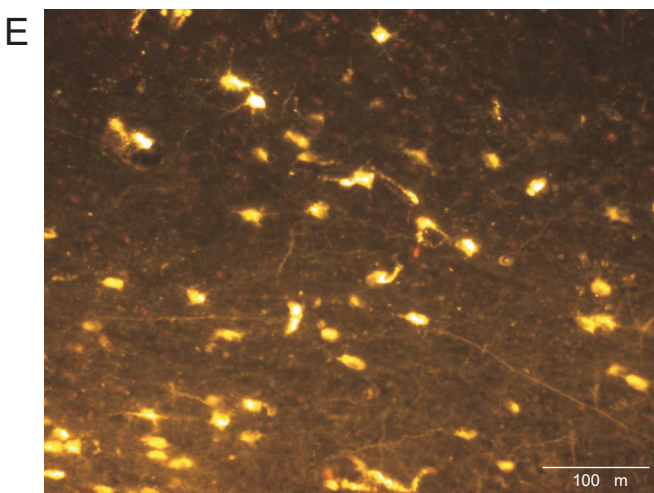
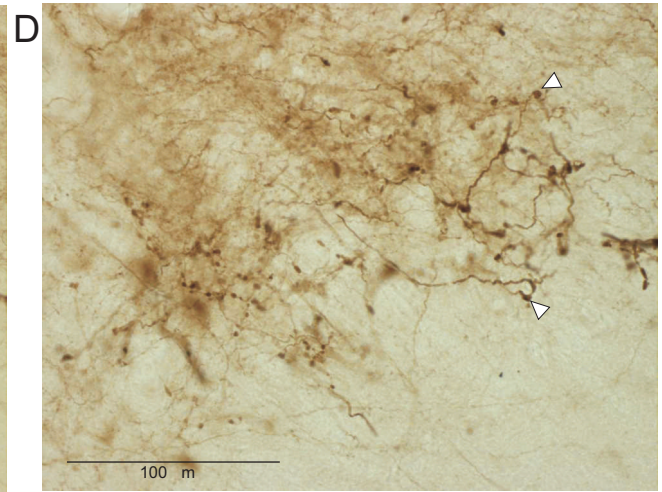
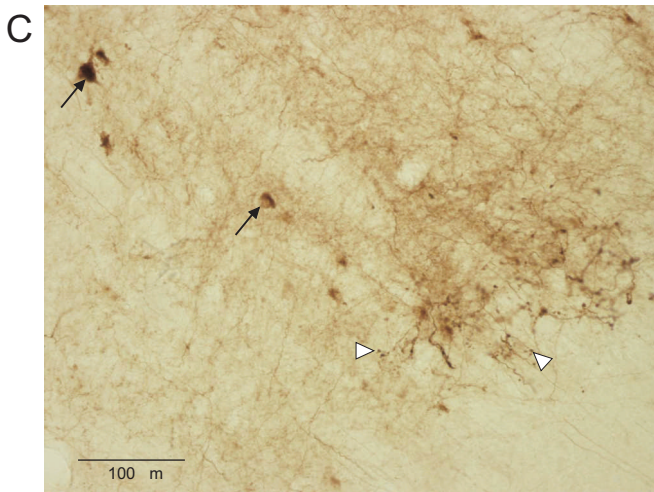
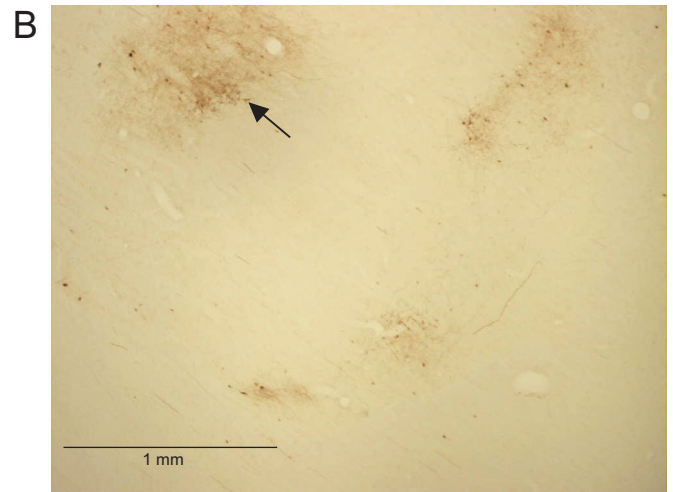
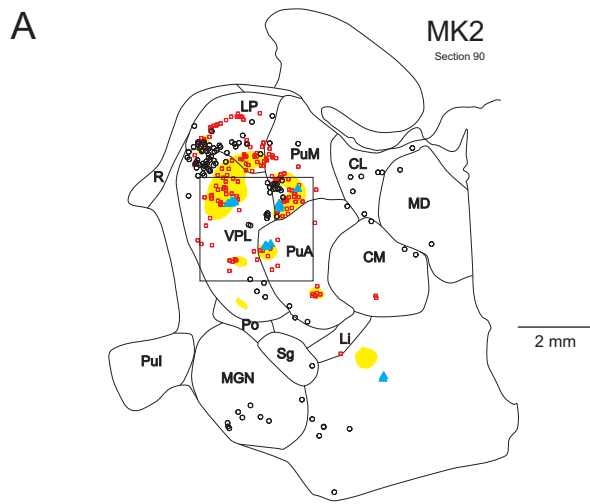


Figure 6

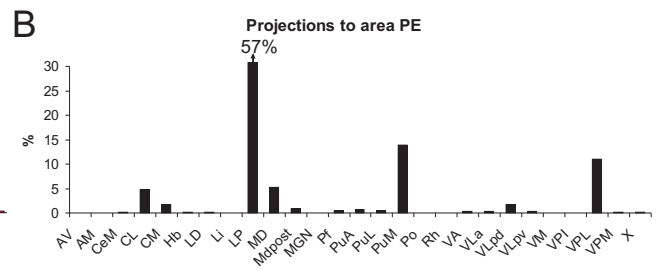
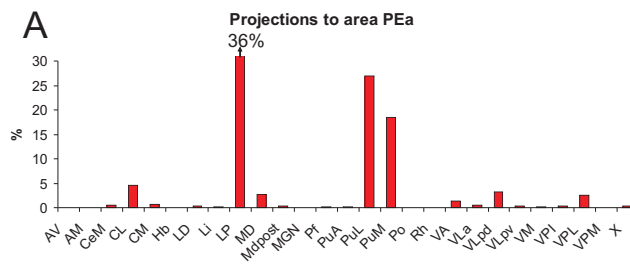
Figure 5: Additional sections to illustrate more precisely the distribution of CT and TC labeling in the caudal part of the thalamus (A, C and E for MK2; G and H for MK1). Photomicrographs of sections adjacent to those in A, C and E, and stained for AChE, are shown in B, D and F. Same conventions as in Figures 3 (panels G, H) and 4 (A, C, E).

Figure 6: Photomicrographs of corticothalamic endings (B, C and D). Small CT endings correspond to the yellow territories shown in panel A (same conventions as in Figure 3). Examples of giant endings are shown with white arrowheads (C and D). Panel B corresponds to the square area in panel A. Panels C and D are high magnification of the region pointed by an arrow in panel B. BDA labeled TC neurons are pointed by black arrows in panel C. Panel E illustrates retrogradely labeled neurons in the thalamus after injection of FR in area PEa (MK1), and panel F, labeled neurons in the thalamus as a result of WGA injection in area PE (MK2).

Overlap versus segregation of thalamocortical projections to areas PE and PEa

The distribution of retrogradely labeled neurons after multiple tracer injections in areas PE and PEa, as represented in Figures 3, 4 and 5, shows at first glance that the degree of overlap versus segregation between thalamic projections to these two parietal cortical areas varies across thalamic nuclei (or groups of nuclei). In order to estimate more quantitatively the degree of overlap versus segregation of these TC projections, an index of overlap between two populations of labeled neurons was calculated for the two tracers injected in areas PE and PEa in each monkey (as explained in Materials and Methods). For methodological reasons, this calculation was applied to the entire thalamus, without considering nuclear boundaries. Figures 7E and F display the degree of overlap between the TC connections of areas PE and PEa along the rostrocaudal axis of thalamus. The average percentage of overlap of the TC projections directed to areas PE and PEa on the entire thalamus is 20% for MK1 and 11% for MK2. However, considering only the caudal part of thalamus (from the rostral limit of LP and VPL nuclei to the caudal extent of PuM), the average overlap rises up to 36% for MK1 and 26% for MK2.

MK1



MK2

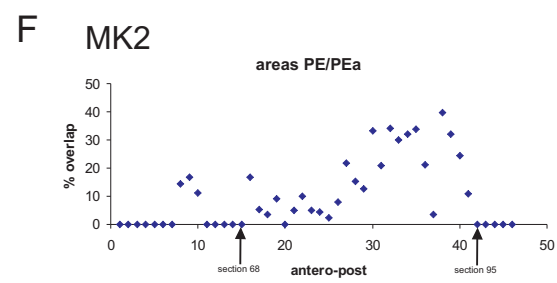
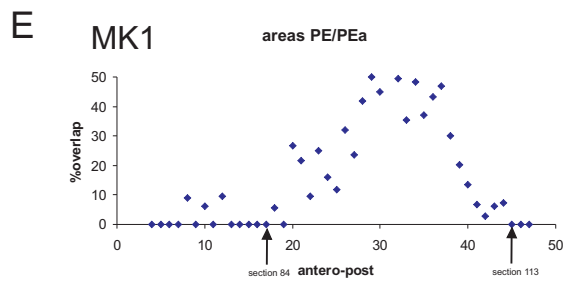
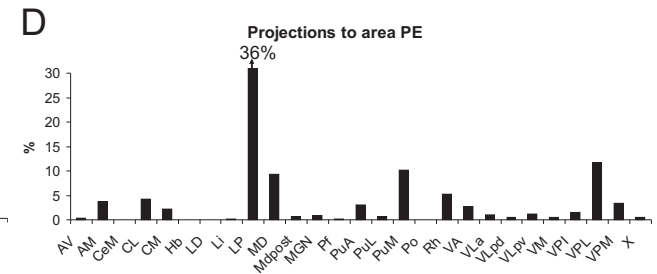
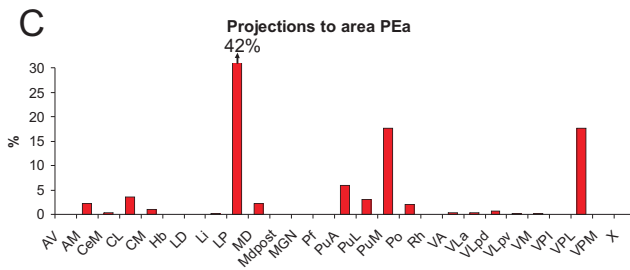


Figure 7

Figure 7: Quantitative distribution of thalamocortical projections directed to areas PE and PEa. A, B, C and D: Histograms of the percentages of labeled cells in each thalamic nucleus with respect to the total number of cells in thalamus labeled by each of the injected cortical areas. Panels A and B are histograms for thalamocortical projections to areas PEa and PE, respectively, for MK1. Panels C and D are histograms for thalamocortical projections to areas PEa and PE, respectively, for MK2. For each histogram, the sum of all bins is 100%. Panels E and F: Overlap versus segregation of thalamocortical projections to areas PE and PEa, plotted as a function of the rostro-caudal location of the corresponding section of the thalamus in MK1 (E) and MK2 (F). Sections are numbered 1-50, from rostral to caudal, and intervals between sections are 200 μ m. Arrows indicate the position of sections illustrated in Figure 3 for panel 6E and in Figure 4 for panel 6F.

Discussion

Location of injection sites

Two distinct sub-areas of the posterior parietal cortex were injected in the superior parietal lobule. The region injected in the anterior bank of IPS corresponds to area PEa (named also area 5v) whereas the region injected in the anterior bank surface of IPS is area PE (named also area 5d), as referred to in previous studies (Pandya and Seltzer, 1982; Seltzer and Pandya, 1984, 1986; Matelli *et al.*, 1998).

Topography of TC projections

The distributions and relative proportions of labeled cells in different thalamic nuclei after tracer injections in areas PEa and PE were quantified in the two monkeys (Figure 7). There is variability between MK1 and MK2, especially for the projections to area PEa originating from PuL and VPL. This variability is probably due to some variations of injection sites: in contrast to the injection in area PEa for MK1, which was restricted to this area, the injection site for MK2 was slightly more caudal than for MK1 and possibly spread to area MIP. It is also possible that there was an uptake of the tracer in the area VIP in the fundus of IPS for the injection in PEa for MK1. These spreadings could explain that retrograde labeling was higher in PuL but less dense in VPL for MK1 than for MK2 (see Baleyrier and Morel, 1992).

Overall, our main findings are that TC projections to area PEa originate mainly from LP, PuM and VPL and from LP, PuM, VPL and MD to area PE. A less dense, but stable across monkeys, TC projections to areas PE and PEa originate from CL. In the

monkey, few previously available retrograde tracing studies for area PE yielded contrasting results: whereas Pearson *et al.* (1978) and Jones *et al.* (1979) found projections originating only from LP, CL and PuA, Miyata and Sasaki (1983) as well as Avendano *et al.* (1990) observed major projections from LP and PuA, accompanied by moderate to heavy projections from VL, CL, PuM, VPL, CM and a modest contribution from MD, VPI and PuL. In general agreement, Pons and Kaas (1985) observed retrograde labeling in VPL, LP and PuA after injection in area 5. Another study (Acuna *et al.*, 1990) reported TC projections to area 5 originating from different thalamic nuclei such as LP, PuL, PuA and very few from PuM, MD and CM, but not from PuL. Our results (Figure 7) are in general agreement with Miyata and Sasaki (1983), Avendano *et al.* (1990) and Acuna *et al.* (1990) with however some discrepancies in the respective weight of the projections, such as sparse labeling in PuA and a quite dense labeling in PuM (thus diverging from Acuna *et al.*, 1990). These quantitative differences in origin of TC projections may be explained by the differences in the precise location of the injection sites. Indeed, the injection sites performed by Avendano *et al.* (1990) were more medial than our injections. The injection sites reported by Pearson *et al.* (1978) were more rostral than our injections. Moreover, in contrast to these studies, we performed several injections (up to seven) in area PE. Compared to the injection sites performed by Acuna *et al.* (1990), our injection sites clearly covered a larger rostro-caudal extent.

The present study and others (Miyata and Sasaki, 1983; Pons and Kaas, 1985; Avendano *et al.*, 1990) on TC connections of area 5 show clearly the existence of projections from VPL to area 5. The ventroposterior nucleus has been shown to have a somatotopic organization (Welker, 1974; Kaas *et al.*, 1984; Kaas and Pons, 1988; Rausell *et al.*, 1998). In the present study in particular, retrograde labeling was found in VPL after injections in areas PE and PEa dorsally. The labeled part of VPL corresponds most likely to trunk representation. As we did not perform an injection of two different tracers in the same area (areas PE or PEa) in the same animal, the present data are not suitable to address the issue of the somatotopic representation in these sub-regions of area 5. The present study demonstrates that areas PE and PEa share several common properties regarding the origin of their TC projections. At the level of corticocortical connections, many studies have investigated the cortical network of areas PE and/or PEa. First of all

the two areas are interconnected. In addition, both areas have reciprocal corticocortical connections with the primary motor cortex (Leichnetz, 1986), area 6 (in particular SMA-proper) (Petrides and Pandya, 1984; Luppino *et al.*, 1993, Matelli *et al.*, 1998), frontal eye field (FEF) (Stanton *et al.*, 1995, 2005) and with areas 1, 2 and 3a (DeFelipe *et al.*, 1986; Burton and Fabri, 1995) (see also Pons and Kaas, 1986, for review). The areas PE and PEa have also their own separate network: area PE projects to dorsal area 4 (Petrides and Pandya, 1984) whereas the motorcortical larynx area projects to area PEa (Simonyan and Jurgens, 2002). Moreover, area PEa receives input from the ventral and caudal superior parietal lobule (areas PE and PEc) as well as from the medial surface of the parietal lobule (area PGm) (Seltzer and Pandya, 1986). Finally, area PEa has a small projection to the parieto-occipital area V6A (Caminiti, 1999; Marconi *et al.*, 2001), while area PE is reciprocally connected with area PG (7a) (Neal *et al.*, 1990). Overall, the corticocortical connections of areas PE and PEa are established predominantly with motor and somatosensory areas of the neocortex.

On a functional point of view, microstimulation of posterior parietal cortical areas, including area 5, evoke ecologically relevant behaviors including defensive movements, hand to mouth movements, facial grimaces and aggressive movements (Cooke *et al.*, 2003; Stepniewska *et al.*, 2005). Furthermore, an electrophysiological study (Acuna *et al.*, 1990) in area PE and in the lateral posterior and pulvinar nuclei (LP-Pu) of thalamus in a monkey executing reaching limb movements showed that the majority of cells in area PE were classified as reaching related cells. The lateral-posterior and pulvinar cells were also reaching related neurons but depended more on the intentionality of movement than cells in area PE. Parietal ablations in monkeys have confirmed involvement of area PE in reaching movements (Ettlinger and Kalsbeck, 1962; Lamotte and Acuna, 1978). Area PE and the LP-Pu complex have reciprocal connections. In line with the present study, area PE was reported to receive its thalamic input mainly from the LP-Pu complex (see also Trojanowski and Jacobson, 1976; Yeterian and Pandya, 1985). A cooperation between area PE and the pulvinar nucleus during goal directed movements is thus likely. Moreover, in monkey, lesions in area PE and area 7 decreased the precision of visually guided movement (Fabre-Thorpe *et al.*, 1986). On the other hand, area PEa has been shown to play a role in eye-hand coordination during

reaching movements (Marconi *et al.*, 2001) and has connections with parietal areas V6A and PEc, as well as with motor cortex. In conclusion, areas PE and PEa, classically known as sensorimotor association areas, participate also to the control of visually guided movements (Pandya and Seltzer, 1982; McGuire *et al.*, 1989) and, in particular, area PE is involved in egocentric representation of reaching in monkeys (Acuna *et al.*, 1990; for review, see Lacquaniti *et al.*, 1995; Kalaska, 1996). Moreover, in a recent electrophysiological study in area 5 (Gardner *et al.*, 2006) conducted on macaque monkeys trained to a prehension task, it was found that the activity of 88% of task-related neurons was influenced during approach, contact and grasp of the object in area 5.

As described above, the thalamic inputs to areas PE and PEa originate principally from LP. Such predominant projection from LP to area 5 has been reported earlier by Pons and Kaas (1985). The nucleus LP is also closely interconnected with area 7 (Burton and Jones, 1976), including the three visually mapped dorsomedial, medial and posterior parietal areas (Graham *et al.*, 1979). Another substantial source of input to areas PE and PEa appears to be the nucleus VPL, known as the main somatosensory relay (Kaas and Pons, 1988, for review). The third main input to areas PE and PEa comes from PuM. PuM projects also to the cortical areas FEF, V4, MT, IT, area 7, the belt and the parabelt of the auditory cortex, the prefrontal cortex and the cingular cortex (see Stepniewska, 2004, for review) and could be implicated in the control of visually guided movements (Fabre-Thorpe *et al.*, 1986). Otherwise, rostral portions of the dorsal thalamus, generally associated with motor processing (Vitek *et al.*, 1994; Vitek *et al.*, 1996), also provide input to the areas PE and PEa, as well as MD (particularly to area PE), CL and PuA. Thus, the present study confirms that areas PE and PEa are sensorimotor areas in general, with a particular role in visually guided movements.

Overlap versus segregation of TC projections to areas PE and PEa

The overlap between zones of origin of the TC projections to areas PE and PEa is considerable, especially in the caudal thalamus. Indeed, both areas receive their main thalamic inputs from the caudal thalamic nuclei LP, PuM and VPL. In addition, but to a lesser extent, areas PE and PEa receive both TC inputs from the thalamic nuclei PuL, CL and MD. On a quantitative point of view, the degree of overlap of the TC projections to

areas PE and PEa amounts to 36% for the caudal thalamic nuclei, which can be compared, using the same criteria, to that between TC projections to the rostral (PMv-r) and caudal (PMv-c) parts of ventral premotor cortex (38%) or to the rostral (PMd-r) and caudal (PMd-c) parts of dorsal premotor cortex (39%) in the rostral thalamus (Morel *et al.*, 2005). For further comparison, the TC overlap found here for areas PE and PEa (36%) is higher than that found for pre-SMA and SMA-proper (20%, see Morel *et al.*, 2005).

The large overlap of the zones of origin of the TC projections to areas PE and PEa opens the possibility that a single TC neuron may send a diverging projection to both PE and PEa. Such diverging TC projection would be represented by double labeled cells. Unfortunately, this issue could not be addressed here as the combination of the two tracers in the same animal (FR and BDA in MK1; WGA and BDA in MK2) did not allow the visualization of double labeling as each marker was revealed and analyzed on distinct series of sections.

Morphology and topography of CT endings

The dual pattern of CT projections refers to the presence of small and giant endings, as well as to the pattern of arrangement of giant endings. The present study is the first report on the distribution of small and giant CT endings originating from the posterior parietal areas PE and PEa. Small endings were more widely distributed and numerous than giant endings, in line with previous observations for the motor, auditory, somatosensory and visual systems (Rouiller and Welker, 2000 for review). Thus, the present data extend the concept of a dual morphology and topography of the CT terminals to the associative parietal cortex. In monkeys, the duality of small and giant CT endings is well established concerning the primary cortical areas, such as M1 (Rouiller *et al.*, 1998), V1 (Rockland, 1996), 3b (Darian-Smith *et al.*, 1999), considered as S1 “proper” (Kaas, 1983; Kaas and Pons, 1988) and A1 (Rouiller and Durif, 2004). The dual CT projection was also shown for area 1, area 7a and area Opt, the caudal most area of IPL (Darian-Smith *et al.*, 1999; Taktakishvili *et al.*, 2002), and therefore the present study confirms the existence of a dual pattern of CT endings also for non primary parietal cortical areas, area 5 in the present case.

In terms of topographical organization of CT connections, our data show a distribution of both small and giant endings from area PEa in the thalamic nuclei LP, VPL, PuA, PuM, MD and PuL and from area PE in LP, PuM, and VPL. These results are in agreement with previous study of the CT connections of posterior parietal regions (Yeterian and Pandya, 1985).

Reciprocity of CT and TC projections

In general, most studies report that TC and CT systems of projection largely overlap in thalamus, thus implying that the territories formed by CT small and giant endings generally match the clusters of TC neurons. This general match of CT terminals and TC neuronal clusters was reported for the primary auditory cortex in the cat (Winer and Larue, 1987) as well as in motor cortex in monkeys (Rouiller *et al.*, 1998, 2003). However, more detailed observations provided evidence for some mismatch, although non-overlapping territories were spatially relatively restricted. A non-strict reciprocity of CT and TC projections has also been observed for the posterior parietal cortex (Darian-Smith *et al.*, 1999 and Taktakishvili *et al.*, 2002). At first sight, TC and CT matching zones are also present here as a result of BDA injection in areas PE and PEa, more so after injection in area PEa (Figure 3; Figure 5 panels A, C and E) than in area PE (Figure 4; Figure 5 panels G and H). However, in both monkeys, although more prominently in MK1, there are large zones of thalamus with labeled TC neurons but devoid of anterograde labeling (outside the yellow zones in Figures 3-5). In other words, the TC territories appear larger than the CT ones, a mismatch that seems to be more pronounced for areas PE and PEa than for other cortical areas such as primary auditory (Rouiller and Durif, 2004), primary motor and premotor cortical areas (Rouiller *et al.*, 1998; 2003). Each cortical area was injected at multiple sites, which cover the different cortical layers if we considered all these sites (see Figure 2). However, it cannot be excluded that the BDA injections did not cover equal volume of cortex in layers III/IV, targets of TC projection, and in layers V/VI, sources of CT projections. This could be a part of explanation of the mismatch. Another possible reason for substantial mismatch is that, as apparent in Figure 2, the BDA injection may not be restricted to the same single cortical

columns for the different layers (III/IV versus V/VI) and therefore distinct thalamic territories will be labeled for the TC and CT projection thus introducing mismatch.

Functional significance of the small and giant endings CT projections

Different roles for the CT projections were proposed in previous studies (Welker *et al.*, 1987; Rouiller and Welker, 1991; Rouiller *et al.*, 2003) and reviewed extensively by Rouiller and Welker (2000) and Sherman and Guillery (2005). Small CT terminals (originating from layer VI neurons) are typically present in the projection serving the feed-back control of cerebral cortex on the thalamic nucleus from which it receives its main inputs and is typically associated to a modulatory function. In contrast, giant terminals (originating from layer V neurons) are involved in feed-forward projections by which activity from a cortical area is distributed, via the thalamus, to other parts of cerebral cortex. Functionally, the giant endings CT projection is considered as a driving activity. This functional disparity (modulator versus driver) is supported by electrophysiological data derived from *in vitro* preparations (Li *et al.*, 2003; Reichova and Sherman, 2004). The most common EPSPs, produced by stimulation of layer VI neurons, showed a graded, long latency response with slower rise time than the less frequently encountered EPSPs (arising from layer V stimulation) characterized by large, all or none response with shorter latency.

The cross-species and cross-systems comparison reveals differences in the mode of feed-forward projections, which may be involved in the activation of other parts of the same cortical area or of other, remote cortical areas. It is interesting to note that at the level of the neocortex, the cortico-cortical feedback connections have also been described as more widespread than feedforward ones (Maunsell and Van Essen, 1983; Salin et Bullier, 1995). Like the feedforward connections in the cortex, the CT projections formed by thick fibers and terminating with giant endings represent the support for fast, secure, transthalamic interactions between distant cortical regions (see also Feig and Harting, 1998; Sherman and Guillery, 2002; van Horn and Sherman, 2004). Although, one may expect the giant CT endings to be strictly segregated from the small CT endings, thus corresponding to a clear functional separation of the driving and modulatory influences of the cortex onto the thalamus, it is usually not the case. Indeed, in general, giant CT

endings co-localize with some small CT endings, an observation that was also true here for area 5 in the thalamic nuclei LP, PuM, PuA and VPL. These thalamic nuclei send TC projections to cortical areas remote from area 5, such as somatosensory areas 3b and 1, area 7, the lateral intraparietal area (LIP), the prefrontal cortex, the Frontal Eye Field (FEF), the infero-temporal area (IT), the auditory cortex (parabelt) and the motor cortex. If the CT and TC territories in the thalamus overlap, they represent a possible anatomical support for rapid and secure transthalamic transmission of information from area 5, via LP, PuA, PuM and VPL to the above mentioned cortical areas, in other words to remote cortical regions in the parietal, temporal and frontal lobes.

In conclusion, the present study supports the notion that area 5 in the macaque monkey comprises two cytoarchitectonally distinct sub-areas, PE and PEa, as assessed in Nissl and SMI-32 stained material. The areas PE and PEa have largely comparable patterns of TC and CT projections, mainly with the caudal thalamus, more specifically with the nuclei LP, PuM and VPL. The thalamic territories projecting to areas PE and PEa overlap to a significant extent, as much as those directed to the two subdivisions of the dorsal premotor cortex (PMd-c and PMd-r) or the ventral premotor cortex (PMv-c and PMv-r). Finally, the present TC and CT projections observed for the areas PE and PEa represent a possible anatomical substrate for transthalamic, multisensory and sensorimotor integration processes involving area 5 in primates.

Acknowledgements

The authors wish to thank technical assistance of Véronique Moret, Georgette Fischer, Françoise Tinguely, Christine Roulin and Veronika Streit (histology), Josef Corpataux, Bernard Bapst, Laurent Bossy and Bernard Morandi (animal house keeping), Laurent Monney (informatics).

Grant Sponsors: Swiss National Science Foundation, grants No 31-61857.00, 310000-110005 (EMR), Novartis Foundation; The Swiss National Science Foundation Centre of Competence in Research (NCCR) on "Neural plasticity and repair".

Reference List

Acuna C, Cudeiro J, Gonzalez F, Alonso JM, Perez R (1990) Lateral-posterior and pulvinar reaching cells-comparison with parietal area 5a: a study in behaving *Macaca nemestrina* monkeys. *Exp Brain Res* 82: 158-166.

Avendano C, Stepniewska I, Rausell E, Reinoso-Suarez F (1990) Segregation and heterogeneity of thalamic cell populations projecting to superficial layers of posterior parietal cortex: a retrograde tracer study in cat and monkey. *Neuroscience* 39(3): 547-59.

Bajo VM, Rouiller EM, Welker E, Clarke S, Villa AEP, de Ribaupierre Y, de Ribaupierre F (1995) Morphology and spatial distribution of corticothalamic terminals originating from the cat auditory cortex. *Hear Res* 83: 161-174.

Baleyrier C, Morel A (1992) Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci* 8: 391-405.

Benes FM, Lange N (2001) Two-dimensional versus three-dimensional cell counting: a practical perspective. *TINS*, 24, 11-17.

Bourassa J, Deschênes M (1995) Corticothalamic projections from the primary visual cortex in rats: a single fiber study using biocytin as an anterograde tracer. *Neuroscience* 66(2): 253-63.

Bourassa J, Pinault D, Deschênes M (1995) Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: A single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *Eur J Neurosci* 7: 19-30.

Burton H, Fabri M (1995) Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus. *J Comp Neurol* 15;355(4): 508-38.

Burton H, Jones EG (1976) The posterior thalamic region and its cortical projection in New World and Old World monkeys. *J Comp Neurol* 168: 520-523.

Cappe C, Barone P, Rouiller EM (2005) Anatomical support for a role of the thalamo-cortical pathway in the multisensory integration in monkeys. *35th meeting of the Society for Neuroscience (SFN)*, Washington (USA), abstr. 617.9-T.

Caminiti R, Genovesio A, Marconi B, Mayer AB, Onorati P, Ferraina S, Mitsuda T, Giannetti S, Squatrito S, Maioli MG, Molinari M (1999) Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur J Neurosci* 11(9): 3339-45.

Campbell MJ, Morrison JH (1989) Monoclonal antibody to neurofilament protein (SMI-32) labels a subpopulation of pyramidal neurons in the human and monkey neocortex. *J Comp Neurol* 282(2): 191-205.

Cooke DF, Taylor CS, Moore T, Graziano MS (2003) Complex movements evoked by microstimulation of the ventral intraparietal area. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(10): 6163-8.

Darian-Smith C, Darian-Smith I, Cheema SS (1990) Thalamic projections to sensorimotor cortex in the macaque monkey: use of multiple retrograde fluorescent tracers. *J Comp Neurol* 299: 17-46.

Darian-Smith C, Tan A, Edwards S (1999) Comparing thalamocortical and corticothalamic microstructure and spatial reciprocity in the macaque ventral posterolateral nucleus (VPLc) and medial pulvinar. *J Comp Neurol* 410: 211-234.

DeFelipe J, Conley M, Jones EG (1986) Long-range focal collateralization of axons arising from corticocortical cells in monkey sensory-motor cortex. *J Neurophysiol* 6(12): 3749-3766.

Ettlinger G, Kalsbeck JE (1962) Changes in tactile discrimination and in visual reaching after successive and simultaneous bilateral posterior parietal ablations in the monkey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 25: 256-68.

Fabre-Thorpe M, Vievard A, Buser P (1986) Role of the extra-geniculate pathway in visual guidance. II. Effects of lesioning the pulvinar-lateral posterior thalamic complex in the cat. *Exp Brain Res* 62(3): 596-606.

Feig S, Harting JK (1998) Corticocortical communication via the thalamus: Ultrastructural studies of corticothalamic projections from area 17 to the lateral posterior nucleus of the cat and inferior pulvinar nucleus of the owl monkey. *J Comp Neurol* 395: 281-295.

Gardner EP, Babu KS, Reitzen SD, Ghosh S, Brown AM, Chen J, Hall AL, Herzlinger M, Kohlenstein JB, Ro JY (2006) Neurophysiology of prehension: I. Posterior parietal cortex and object-oriented hand behaviors. *J Neurophysiol* online doi: 10.1152/jn.00558.2006.

Geneser-Jensen FA, Blackstad TW (1971) Distribution of acetyl cholinesterase in the hippocampal region of the guinea pig. I. Entorhinal area, parasubiculum, and presubiculum. *Zellforsch Mikrosk Anat* 114(4): 460-81.

Geuna S (2000) Appreciating the difference between design-based and model-based sampling strategies in quantitative morphology of the nervous system. *J Comp Neurol* 427, 333-339.

Giguere M, Goldman-Rakic PS (1988) Mediodorsal nucleus: Areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 277:195-213.

Graham J, Lin CS, Kaas JH (1979) Subcortical projections of six visual cortical areas in the owl monkey, *Aotus trivirgatus*. *J Comp Neurol* 187: 557-580.

Guillery RW (1995) Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: A brief review. *J Anat* 187: 583-592.

Hatanaka N, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Nambu A, Takada M (2003) Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J Comp Neurol* 462: 121-138.

Hoogland PV, Welker E, van der Loos H (1987) Organization of the projections from barrel cortex to thalamus in mice studied with Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin and HRP. *Exp Brain Res* 68: 73-87.

Hoogland PV, Wouterlood FG, Welker E, van der Loos H (1991) Ultrastructure of giant and small thalamic terminals of cortical origin: A study of the projections from the barrel cortex in mice using *Phaseolus vulgaris* leuco-agglutinin (PHA-L). *Exp Brain Res* 87: 159-172.

Jones EG, Wise SP, Coulter JD (1979) Differential thalamic relationships of sensory-motor and parietal cortical fields in monkeys. *J Comp Neurol* 183: 833-882.

Jones EG, Hendry SHC (1989) Differential calcium binding protein immunoreactivity distinguishes classes of relay neurons in monkey thalamic nuclei. *Europ J Neurosci* 1: 222-246.

Jones EG (1990) Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 54-55, 1-20.

Jones EG (1985) *The Thalamus*. Plenum Press, New York.

Kaas JH, Nelson RJ, Dykes RW, Merzenich MM (1984) The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J Comp Neurol* 226: 111-140.

Kaas JH, Pons TP (1988) The somatosensory system of primates. *Comparative Primate Biology, Volume 4: Neurosciences*, 421-468.

Kaas JH (1983) What, if anything, is S-I? The organization of the "first somatosensory area" of cortex. *Physiological review* 63: 206-231.

Takei S, Na J, Shinoda Y (2001) Thalamic terminal morphology and distribution of single corticothalamic axons originating from layers 5 and 6 of the cat motor cortex. *J Comp Neurol* 437: 170-185.

Kalaska JF (1996) Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 483-498.

Kelly JP, Wong D (1981) Laminar connections of the cat's auditory cortex. *Brain Res* 212: 1-15.

Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, Caminiti R (1995) Representing spatial information for limb movement: Role of area 5 in the monkey. *Cereb Cortex* 5: 391-409.

Lamotte RH, Acuna C (1978) Defects in accuracy of reaching after removal of posterior parietal cortex in monkeys. *Brain Res* 139: 309-326.

Lavenex P, Steele MA, Jacobs LF (2000) The seasonal pattern of cell proliferation and neuron number in the dentate gyrus of wild adult eastern grey squirrels. *Eur J Neurosci*, 12, 643-648.

Leichnetz GR (1986) Afferent and efferent connections of the dorsolateral precentral gyrus (area 4, hand/arm region) in the macaque monkey, with comparisons to area 8. *J Comp Neurol* 254(4): 460-92.

Li J, Guido W, Bickford ME (2003) Two distinct types of corticothalamic EPSPs and their contribution to short-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol* 90: 3429-3440.

Liu J, Morel A, Wannier T, Rouiller EM (2002) Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): A direct comparison between pre-SMA and SMA-proper in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 443: 71-85.

Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G (1993) Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 338: 114-140.

Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R (2001) Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cort* 11: 513-527.

Matelli M, Luppino G, Fogassi L, Rizzolatti G (1989) Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 280: 468-488.

Matelli M, Govoni P, Galletti C, Kutz DF, Luppino G (1998) Superior area 6 afferents from the superior parietal lobule in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 402: 327-352.

Maunsell JHR, Van Essen DC (1983) The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci* 3(12): 2563-86.

McGuire PK, Hockfield S, Goldman-Rakic PS (1989) Distribution of cat-301 immunoreactivity in the frontal and parietal lobes of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 288(2): 280-96.

Miyata M, Sasaki K (1983) HRP studies on thalamocortical neurons related to the cerebellocerebral projection in the monkey. *Brain Res* 274: 213-224.

Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM (2005) Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in macaque monkey. *Europ J Neurosci* 21(4): 1007-29.

Neal JW, Pearson RCA, Powell TPS (1990) The connections of area PG, 7a, with cortex in the parietal, occipital and temporal lobes of the monkey. *Brain Res* 532: 249-264.

Ojima H, Murakami K, Kishi K (1996) Dual termination modes of corticothalamic fibers originating from pyramids of layers 5 and 6 in cat visual cortical area 17. *Neurosci Lett* 208: 57-60.

Ojima H (1994) Terminal morphology and distribution of corticothalamic fibers originating from layers 5 and 6 of cat primary auditory cortex. *Cereb Cortex* 4(6): 646-63.

Olszewski J (1952) *The thalamus of macaca mulatta. An atlas for use with the stereotaxic instrument.* Karger, Basel.

Pandya DN, Seltzer B (1982) Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204: 196-210.

Paxinos G, Huang XF, Toga AW (2000) *The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates.* Academic Press.

Pearson RCA, Powell TPS (1978) The cortico-cortical connections to area 5 of the parietal lobe from the primary somatic sensory cortex of the monkey. *Proc. R. Soc. London. B.* 200: 103-108.

Petrides M, Pandya DN (1984) Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the Rhesus monkey. *J Comp Neurol* 228: 105-116.

Pons TP, Kaas JH (1985) Connections of area 2 of somatosensory cortex with the anterior pulvinar and subdivisions of the ventroposterior complex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 240: 16-36.

Pons TP, Kaas JH (1986) Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 15;248(3): 313-35.

Rausell E, Bickford L, Manger PR, Woods TM, Jones EG (1998) Extensive divergence and convergence in the thalamocortical projection to monkey somatosensory cortex. *J Neurosci* 1;18(11):4216-32.

Reichova I, Sherman SM (2004) Somatosensory corticothalamic projections: distinguishing drivers from modulators. *J Neurophysiol* 92: 2185-2197.

Rockland KS (1996) Two types of corticopulvinar terminations: round (type 2) and elongate (type 1). *J Comp Neurol* 368: 57-87.

Rouiller EM, Liang F, Moret V, Wiesendanger M (1991) Patterns of corticothalamic terminations following injection of *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L) in the sensorimotor cortex of the rat. *Neurosci Lett* 125: 93-97.

Rouiller EM, Welker E (1991) Morphology of corticothalamic terminals arising from the auditory cortex of the rat: A *Phaseolus vulgaris*-leucoagglutinin (PHA-L) tracing study. *Hear Res* 56: 179-190.

Rouiller EM, Tanné J, Moret V, Kermadi I, Boussaoud D, Welker E (1998) Dual morphology and topography of the corticothalamic terminals originating from the primary, supplementary motor, and dorsal premotor cortical areas in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 396: 169-185.

Rouiller EM, Tanne J, Moret V, Boussaoud D (1999) Origin of thalamic inputs to the primary, premotor, and supplementary motor cortical areas and to area 46 in macaque monkeys: A multiple retrograde tracing study. *J Comp Neurol* 409: 131-152.

Rouiller EM, Welker E (2000) A comparative analysis of the morphology of corticothalamic projections in mammals. *Brain Res Bull* 53(6): 727-41. Review.

Rouiller EM, Wannier T, Morel A (2003) The dual pattern of corticothalamic projection of the premotor cortex in macaque monkeys. *Thalamus&Related System* 2, 189-197.

Rouiller EM, Durif C (2004) The dual pattern of corticothalamic projection of the primary auditory cortex in macaque monkey. *Neurosci Lett* 358: 49-52.

Sakata H, Takaoka Y, Kawarasaki A, Shibutani H (1973) Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey. *Brain Res* 64: 85-102.

Schwartz ML, Dekker JJ, Goldman-Rakic PS (1991) Dual mode of corticothalamic synaptic termination in the mediodorsal nucleus of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 309: 289-304.

Seltzer B, Pandya DN (1984) Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 55(2): 301-12.

Seltzer B, Pandya DN (1986) Posterior parietal projections to the intraparietal sulcus of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 62(3): 459-69.

Sherman SM, Guillery RW (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 357: 1695-1708.

Sherman SM, Guillery RW (2005) Exploring the thalamus and its role in cortical function. The MIT press, Cambridge (USA).

Simonyan K, Jürgens U (2002) Cortico-cortical projections of the motorcortical larynx area in the rhesus monkey. *Brain Res* 949: 23-31.

Stanton GB, Bruce CJ, Goldberg ME (1995) Topography of projections to posterior cortical areas from the macaque frontal eye fields. *J Comp Neurol* 353: 291-305.

Stanton GB, Friedman HR, Dias, EC, Bruce CJ (2005) Cortical afferents to the smooth-pursuit region of the macaque monkey's frontal eye field. *Exp Brain Res* 165(2): 179-92.

Stepniewska I (2004) Chapter 3 The pulvinar complex. *The primate visual system*. CRC Press. 53-79.

Stepniewska I, Fang PC, Kaas JH (2005) Microstimulation reveals specialized subregions for different complex movements in posterior parietal cortex of prosimian galagos. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(13): 4878-83.

Taktakishvili O, Sivan-Loukianova E, Kultas-Ilinsky K, Ilinsky IA (2002) Posterior parietal cortex projections to the ventral lateral and some association thalamic nuclei in *Macaca mulatta*. *Brain Res Bull* 59: 135-150.

Tanné-Gariépy J, Boussaoud D, Rouiller EM (2002) Projections of the claustrum to the primary motor, premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 454: 140-157.

Trojanowski JQ, Jacobson S (1976) Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1;169(3): 371-92.

Tsang YM, Chiong F, Kuznetsov D, Kasarskis E, Geula C (2000) Motor neurons are rich in non-phosphorylated neurofilaments: cross-species comparison and alterations in ALS. *Brain Res* 861(1): 45-58.

Van Horn SC, Sherman SM (2004) Differences in projection patterns between large and small corticothalamic terminals. *J Comp Neurol* 475: 406-415.

Vitek JL, Ashe J, DeLong MR, Alexander GE (1994) Physiologic properties and somatotopic organization of the primate motor thalamus. *J Neurophysiol* 71(4): 1498–1513.

Vitek JL, Ashe J, DeLong MR, Kaneoke Y (1996) Microstimulation of primate motor thalamus: somatotopic organization and differential distribution of evoked motor responses among subnuclei [erratum appears in *J Neurophysiol* 1997;77(6):2857]. *J Neurophysiol* 75(6): 2486–2495.

Wannier T, Schmidlin E, Bloch J, Rouiller EM (2005) A unilateral section of the corticospinal tract at cervical level in primate does not lead to measurable cell loss in motor cortex. *J Neurotrauma* 22(6): 703-17.

Welker E, Hoogland PV, van der Loos H (1988) Organization of feedback and feedforward projections of the barrel cortex: a PHA-L study in the mouse. *Exp Brain Res* 73: 411-435.

Welker WI (1974) Principles of organization of the ventrobasal complex in mammals. *Brain, Behavior and Evolution* 7: 253-336.

Winer JA, Larue DT (1987) Patterns of reciprocity in auditory thalamocortical and corticothalamic connections: study with horseradish peroxidase and autoradiographic methods in the rat medial geniculate body. *J Comp Neurol* 8;257(2): 282-315.

Winer JA, Sally SL, Larue DT, Kelly JB (1999) Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex. *Hear Res* 130: 42-61.

Yeterian, EH and Pandya DN (1985) Corticothalamic connections of the posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 15;237(3): 408-26.

3.3 Partie 3 : Connexions thalamo-corticales des aires auditives, motrices et pariétales chez le primate non humain (*Macaca mulatta* et *Macaca fascicularis*)

3.3.1 Introduction et mise en place de la problématique

L'étude précédente fait état de connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales des aires pariétales PE et PEa qui pourraient représenter un substrat anatomique pour les traitements transthalamiques de l'intégration multisensorielle et sensorimotrice impliquant l'aire 5 chez les primates.

De plus, l'abondance de lieux d'intégration multisensorielle au niveau du néocortex soulève la question suivante : les structures sous corticales intègrent-elles les sensorialités de la même façon ? Etant donné l'intensité des connexions entre le néocortex et le colliculus supérieur, le thalamus et l'amygdale, il est possible de supposer que des régions autres que le néocortex soient multisensorielles.

Les études pionnières menées par Stein et ses collaborateurs sur l'intégration multisensorielle dans le colliculus supérieur du chat (Stein, 1998) ont énoncé les principes clés de l'intégration multisensorielle servant de guide aux études dans d'autres espèces et dans d'autres structures du cerveau (voir introduction générale). Les études du colliculus supérieur chez des singes en comportement ont approfondi notre connaissance des subtilités d'intégration dans cette structure, telles que l'influence de l'état comportemental de l'animal (engagé par exemple dans une tâche de fixation visuelle) sur le traitement multisensoriel (Bell *et al.*, 2003 ; Frens et Van Opstal, 1998). D'autres structures sous corticales ont été mises en évidence comme étant de nature multisensorielle telles que l'amygdale dans laquelle beaucoup de neurones répondent aux stimulus visuels, auditifs et somatosensoriels chez le primate (Nishijo *et al.*, 1988). Ces neurones ne sont pas distribués aléatoirement dans toute cette structure : des neurones répondant aux stimuli visuels sont groupés dans la partie antérieure du noyau basolatéral, et des neurones répondant aux stimulus auditifs sont groupés dans la partie postérieure (Nishijo *et al.*, 1988). Un plus petit pourcentage de neurones répond aux modalités

multiples. Contrairement aux nombreuses études multisensorielles suggérant que pour un comportement approprié, les stimuli familiers sont nécessaires pour obtenir des réponses, les neurones de l'amygdale répondent plus vigoureusement aux stimuli nouveaux, peu familiers.

Dans ce cadre, cette étude vise à définir si le réseau de connexions thalamocorticales pourrait permettre une intégration multisensorielle et/ou motrice au niveau ou à travers le thalamus. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé l'injection de traceurs rétrogrades et antérogrades (la partie concernant le marquage antérograde a été décrite dans la partie précédente 3.2). Cette étude fait l'objet d'un article en préparation (voir partie 3.4) dont les résultats et la discussion sont résumés ci-après.

3.3.2 Résultats

Chez deux macaques, six traceurs neuroanatomiques ont été injectés simultanément dans six aires corticales : 1. La portion rostrale du cortex auditif (RAC), comprenant principalement la parabelt rostrale (RP); 2. La portion caudale du cortex auditif (CAC), comprenant principalement la parabelt caudale (CP) mais s'étendant aussi vers l'aire de la belt (les aires caudio-médiale (CM) et caudio-latérale (CL)) et le cortex auditif primaire (A1); 3. L'aire PE du cortex pariétal postérieur; 4. L'aire PEa du cortex pariétal postérieur; 5. L'aire prémotrice dorsale (PMd) et; 6. L'aire prémotrice ventrale (PMv) (voir Figures 1 et 2 du paragraphe 3.3.5).

Les injections chez les mêmes animaux de différents traceurs rétrogrades nous ont permis de mettre en évidence l'organisation des projections du thalamus vers les cortex auditif, prémoteur et pariétal.

Nous avons tout d'abord observé des projections plus ou moins massives de certains noyaux thalamiques considérés comme étant spécifiques vers les différentes aires injectées. En effet, des projections du noyau MGN vers les aires corticales auditives injectées et des projections du noyau VA vers les aires prémotrices ont été mises en évidence.

Par ailleurs, certains noyaux thalamiques envoient des projections en parallèle vers les différentes aires injectées. C'est le cas des noyaux thalamiques PuM, LP, VPL, MD, CM, VA, PuL et Li qui projettent à la fois vers les aires corticales auditives, pariétales postérieures et prémotrices (voir Figures 3, 4 et 7 du paragraphe 3.3.5).

Nous avons quantifié ces différentes connexions TC. Par exemple, le noyau PuM projette plus massivement vers le cortex auditif caudal (24% pour le premier cas (MK1) et 18% pour le deuxième (MK2) de toutes les projections vers le cortex auditif) et rostral (62% pour MK1 et 14% pour MK2) que vers les aires PMd (2% pour MK1 et 4% pour MK2), PMv (10% pour MK2), PE (14% pour MK1 et 10% pour MK2) et PEa (18% pour MK1 et 18% pour MK2). De plus, les noyaux VPL et LP envoient des projections plus nombreuses vers les aires PE, PEa, PMd et PMv que vers les aires corticales auditives (voir Figure 6 du paragraphe 3.3.5).

Le calcul du degré d'overlap sur tout le thalamus entre les différentes connexions TC nous a permis de déterminer que les projections vers des aires d'une même modalité, par exemple les aires prémotrices ont un degré d'overlap moyen de 35%. Si on considère les projections vers des aires de modalités différentes, on trouve un degré d'overlap qui s'étend de 4 à 12% sur tout le thalamus entre les aires corticales auditives et prémotrices et qui peut atteindre 30% au niveau de la partie caudale du thalamus. Il existe donc un degré de divergence assez important dans cette partie du thalamus (voir Figure 8 du paragraphe 3.3.5).

De plus, nous avons effectué le même type de calcul de degré d'overlap en nous focalisant sur le noyau PuM car il apparaît comme étant le noyau dans lequel il est observé le maximum d'overlap entre les projections TC. Cette analyse a permis de constater que les afférences vers les aires auditives et prémotrices s'entremêlent de 14% à 20% dans PuM.

Comme nous l'avons décrit dans la partie 3.2 concernant les connexions CT des aires pariétales PE et PEa, il est important de rappeler ici que l'aire PE envoie des projections avec des petites terminaisons vers LP, VPL, PuM ainsi que dans une moindre importance vers VLpd, CL et CM. PE projette aussi vers LP, VPL et PuM avec de grandes terminaisons. L'aire PEa projette principalement avec des petites terminaisons vers LP, VPL, PuM et PuA ainsi que vers VPI, CL, MD et CM. Les connexions CT

envoyées par l'aire PEa et formées par des grandes terminaisons se trouvent principalement dans LP, VPL, PuA, PuM et de façon moins importante dans MD et PuL (voir Figure 9 du paragraphe 3.3.5).

3.3.3 Discussion

En résumé, différents noyaux thalamiques, comme PuM, LP, VPL, MD, CM, VA, PuL et Li projettent vers toutes les différentes aires injectées.

Le noyau pulvinar est un relais principalement visuel, sauf dans sa partie médiale. PuM a des connexions avec des aires visuelles (Baleyrier et Morel, 1992 ; Baizer *et al.*, 1993 ; Rockland, 1996 ; Yeterian et Pandya, 1997 ; Weller *et al.*, 2002 ; voir aussi Stepniewska, 2004, pour une revue), mais aussi avec des aires corticales auditives et somatosensorielles (Hackett *et al.*, 1998b ; Baleyrier et Morel, 1992). La partie médiale du pulvinar n'a pas été très explorée et seulement quelques études électrophysiologiques ont été menées chez le primate. Cependant, ces données suggèrent que PuM contribue au traitement des mouvements dirigés dans l'espace (Benevento et Port, 1995 ; Fabre-Thorpe *et al.*, 1986 ; Acuna *et al.*, 1983). De plus, il a été montré que quelques neurones dans PuM peuvent répondre aux stimuli auditifs (Yirmiya et Hocherman, 1987 ; Gattass *et al.*, 1979). Nous avons retrouvé dans cette étude une partie de ces données anatomiques et nous confirmons l'existence de projections du PuM vers le cortex prémoteur montrée dans une étude récente (Morel *et al.*, 2005). Nous avons montré, de plus, comment ces projections sont arrangées dans ce noyau. La partie latérale du pulvinar est connue pour envoyer des projections vers les aires visuelles (Stepniewska, 2004 pour revue). Notre étude montre aussi que les cortex auditif, pariétal postérieur et prémoteur reçoivent aussi des afférences de PuL. Comme exposé dans des études précédentes (voir Stepniewska, 2004 pour une revue), nos données montrent des projections de LP vers le cortex pariétal postérieur mais nos résultats révèlent aussi des projections de LP vers le cortex prémoteur et auditif. L'implication des noyaux intralaminaires CM et Pf dans un complexe ayant des relations avec le striatum (Jones, 1985) Matsumoto *et al.* (2001) ont montré que des neurones du complexe CM-Pf répondent à des stimuli visuels, auditifs et somatosensoriels. Par ailleurs, VA est un noyau qui est connu pour projeter vers les aires

pariétales antérieures et les aires motrices et prémotrices (Robertson, 1977; Divac *et al.*, 1977; Hendry *et al.*, 1979 ; Morel *et al.*, 2005). Nous avons aussi montré dans cette étude l'existence de projections provenant de VA vers les cortex auditif et pariétal postérieur. De plus, MD a des connexions avec le cortex orbitofrontal (Rose et Woosley, 1948 ; Powell *et al.*, 1965 ; Leonard, 1969, 1972 ; Goldman-Rakic et Porrino, 1985). Cette étude montre qu'il a aussi des connexions avec toutes les différentes aires injectées. Le marquage rétrograde montrant l'existence de ces connexions se situe principalement dans la partie médiane de MD, c'est-à-dire la partie de MD ayant des connexions avec le FEF (Goldman-Rakic et Porrino, 1985), connu pour son rôle dans les fonctions oculomotrices. A travers les connexions TC, notre étude montre par exemple que MD projette vers les aires auditives, ce qui pourrait avoir un lien avec les fonctions oculomotrices, en particulier pour des saccades dirigées vers un son afin de le localiser et/ou de l'identifier.

Par ailleurs, VPL est un noyau connu pour être somatosensoriel (Kaas et Pons, 1988, pour une revue). Les résultats décrits plus haut mettent en évidence des projections de VPL vers le cortex prémoteur, auditif et pariétal postérieur. Les projections de LP vers le cortex pariétal postérieur ont déjà été rapportées auparavant (Pearson et Powell, 1978 ; Jones *et al.*, 1979 ; Miyata et Sasaki, 1983 ; Pons et Kaas, 1985 ; Avendano *et al.*, 1990 ; Acuna *et al.*, 1990). Le noyau LP est aussi interconnecté avec l'aire 7 (Burton et Jones, 1976) et certaines aires visuelles (Graham *et al.*, 1979). Nous avons montré dans cette étude que les aires auditives et prémotrices reçoivent des afférences de LP.

Ainsi, notre approche de traçage rétrograde multiple a permis de montrer que tous ces différents noyaux thalamiques projettent à la fois vers les cortex prémoteur, auditif et pariétal postérieur.

L'overlap important entre les projections vers les cortex auditif et prémoteur dans le thalamus correspond à un overlap principalement dans les noyaux PuM, VA et CL. Le chevauchement entre les projections des aires auditives et pariétales concerne différents noyaux thalamiques tels que PuM et CL et dans une proportion moins importante LP et PuL. Les projections vers les cortex prémoteur et pariétal postérieur "overlap" principalement au niveau de PuM, LP, MD et aussi dans VA, VLpd et CL.

Au niveau du PuM, l'enchevêtrement entre les projections vers les différentes aires injectées varie de 2% à 23%, dépendant des aires considérées. Dans le PuM, les principaux overlap proviennent des projections vers les différentes aires du cortex auditif et du cortex prémoteur.

Par ailleurs, nous avons observé que les noyaux thalamiques PuM, LP, VPL et en moindre mesure CM, CL et MD contenaient à la fois des projections CT provenant des aires pariétales PE et PEa (uniquement de PEa pour MD) et des projections TC vers les aires auditives, pariétales et prémotrices. Ces résultats montrent que la connectivité de certains noyaux du thalamus (PuM, LP, VPL, CM, CL et MD) pourrait leur permettre d'intégrer les informations de différentes modalités sensorielles avec ou sans attribut moteur. En effet, ces noyaux reçoivent des projections des aires pariétales et en envoient aux aires auditives et prémotrices. Ces interactions entre le thalamus et le cortex pourraient jouer un rôle dans l'intégration multisensorielle.

Si l'intégration multisensorielle a été principalement explorée au niveau du colliculus supérieur, d'autres structures sous corticales apparaissent aussi être de nature multisensorielle. En effet, des réponses multimodales ont été observées dans le noyau externe du colliculus inférieur chez le chat (Aitkin *et al.*, 1978 ; Jain et Shore, 2006). L'intégration multisensorielle a été également démontrée à des niveaux très périphériques, comme dans le noyau cochléaire dorsal (Shore, 2005). Une étude physiologique récente a démontré une intégration multisensorielle dans le thalamus chez le rat (Komura *et al.*, 2005). Ils ont entraîné des rats à exécuter une tâche de discrimination spatiale dans laquelle les cibles présentées pouvaient être auditives ou audio-visuelles. Seule la localisation des cibles auditives pouvaient être prédites à 100%. Les cibles visuelles pouvaient être soit en concordance avec la cible auditive soit en conflit. Dans ce contexte, presque 15% des neurones thalamiques étaient modulés par des cibles visuelles. Quand la cible visuelle était congruente avec la cible auditive, les réponses étaient augmentées. Au contraire, quand la cible visuelle était en conflit, les réponses auditives étaient supprimées. Comme décrit ci-dessus, une autre étude a prouvé que les neurones dans CM-Pf répondent aux stimuli visuels et auditifs (Matsumoto *et al.*, 2001). Des propriétés visuelles, somatosensorielles et auditives ont été également

montrées dans des neurones du noyau supragéniculé de chat (Benedek *et al.*, 1997). De plus, la division médiale du MGN contient des neurones activés par différentes modalités sensorielles chez le chat (Love et Scott, 1969 ; Blum *et al.*, 1979). Ainsi, des structures sous-corticales, et en particulier quelques noyaux thalamiques, peuvent intégrer des entrées de différentes modalités.

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction générale, certaines aires corticales contribuent également à l'intégration multisensorielle (voir Calvert *et al.*, 2004 ; Ghazanfar et Schroeder, 2006 pour revues). En particulier, le cortex prémoteur est une aire d'intégration polymodale car c'est une zone de convergence des entrées visuelles, auditives et somatosensorielles (Graziano *et al.*, 2000 ; Graziano, 2001). Les réponses sensorielles enregistrées dans le cortex prémoteur chez le singe ont un rapport avec l'intention motrice, impliquant un rôle dans la préparation du mouvement volontaire (Boussaoud *et al.*, 1995 ; Wise *et al.*, 1997). Ces entrées multimodales vers le cortex prémoteur proviennent des aires sensorielles associatives, mais également des aires multisensorielles du lobe pariétal (Tanne-Gariepy *et al.*, 2002 ; Johnson *et al.*, 1996 ; Luppino *et al.*, 1999 ; Shipp *et al.*, 1998). Les latences des réponses aux stimuli sensoriels dans le cortex prémoteur peuvent être relativement courtes, ce qui est compatible avec un accès direct par l'intermédiaire du thalamus par exemple, en accord avec une étude anatomique récente (Morel *et al.*, 2005) montrant l'existence des afférences venant de PuM dirigées vers PMd et PMv. En effet, la partie médiale du noyau pulvinar est le candidat principal (bien que d'autres noyaux thalamiques tels que LP, VPL, MD ou CL peuvent jouer un rôle) pour représenter une voie alternative au réseau corticocortical par lequel l'information peut être transférée entre les aires corticales appartenant à différentes modalités sensorielles et sensorimotrices (Shipp, 2003). De façon intéressante, PuM reçoit également des afférences directes du colliculus supérieur (voir Stepniewska, 2004), des informations déjà plurimodales. Il se pourrait fort bien que les boucles entre le cortex cérébral et le noyau pulvinar fassent partie de mécanismes impliqués dans l'intégration multisensorielle observée dans les aires corticales unimodales (Crick et Koch, 1998).

Les projections du thalamus sur les couches superficielles du cortex (Kaufman *et al.*, 1984 ; Rausell et Avendano, 1985 ; Mitani *et al.*, 1987 ; Avendano *et al.*, 1990 ; Rausell et Jones, 1991 a, b ; Rausell *et al.*, 1992) fournissent un mécanisme potentiel de plus pour la convergence multisensorielle (voir la revue de Jones, 1998). Elles forment une “matrice” étendue à tout le thalamus et sont une voie parallèle aux projections du “core” thalamique vers le néocortex, et alors qu’elles ont pour cible des cortex correspondant à la modalité de leur origine, elles projettent aussi vers d’autres modalités. Par exemple, le complexe ventro–postérieur qui est occupé principalement par des entrées somatosensorielles, contient aussi de tels neurones qui projettent vers le cortex pariétal auditif, comme le noyau suprachiasmatique. Cela pourrait fournir un moyen pour des entrées somatosensorielles d’être relayées jusqu’au système auditif. Cependant, ces projections des afférences somatosensorielles vers le cortex auditif ne peuvent expliquer complètement les résultats de Schroeder *et al.* (2001) montrant des réponses aux stimuli somatosensoriels dans le cortex auditif, ces projections terminant en effet de façon importante dans les couches superficielles (Rausell et Jones, 1991; Rausell *et al.*, 1992; Jones, 1998), et ne produirait donc pas le profil d’activation feedforward (centré sur la couche 4) observé dans cette étude. Bien que ces projections ne semblent donc pas produire la réponse somatosensorielle initiale dans le cortex auditif, elles pourraient contribuer à une partie plus tardive de la réponse. Grâce à leur tendance à ne pas respecter la hiérarchie des connexions des systèmes sensoriels, les projections du thalamus vers les couches superficielles du cortex peuvent être un substrat potentiel pour la convergence multisensorielle à de nombreux niveaux du traitement sensoriel.

Ainsi, les résultats présentés dans cette étude soutiennent l’idée de la présence de territoires thalamiques intégrant différentes modalités sensorielles avec des attributs moteurs. En effet, nos résultats montrent pour plusieurs noyaux thalamiques tels que PuM, LP, VPL, MD et CL, une convergence des connexions avec différentes aires corticales sensorielles et motrices. Ceci est conforme à l’hypothèse d’un rôle du thalamus pour l’intégration polysensorielle, en parallèle aux boucles corticocorticales. Ces projections permettent de suggérer que le thalamus pourrait représenter une voie

alternative au réseau cortico-cortical permettant le transfert d'informations directement entre différentes aires corticales sensorielles et motrices.

3.3.4 Article 3 : Le thalamus : une voie alternative pour l'intégration multisensorielle et motrice ?

Cappe C., Morel A., Barone P. et Rouiller E.M. The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multi-sensory and sensori-motor integrations. En préparation.

The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multi-sensory and sensori-motor integrations

Céline Cappe^(1,2), Anne Morel⁽³⁾, Pascal Barone⁽²⁾ and Eric M. Rouiller⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unit of Physiology and Program in Neurosciences, Department of Medicine, Faculty of Sciences, University of Fribourg, Rue du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland.

⁽²⁾ Centre de Recherche Cerveau et Cognition (UMR 5549) CNRS, Université Paul Sabatier Toulouse 3 Faculté de Médecine de Rangueil, 31062 Toulouse Cedex 9, France.

⁽³⁾ Department of Functional Neurosurgery, Neurosurgery Clinic, University Hospital Zürich, Sternwartstrasse 6, CH-8091 Zürich, Switzerland

Grant Sponsors: Swiss National Science Foundation, grants No 31-61857.00, 310000-110005 (EMR), Novartis Foundation; The Swiss National Science Foundation Centre of Competence in Research (NCCR) on "Neural plasticity and repair".

* Address for correspondence: Prof. Eric M. Rouiller, Unit of Physiology, Dept. of Medicine, University of Fribourg, Chemin du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland. Phone: 0041 26 300 86 09. Fax: 0041 26 300 96 75. E-mail: Eric.Rouiller@unifr.ch

Abbreviations

AD anterodorsal nucleus
AM anteromedial nucleus
AV anteroventral nucleus
CAC caudal auditory cortex
CeM central medial nucleus
CL central lateral nucleus
CM centre median nucleus
CT corticothalamic
dMGN dorsal division of the MGN
Hb habenular nucleus
IPS intraparietal sulcus
LD lateral dorsal nucleus
LGN lateral geniculate nucleus
Li limitans nucleus
LP lateral posterior nucleus
MD mediodorsal nucleus
MGN medial geniculate nucleus
mMGN medial division of the MGN
MTT mammillothalamic tract
Pf parafascicular nucleus
Po posterior nucleus
PuA anterior pulvinar
PuI inferior pulvinar
PuL lateral pulvinar
PuM medial pulvinar
R reticular nucleus of the thalamus
RAC rostral auditory cortex
Rh rhomboïd nucleus
Sg supragenulate nucleus
TC thalamocortical
VA ventral anterior nucleus
VAmc ventral anterior nucleus, magnocellular division
VLa ventral lateral anterior nucleus
VLp ventral lateral posterior nucleus
VLpd ventral lateral posterior nucleus, dorsal division
VLpv ventral lateral posterior nucleus, ventral division
VM ventral medial nucleus
vMGN ventral division of the MGN
VPI ventral posterior inferior nucleus
VPL ventral posterior lateral nucleus
VPM ventral posterior medial nucleus
ZI zona incerta
X area X

Abstract

Functional imaging and electrophysiological studies in man and monkeys have shown that multi-sensory and sensori-motor integrations can occur both at the level of superior colliculus and the cerebral cortex. However few studies have investigated the involvement of the thalamus in these integrative processes. The aim of the present study is to investigate whether the properties of the thalamocortical systems for different modalities partly overlap, thus representing an anatomical support for multi-sensory and sensori-motor integrations at the level of the thalamus.

In each of two macaque monkeys, six neuroanatomical tracers were injected simultaneously in the rostral auditory cortex (RAC), the caudal auditory cortex (CAC), the posterior parietal cortex (PE and PEa in area 5), and the dorsal and ventral premotor cortical areas (PMd and PMv) in order to assess their connectivity with the thalamus. The results demonstrate the existence of thalamic nuclei exhibiting territories of projection to the cerebral cortex overlapping for different modalities (sensory and motor). Indeed, thalamocortical projections, distinct from the ones arising from specific unimodal sensory nuclei, were observed from motor thalamic nuclei, such as the ventroanterior nucleus (VA) to PE and to PEa. The central lateral nucleus (CL) and the mediodorsal nucleus (MD) project to RAC, CAC, PEa, PE, PMd and PMv. We found common territories of projection from the nucleus LP to PMd, PMv, PEa and PE. However, the thalamic nucleus exhibiting the most significant overlap across modalities is the medial pulvinar nucleus (PuM) with projections from superimposed territories to all six cortical areas injected with tracers.

The present results are consistent with the presence of thalamic territories possibly integrating different sensory modalities with motor attributes. In addition, replacing in this context the corticothalamic projection systems, the thalamus could represent an alternative pathway to direct corticocortical interactions, by which information can be transferred trans-thalamically across remote cortical areas belonging to different sensory and/or motor modalities.

309 words

Keywords: monkey; tracing; auditory system; somatosensory system; motor system.

Introduction

Classically, the neocortical areas have been subdivided into three functional types: sensory, motor and association cortex (e.g. Masterton and Berkeley, 1974). However, this simplified scheme has been revised for several reasons. In particular, physiological data suggest that few, if any, areas of neocortex are purely unimodal. Furthermore, most areas in the neocortex of primates have connection patterns that relate them to more than one modality, such as the areas LIP, VIP, STP, premotor cortex, area 7b and prefrontal cortex for instance (Lewis and Van Essen, 2000; Schroeder and Foxe, 2002; Graziano and Gross, 1998; Graziano, 2001; Romanski *et al.*, 1999; Fuster *et al.*, 2000; see also Ghazanfar and Schroeder, 2006, for a review). Recently, several anatomical studies suggest that multi-sensory integration may already occur at the level of primary cortical areas (Cappe and Barone, 2005; Falchier *et al.*, 2002; Rockland and Ojima, 2003; Budinger *et al.*, 2006). Indeed, the use of anterograde and retrograde tracers in the monkey demonstrated the presence of direct projections from associative auditory cortex onto primary and secondary visual areas (Rockland and Ojima, 2003), as well as from STP and primary auditory cortex onto the periphery of the primary visual cortex (Falchier *et al.*, 2002). Furthermore, anatomical investigations revealed also direct projections from visual areas FST and MT onto the somatosensory areas 1 and 3b, as well as connections from visual areas and somatosensory areas such as S2 onto the core of the auditory cortex (Cappe and Barone, 2005). These studies provided evidence that anatomical pathways supporting multisensory integration exist at low levels of cortical processing, through inputs from different modalities sent to cortical areas that are classically considered to be unimodal.

Although multi-sensory integration has been shown to take place essentially in the cerebral cortex and the superior colliculus (Stein and Meredith, 1993), the thalamus may play a role as well. In fact, given the extensive connections between the neocortex, the superior colliculus and the thalamus, different authors have proposed that subcortical structures integrate the senses even before the neocortex (Ghazanfar and Schroeder, 2006 for review). The aim of the present study was to investigate thalamocortical networks, representing a possible anatomical support for multi-sensory integration in the thalamus. In other words, the present report aimed at assessing the organization and the degree of

overlap versus segregation of thalamic territories projecting to multiple cortical areas of the parietal, temporal and frontal lobes, thus possibly involved in multi-sensory and sensori-motor integration. To this aim, injections of up to six neuroanatomical tracers were performed in each of two monkeys (MK1 and MK2) in various areas of the posterior parietal cortex, the auditory cortex and the premotor cortex to retrogradely label the corresponding thalamocortical neurons (Cappe *et al.*, 2005; abstract). These data are thus based on the analysis of the distribution of multiple retrograde tracers in the thalamus. Data derived from one of these tracers, Biotinylated Dextran Amine (BDA), yielding not only retrograde labeling in the thalamus as the other tracers, but even more prominently anterograde labeling, were reported in a recent study (Cappe *et al.*, 2007): BDA was injected in both monkeys in the posterior parietal associative cortex (area 5), thus allowing to study in detail the pattern of its corticothalamic projection. In the present report, the analysis of thalamocortical projection will be extended to other cortical areas than area 5, namely the auditory cortex in the large sense and the premotor cortex. More specifically, we sought evidence for a mixing in the thalamus of somesthetic (and in part visual) information with auditory signals and whether such multisensory information at thalamic level may interact early with premotor cortical areas, allowing rapid and broad sensori-motor integration. To reach this goal, rather large injections of tracers were performed in the rostral portion of the auditory cortex (RAC), the caudal portion of the auditory cortex (CAC), in PE and PEa of area 5 and, finally, in the dorsal (PMd) and ventral (PMv) premotor cortex.

Materials and methods

The experiments described in this report were conducted on two adult monkeys, one *Macaca mulatta* (MK1) and one *Macaca fascicularis* (MK2), ranging from 3 and 4 years old and weighting between 3 and 4 kg. All experimental procedures followed the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (ISBN 0-309-05377-3; 1996) and were approved by local (Swiss) veterinary authorities.

Tracer injections

In each of two macaque monkeys, six neuroanatomical tracers were injected simultaneously in six cortical areas at multiple sites: 1. The rostral portion of the auditory cortex (RAC), including mainly the so-called rostral parabelt of the auditory cortex (RP); 2. The caudal portion of the auditory cortex (CAC), including mainly the so-called caudal parabelt (CP), but spread of the tracer reached belt areas (the caudiomedial (CM) and the caudiolateral (CL) areas) and, to some extent, even the core of the auditory cortex, comprising essentially the primary auditory cortex (A1); 3. The area PE of the posterior parietal cortex (in area 5); 4. The area PEa of the posterior parietal cortex (in area 5); 5. The dorsal premotor cortical area (PMd) and; 6. The ventral premotor cortical area (PMv). Some individual injections sites are illustrated in Figure 1 as well as in a previous report (Cappe *et al.*, 2007). Representations of the multiple deposits of each tracer in the different cortical areas on consecutive histological sections are shown in Figure 2 for the auditory cortex and premotor cortex, and in a recent report for area 5 (Cappe *et al.*, 2007).

The following neuroanatomical tracers were used : Fast Blue (FB; Fluka, Switzerland), Fluoroemerald (FE; Molecular Probes, Eugene, OR, USA), Diamidino Yellow (DY; Sigma Aldrich, France), Fluro-Ruby (FR; Molecular Probes, Eugene, OR, USA), Biotinylated Dextran Amine (BDA; Molecular Probes, Eugene, OR, USA), Wheat Germ Agglutinin (WGA; Sigma, France) and Cholera Toxin B subunit (CB; List Biological Laboratories, Campbell, CA, USA). Detailed information on the locations of injections, the tracers injected and the amounts delivered are given in Table 1. The results concerning the anterograde and retrograde labeling after injection in area 5 (PE and PEa) were described separately in another report, but we used here the retrograde data to compare their thalamic connections with the other cortical areas (RAC, CAC, PMd and PMv) injected in the present study.

The tracer injections were performed following experimental procedures previously described in detail (Rouiller *et al.*, 1998, 1999, 2003; Liu *et al.*, 2002; Tanné-Gariépy *et al.*, 2002a; Cappe *et al.*, 2007). Under sterile surgical conditions, the monkeys were pre-anaesthetized with ketamine (5 mg / kg, i.m.), treated with the analgesic Carprofen (Rymadil; 4 mg/ kg, s.c.), antibiotics (Albipen: ampicillin 10%, 15–30 mg/kg, s. c.), atropine sulfate (0.05 ml/kg i.m.), and with dexamethasone (Decadron, 0.05 ml/kg diluted 1:1 in saline, i.m.). Then, the monkeys were anaesthetized with propofol (3 mL / kg / h,

i.v.). Animals were placed in a stereotaxic frame for surgery under aseptic conditions. The skull was opened above the frontal lobe on one side, exposing the central and arcuate sulci, which were used as landmark. The genu of the arcuate sulcus was considered as the level of transition between PMd and PMv (Liu *et al.*, 2002; Morel *et al.*, 2005). Injections of the rostral (RAC) and caudal (CAC) parts of the auditory cortex were made in the posterior bank of the lateral sulcus, into the surface and within the gyrus. The limit between the RAC and CAC along the rostrocaudal axis was approximately placed at stereotaxic level 0 mm interaural, although distinct borders distinguishing the rostral (RP) from the caudal (CP) parabelt were not obvious in previous reports (Hackett *et al.*, 1998). The area PE is located on the surface of the cerebral cortex rostrally to the intraparietal sulcus, whereas the area PEa is located in the rostral bank of the intraparietal sulcus (Paxinos *et al.*, 2000; Cappe *et al.*, 2007).

Monkey	Areas injected	Tracers	Number of injections	Total amount injected (μ L)
MK1	CAC	FB	7	3
	RAC	FE	1	1
	area PEa	FR	7	2.8
	area PE	BDA	6	6
	PMd	DY	10	5.1
	PMv	WGA	7	4
MK2	CAC	FR	9	5
	RAC	DY	4	4
	area PEa	BDA	7	6
	area PE	WGA	6	2.4
	PMd	FE	10	10
	PMv	FB	7	3.5

Table 1. Summary of injection sites and tracers

For all injections, the dura mater was dissected for better visualization of the injection zone. A syringe (Hamilton; 5 or 10 μ L) was inserted perpendicularly to the cortical surface and used for tracer injections. After injections, the dura, muscles and skin were sutured and the animal was treated for several days with an analgesic (Rymadil; 5 mg/kg, p.o.) and an antibiotic (Amoxicilline; 10 mg/kg, p.o.). Injections of tracers were performed 2–3 weeks before the animals were sacrificed. After the survival period, each monkey was pre-anaesthetized with ketamine (5 mg/kg, i.m.) and given an overdose of

sodium pentobarbital (Vetanarcol; 90 mg / kg, i.p.). Transcardiac perfusion of saline (0.9%) was followed by paraformaldehyde (4% in phosphate buffer 0.1 M, pH 7.4), and 10, 20 and 30% solutions of sucrose in phosphate buffer. The brain was dissected and stored overnight in a solution of 30% sucrose in phosphate buffer.

Histological processing

Frozen sections were cut in the frontal plane (40 µm thick) with a cryostat and collected in five series. One series was immediately mounted on slides and stored at 4°C for analysis of the fluorescent tracers. One section out of two mounted for fluorescence analysis was later counterstained for Nissl staining with cresyl violet. Other series were stored in 0.1 M phosphate buffer at 4°C and later processed to visualize BDA, WGA or CB labeling (as previously described in detail in Rouiller *et al.*, 1998, 1999, 2003) as well as for acetylcholinesterase (AChE; Geneser- Jensen & Blackstad, 1971). The labeling was examined with an Olympus light microscope. In the thalamus, retrogradely labeled thalamocortical neurons were plotted on sections taken at 0.2 mm intervals using Neurolucida (MicroBrightField, Inc., Colchester, VT, USA). Drawings with plots of labeled cells were then exported in the form of computer files formatted for later processing using the software CorelDraw X3.

Data analysis

Contours of Nissl-stained sections were drawn with the aid of a drawing tube, and then adjacent sections stained for AChE were superimposed using contours and blood vessels. These drawings were scanned and imported in Neurolucida software and then aligned to the sections containing plots of fluorescent, WGA, CB or BDA labeling. The distribution of AChE and the Nissl staining provided means for refined parcellation of thalamic nuclei (Morel *et al.*, 2005).

In the present study, we analyzed the location of retrogradely labeled cells forming thalamic territories projecting to the different cortical areas injected. Retrograde labeling was analyzed quantitatively as follows:

a) The relative contribution of inputs from different thalamic nuclei to RAC, CAC, PEa, PE, PMd and PMv areas was assessed by counting, for each tracer injected, the number

of labeled cells in each thalamic nucleus and calculating the percentage of the total number of cells labeled with this particular tracer. This quantitative analysis included the entire rostro-caudal extent of the thalamus with a regular interval between consecutive sections analyzed and, for each of them, the entire extent of each thalamic nucleus was systematically scanned for the detection of retrogradely labeled neurons. Such a procedure does not correspond to a strict stereological method and therefore possible sampling bias cannot be excluded. However, our analysis was based on relative numbers (percentage of retrogradely labeled neurons in each thalamic nucleus with respect to the total number of labeled neurons in the thalamus) and possible bias will thus affect all thalamic nuclei in a similar manner. As a consequence, our comparisons of the relative numbers of thalamocortical neurons across thalamic nuclei projecting to the different cortical areas remain valid. A similar method has been used to compare the relative strength of thalamic inputs to different cortical areas (e.g. Matelli *et al.*, 1989; Darian-Smith *et al.*, 1990; Hatanaka *et al.*, 2003). Moreover, as the number of labeled neurons in thalamus was relatively low, the use of a stereological probe to estimate their number was not appropriate and therefore we counted all labeled neurons. This approach is considered as adequate as all samples were analyzed using the same procedure (Lavenex *et al.*, 2000; Geuna, 2000; Benes and Lange, 2001).

b) Another analysis aimed at measuring the degree of segregation versus overlap between subpopulations of neurons labeled by paired injections of tracers in the different cortical areas injected. An index of overlap was calculated according to the method described by Tanné-Gariépy *et al.* (2002a; see also Morel *et al.*, 2005). In brief, on each section of the thalamus analyzed, a grid of 0.5 x 0.5 mm units was aligned to the medial thalamic border. Then, the following counts were made for the whole thalamus, without considering the thalamic nuclear boundaries: (i) number of square units containing only neurons labeled with the first tracer (N1), (ii) number of square units containing only neurons labeled with the second tracer (N2) and (iii) number of square units containing neurons labeled with one or the other tracer (N3). The N1, N2 and N3 values were averaged over all the thalamus. A mean 'global' index of overlap was calculated for all or part of the thalamus from $[N3 / (N1 + N2 + N3) \cdot 100]$. A value of 0% (with N3 = 0) corresponds to a complete segregation of neurons labeled by each tracer, whereas a mean

value of 100% ($N3 = N_{tot}$, with $N1 = 0$ and $N2 = 0$) corresponds to a complete overlap between the two populations of labeled neurons. This procedure was applied for each combination of two tracers (i.e. areas).

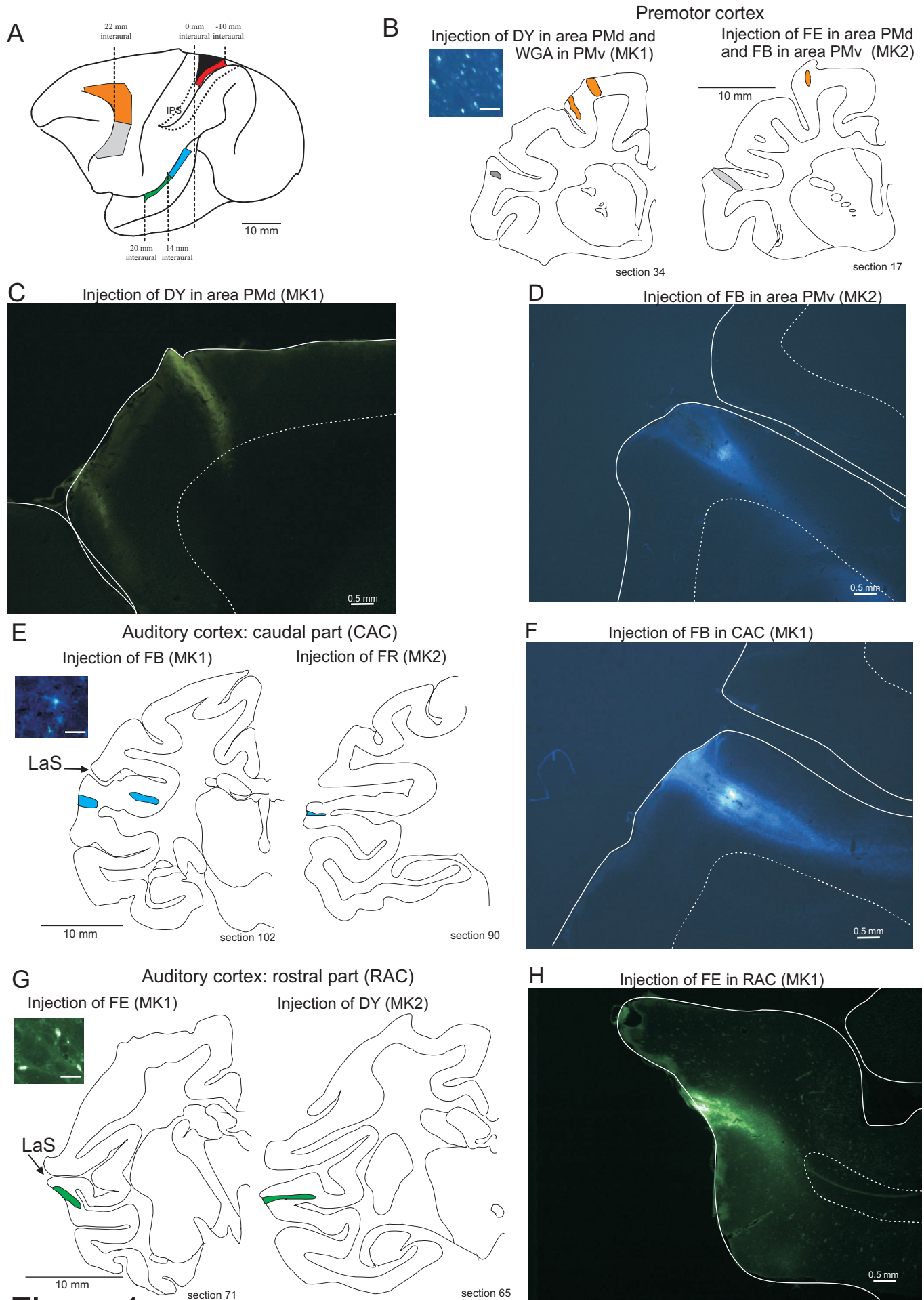
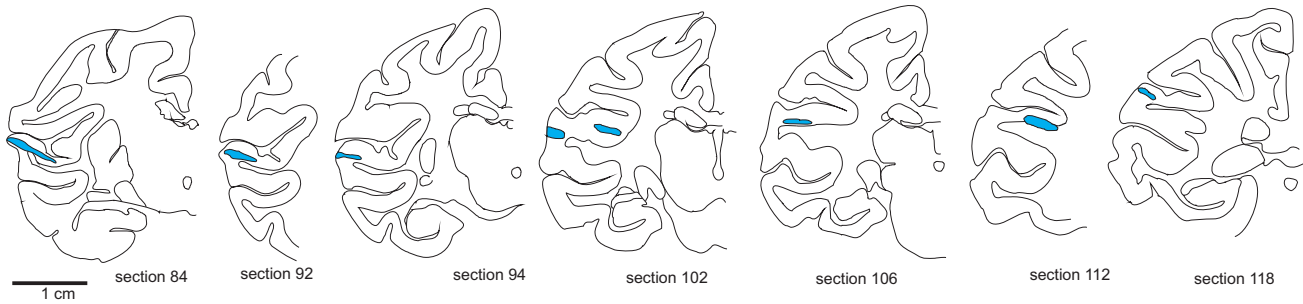


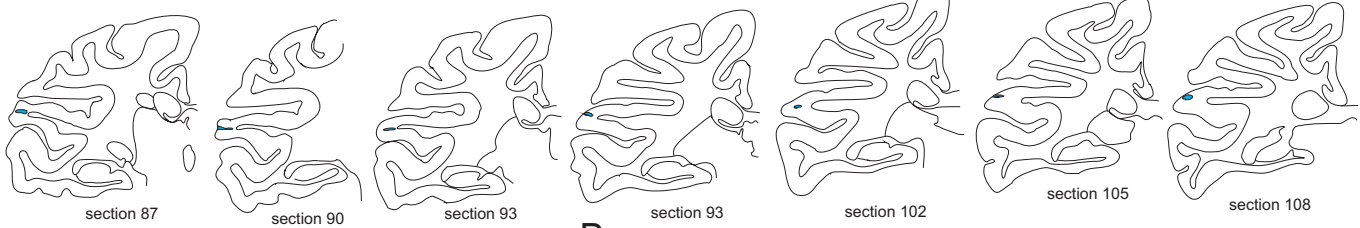
Figure 1

A Auditory cortex: caudal part (CAC)

Injection of FB (MK1)



Injection of FR (MK2)



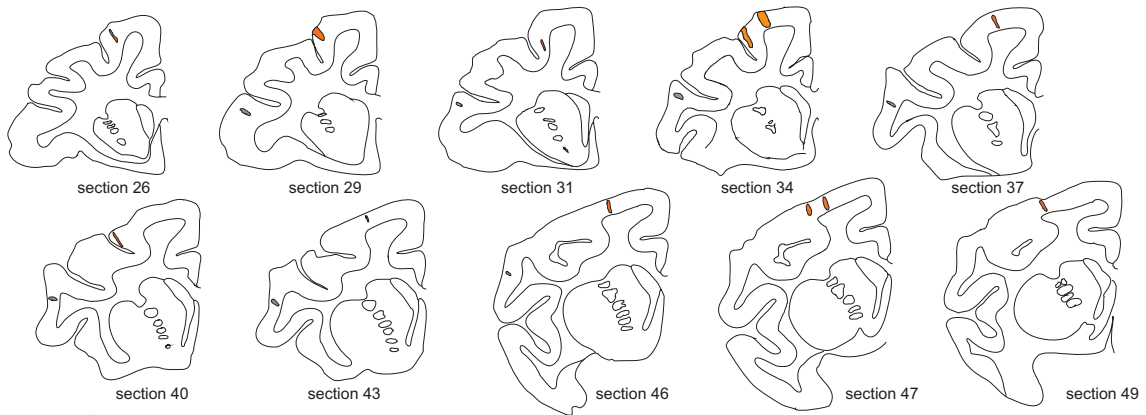
B Auditory cortex: rostral part (RAC)

Injection of DY (MK2)



C Premotor cortex

Injection of DY in area PMd and WGA in PMv (MK1)



Injection of FE in area PMd and FB in area PMv (MK2)

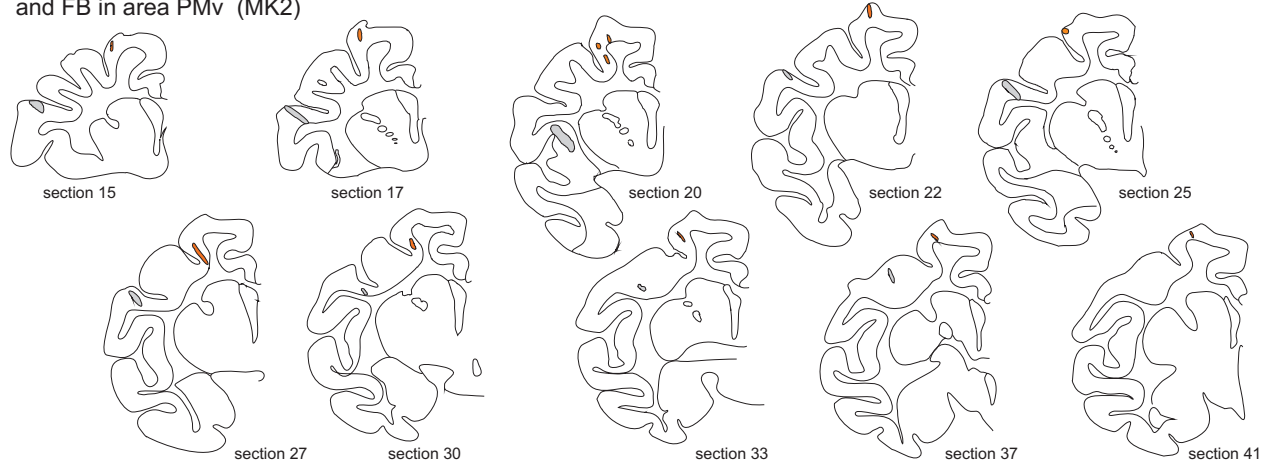


Figure 2

Figure 1: Location of injection sites. The drawing in panel A shows schematically the aimed locations of the injections on a lateral view of the macaque monkey brain's left hemisphere. Injections in area PMd are indicated in orange, injections in area PMv in grey, injections in CAC in blue, injections in RAC in green, injections in area PE in black and injections in area PEa in red. Drawings and photomicrographs of frontal section illustrate the injection sites in areas PMd and PMv for MK1 and MK2 (B, C and D), the injection sites in CAC for MK1 and MK2 (E and F), the injection sites in RAC for MK1 and MK2 (G and H). The photomicrographs were taken in the center of the injection site. The tracers' injection spread on all cortical layers in adjacent sections. In B, E and G, little photomicrographs show retrogradely labeled neurons with DY, FB and FE, respectively. See list of abbreviations.

Figure 2: Reconstruction of injection sites. The drawing of frontal section shows the injection sites in CAC for MK1 and MK2 (in panel A), the injection sites in RAC for MK2 (in panel B, see Figure 1 for MK1 with only one injection site in RAC) and the injection sites in areas PMd and PMv for MK1 and MK2 (in panel C). Same conventions as in Figure 1.

Results

Localization of injections sites

We injected retrograde tracers in six different cortical areas (RAC, CAC, PE, PEa, PMd and PMv) as described in the Methods section. We used large injections and made several penetrations and deposits of tracers in each area in order to cover a fairly large portion of each area. The precise location and extent of the multiple injection sites together with typical retrograde thalamic labeling are illustrated in Figures 1 and 2, whereas a survey of the parameters of injection is shown in Table 1. From the reconstruction of the multiple injection sites on consecutive histological sections (Figure 2), there is evidence that, in most cases, the tracers deposited in each cortical area spread on all cortical layers and they reached the aimed targets. The exception is the auditory cortex, where only in MK1 the (single) injection aimed to RAC was restricted to the targeted rostral auditory parabelt (Figure 1G). In contrast, the injections in RAC (MK2) and CAC (MK1 and MK2) cover not only the targeted rostral and caudal auditory parabelts, respectively, but the tracers spread more medially in the ventral bank of the lateral sulcus, reaching the lateral belt area and, to a lesser extent, the auditory core (Figure 2 upper three rows). In the case of the injection in CAC in MK2, in one

penetration the syringe penetrated too profoundly and the tracer encroached probably to the area STP (Figure 2, third row from top, section 110).

Thalamic parcellation

Delineation of thalamic nuclei was accomplished in adjacent series of sections stained for acetylcholinesterase (AChE) and Nissl, as recently reported (Morel *et al.*, 2005; Cappe *et al.*, 2007). The architecture and subdivisions of the thalamus were studied on adjacent tissue sections by comparing the distribution of AChE, confronted with Nissl staining, thus providing further criteria to assess nuclear borders, as originally reported in previous studies (Jones, 1985, 1990; Jones and Hendry, 1989).

Thalamocortical projections to each of the six injected cortical areas

After injections of tracers in different sensory areas such as RAC, CAC, PE and PEa as well as in premotor areas PMd and PMv, the retrogradely labeled neurons in thalamus were distributed as shown in Figures 3 (for MK1) and 4 (for MK2). The color of the symbols and the symbols correspond to the same injected areas in the two monkeys.

For both monkeys, the retrogradely labeled neurons projecting to PMd and PMv were distributed along the entire rostro-caudal extent of the thalamus but, as expected, they were clearly more numerous in the anterior half of the thalamus, especially in the thalamic nuclei VA, VL, area X and MD. In contrast, as a result of injections in the auditory cortex, the labeled neurons are clearly concentrated in the posterior part of thalamus, a general observation also true following injections in the areas PE and PEa.

MK1

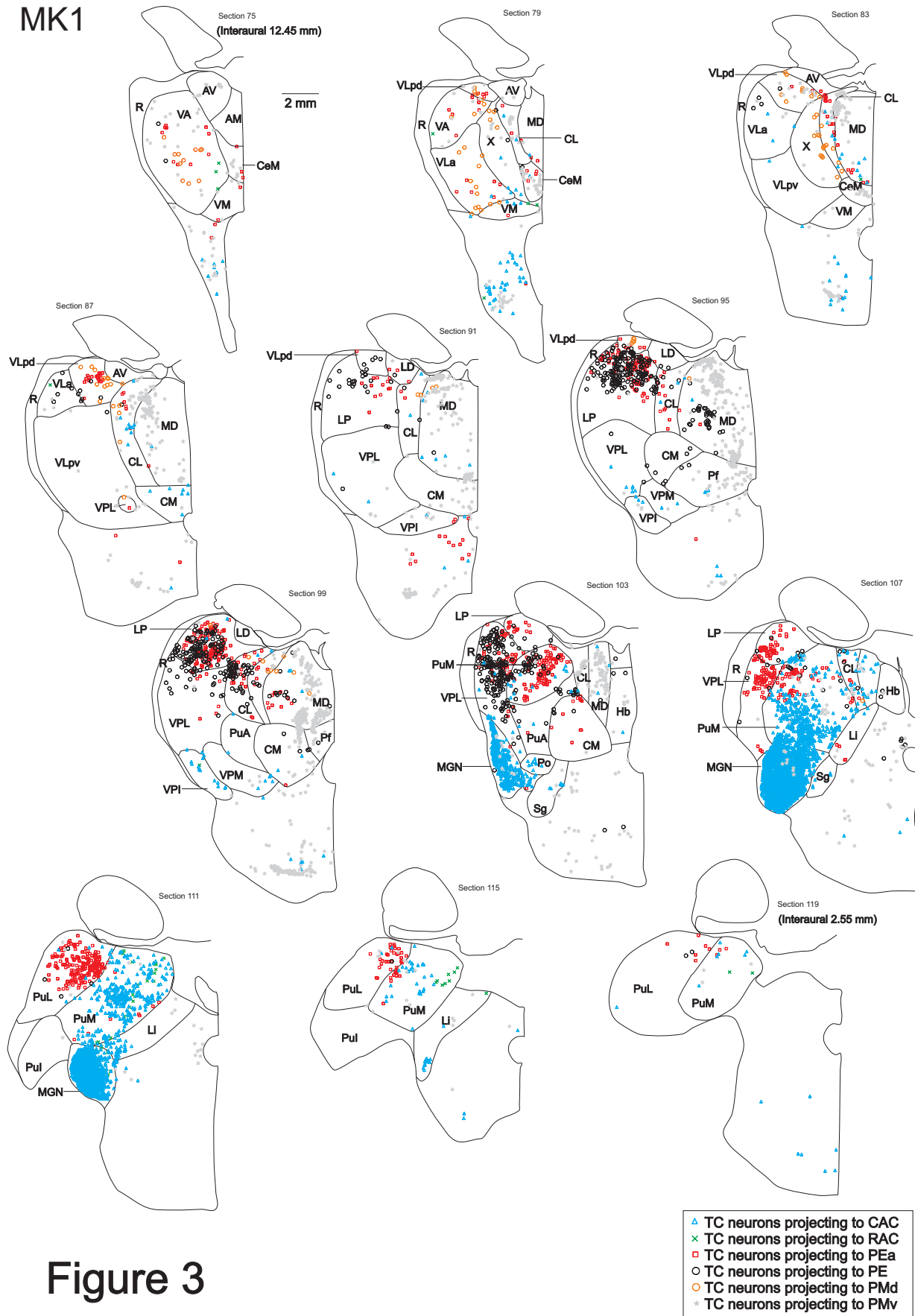


Figure 3

MK2

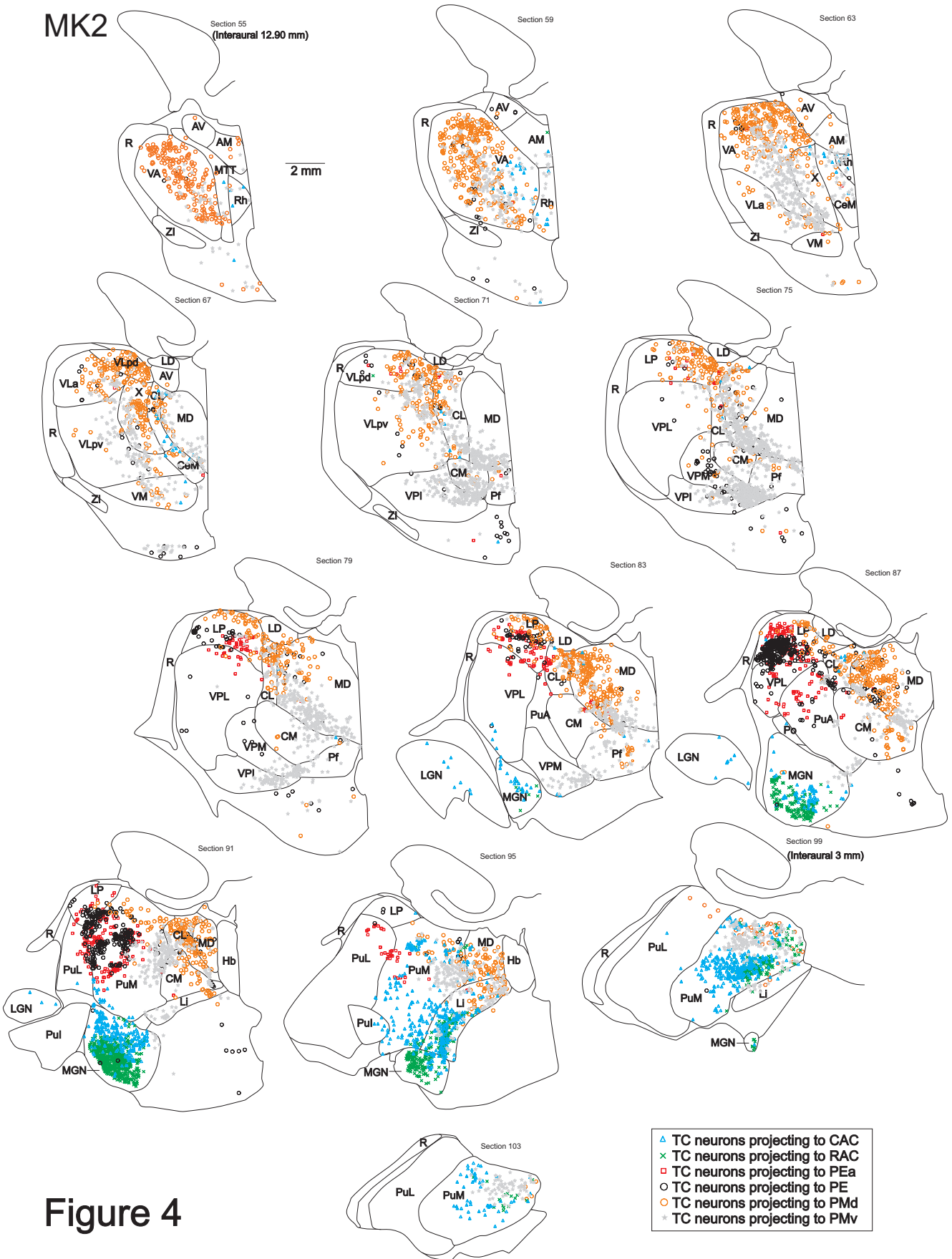


Figure 4

Figure 3: Distribution of retrograde (TC neurons) labeling in MK1 in the thalamus, after injections of DY in area PMd (open orange circles), WGA in PMv, FB in CAC (open blue triangles), FE in RAC (green crosses), BDA in area PE (open black circles) and FR in area PEa (open red squares). Sections are arranged from rostral to caudal (75–119) and intervals between two consecutive sections are 0.4 mm. The corresponding stereotaxic levels (in mm) of the monkey brain atlas (Paxinos *et al.*, 2000) are indicated in parentheses for the most rostral and caudal sections. See list of abbreviations.

Figure 4: Distribution of retrograde (TC neurons) labeling in MK2 in the thalamus after injections of FE in area PMd (open orange circles), FB in area PMv (grey stars), FR in CAC (open blue triangles), DY in RAC (green crosses), WGA in area PE (open black circles) and BDA in area PEa (open red squares). Same conventions as in Figure 3.

As recently reported (Cappe *et al.*, 2007), after injection in the areas PE and PEa, labeled neurons in the thalamus were found mainly in the nucleus LP, with additional retrograde labeling in VPL and in the pulvinar nucleus (PuM and PuL), as shown in Figures 3 and 4. As expected, the thalamocortical projections to the auditory cortex (RAC and CAC) originate mainly from the MGN (Figures 3 and 4). This projection is shown in more detail for MK2 in Figure 5. The thalamocortical neurons projecting to CAC are located mainly in the dorsal (d) and medial (m) divisions of the MGN, although few labeled cells were also found rostrally in the ventral (v) division of the MGB (blue triangles in Figure 5). Most thalamocortical cells projecting to RAC were in the vMGN, in addition to a few labeled cells in mMGN, whereas they were rare in dMGN (green crosses in Figure 5). For this case (MK2), the source of thalamocortical projections to RAC and CAC correspond to largely segregated territories in the MGN (Figure 5). In MK1, the large injection in CAC (with spread into the lateral belt and core; see Figure 2) yielded an abundant retrograde labeling in the MGN, in all three subdivisions dMGN, vMGN and mMGN (Figure 3). In contrast, the FE injection in the RAC in Mk1 was small and limited to a single site (Figure 1), thus yielding a moderate retrograde labeling in the MGN (mainly in dMGN and mMGN), whereas the number of labeled neurons higher in PuM, located essentially caudally in the medial part of PuM (not shown), a distribution similar to the observed in MK2 (Figure 5).

MK2

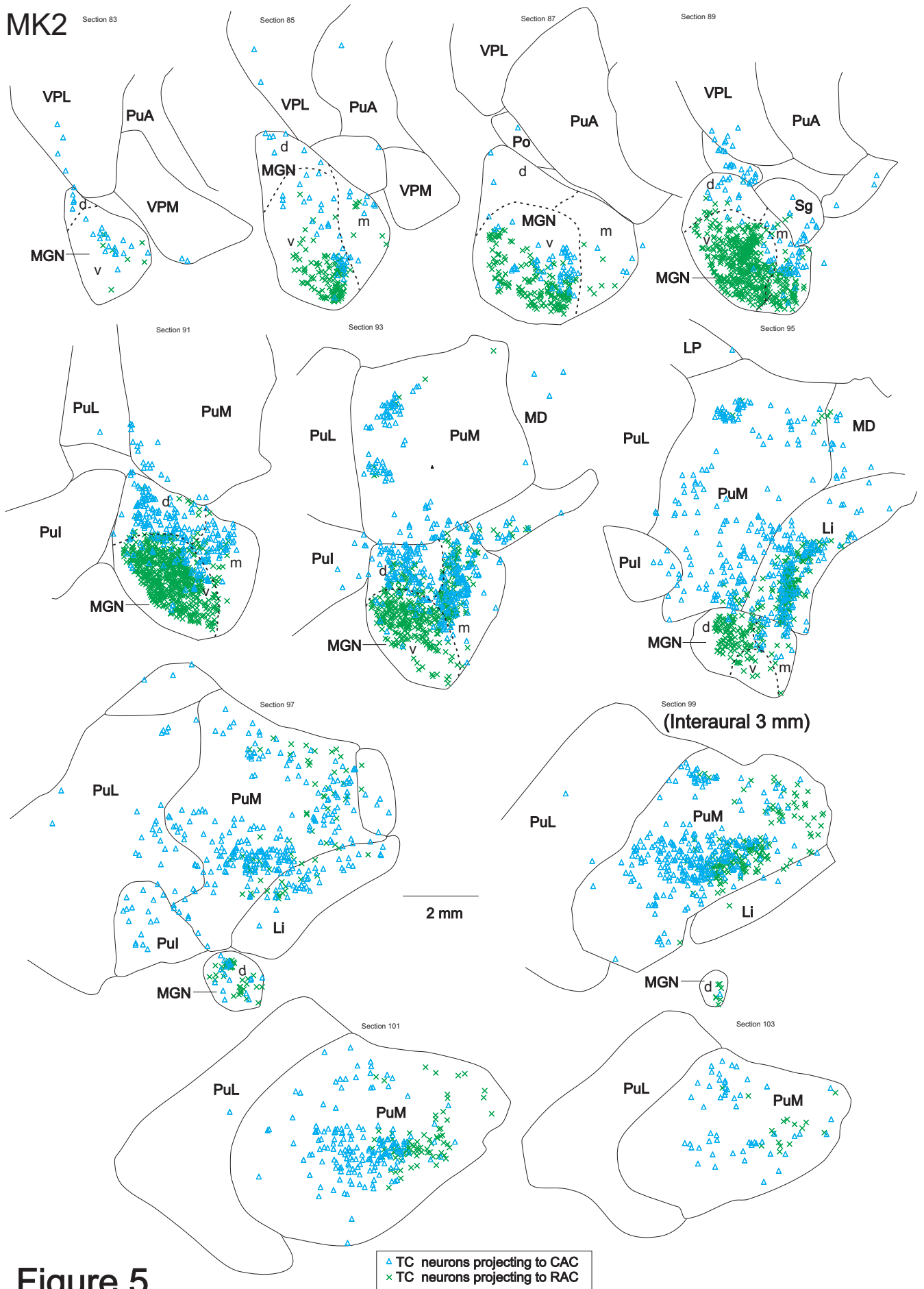


Figure 5

Figure 5: Distribution of retrograde (TC neurons) labeling in MK2 after injections of FR in CAC (open blue triangles), DY in RAC (green crosses). High magnification of retrograde labeling in particular in thalamic nuclei MGN and PuM. Same conventions as in Figure 3.

In addition to the specific predominant thalamic inputs observed for a given cortical area (as reported above), other thalamic nuclei are the origin of quantitatively weak to moderate, non-specific thalamocortical projections, which may be relevant for cross-modal interaction. For instance, in MK2 (Figure 4), the injection in PMd and PMv yielded fairly abundant retrograde labeling in nuclei located in the middle and caudal portions of the thalamus, such as LP, MD, PuM, Pf and Li. Still after injection in PMd and PMv, the retrograde labeling observed in the thalamic nucleus CL is of interest, as a few neurons were found in this nucleus which project to sensory areas (area 5 and auditory cortex). As far as area 5 is concerned (PE and PEa), besides its main thalamocortical projection coming from LP, inputs were also found to originate from thalamic nuclei such as VA, VL, CL, MD, PuA, PuL and PuM (Figures 3 and 4), representing all thalamic territories where poly-sensory and/or sensori-motor interactions may take place. For the auditory cortex (in the large sense), besides the main thalamocortical input from the MGN, other thalamic nuclei send projection to the RAC and CAC such as PuM (and also Li to some extent), representing a quantitatively substantial source of inputs (Figures 3, 4 and 5). As a result of tracer injection in CAC (and to a lesser extent in RAC), modest retrograde labeling was also found in the nuclei CL, VA, VL, MD, and PuL (Figures 3 and 4). The projection from PuM to the CAC involved lateral territories rostrally in PuM but, going caudally, more medial territories also contained labeled cells. In contrast, the projection from PuM to the RAC appears more restricted, limited in this case to the caudo-medial part of PuM (Figure 5).

More quantitatively, the relative contribution of the different thalamic nuclei to the thalamocortical projections directed towards the six cortical areas injected can be estimated from the histograms established for each of the two monkeys (Figure 6). For simplification, only the thalamic nuclei from which projections exceeded 0.5% to at least one injected area were taken into consideration. As expected, the thalamic nuclei known to be specific for a given cortical area indeed exhibited strong projections to this area. For

instance, in MK1, the CAC receives 68% of its thalamic projections from the MGN (Figure 6A). A clearly predominant labeling was present in the MGN in that case because the injections covered not only the caudal parabelt, but also the lateral belt and the core (Figure 2), two zones of the auditory cortex densely connected with the MGN. In contrast, in MK2, the percentage of labeled neurons in the MGN after injection in the CAC amounted only to about 30%, because the injections were more restricted to the parabelt, thus producing more labeling in PuM than in MGN (Figure 6A). The same quantitative difference between MGN and PuM was observed after injections in the RAC, but the other way around for the two monkeys (Figure 6B). In MK1 with an injection restricted to the rostral parabelt, labeled neurons were more numerous in PuM than in MGN, whereas in MK2 the injections spread in the lateral belt, thus producing more retrograde labeling in the MGN (Figure 6B). The areas PE and PEa receive clearly more inputs from the nucleus LP than from any other thalamic nucleus (Figures 6C and D). As far as PMd and PMv are concerned, the main sources of thalamic inputs are shared by rostral nuclei such as VA, VL and area X (Figures 6E and F). Nevertheless, the histogram distributions in Figure 6 confirmed the notion that each cortical area receives also modest, but reproducibly present, inputs from a fairly large number of other thalamic nuclei, ranging from less than 1% up to 10-25% of the total number of thalamocortical labeled neurons.

The thalamic nuclei projecting to all cortical areas injected in this study are described below. In both monkeys, the nucleus PuM projects to the premotor cortex, the area 5 and the auditory cortex. The PuM projects more strongly to CAC (24% for MK1 and 18% for MK2 of all TC projections) and RAC (62% for MK1 and 14% for MK2) than to PMd (2% for MK1 and 4% for MK2), PMv (10% for MK2; 7% for MK1), PE (14% for MK1 and 10% for MK2) and PEa (18% for MK1 and 18% for MK2). In the same way, MD projects to all areas injected, though more strongly to PMd, PMv (22% and 23% for MK2, respectively), PE and PEa than to CAC and RAC (less than 1% of all TC projections). We found also stronger projections from LP and from VPL to PE, PEa, PMd and PMv than to CAC and RAC. Likewise, projections from VA are directed to the premotor, auditory and parietal cortices but not in the same proportion. VA sends strong projections to the premotor cortex (23% of projections to PMd for MK2 for example), but

much less strongly to the auditory and parietal cortices (for instance 2% of projections to CAC for MK2). The nuclei CL and CM project to all six cortical areas in various proportions (Figure 6), reaching up to 13% for the CL projection to PMd in MK2. The small nucleus CeM projects to CAC and RAC (only in MK1), PEa, PE, PMd (only for MK2) and PMv, representing a small proportion of all thalamocortical projections not exceeding 2% (to RAC in MK1). Finally, PuL and Li also project to the different injected cortical areas (except on area PE in MK1 for Li and on RAC and PMv in MK2 for PuL), again representing small proportions of the overall thalamocortical projections. In summary, the main thalamic nuclei projecting to CAC, RAC, PMd, PMv, PE and PEa are PuM, CL, MD, LP and VPL.

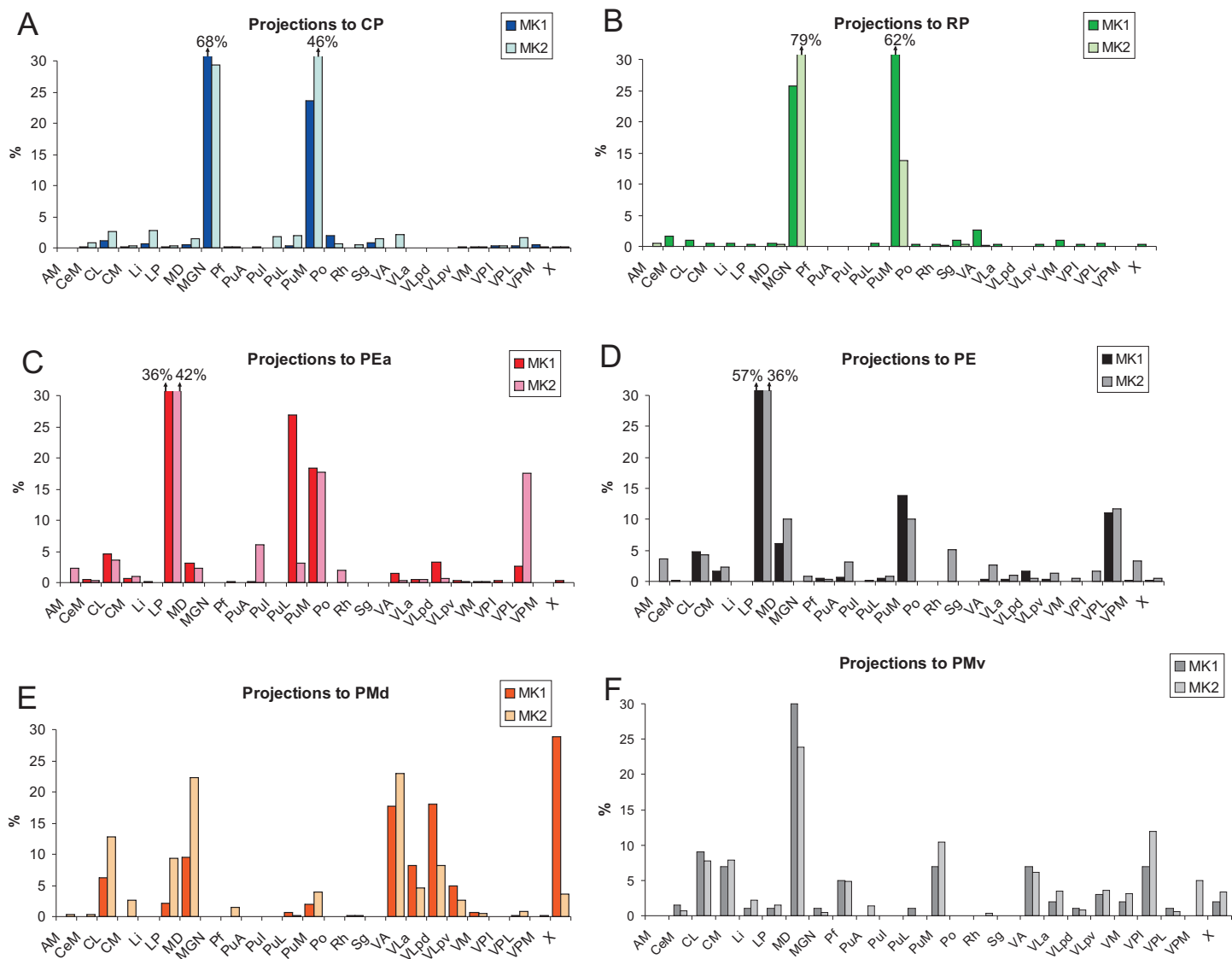


Figure 6

Figure 6: Quantitative distribution of the thalamocortical projections directed to the auditory, premotor and parietal areas. A, B, C, D, E and F: Histograms of the percentages of labeled cells in each thalamic nucleus with respect to the total number of cells in the thalamus labeled by each of the injected cortical areas. Panels A and B are histograms for thalamocortical projections to areas PMd and PMv, respectively, for MK1 and MK2. Panels C and D are histograms for thalamocortical projections to areas PEa and PE, respectively, for MK1 and MK2. Panels E and F are histograms for thalamocortical projections to areas PMd and PMv, respectively, for MK1 and MK2. For each histogram and each monkey, the sum of all bins is 100%. See list of abbreviations.

Overlap of thalamocortical projections to modally different cortical areas

As expected, the projections to the cortical areas of distinct modality are in general segregated (see above). Nevertheless, some non-specific thalamocortical projections to cortical areas of distinct modality exhibit overlap to various degrees (Figures 3 and 4), as better shown at higher magnification in Figure 7 for MK2. For instance, in VA, the origin of minor projections directed to PE (black open circles) and to CAC (blue triangles) coincides with territories sending strong projections to PMd and PMv (Figure 7A). Similarly, the origin of the projection in MD to PE is overlapping territories with neurons projecting to PMd and PMv (Figure 7B, C and D). In the nucleus LP, source of dense thalamocortical projections to PE and PEa, the territories of origin also contain neurons projecting to the premotor cortex, though more to PMd than PMv. CL is also a thalamic nucleus where thalamocortical cross-modal overlap takes place: projections to PMd and PMv exhibit some overlap with neurons projecting to PE (Figure 7B, C and D) and PEa (Figure 7B). Finally, in PuM, overlap between projections to area 5 and to the premotor cortex was observed (Figure 7D and E), as well as between the territories projecting to the auditory cortex (more CAC than RAC) and to the premotor cortex (Figure 7E and F). Coincidence of territories projecting to the two sensory cortical areas (area 5 and auditory cortex) was also present in PuM (Figure 7D, E and F).

In the other monkey (MK1), drawings at higher magnification of the distribution of labeled cells in the thalamus (not shown), zones of thalamocortical territories overlapping across modalities were also found. Confirming the results in MK2 (Figure 7), some overlap of the origins of the projections to area 5 and to PM was observed in MK1 in the nuclei VL, LP, CL, whereas in PuM there was zones of overlap of the territories sending projections to area 5 and to the auditory cortex (mainly CAC).

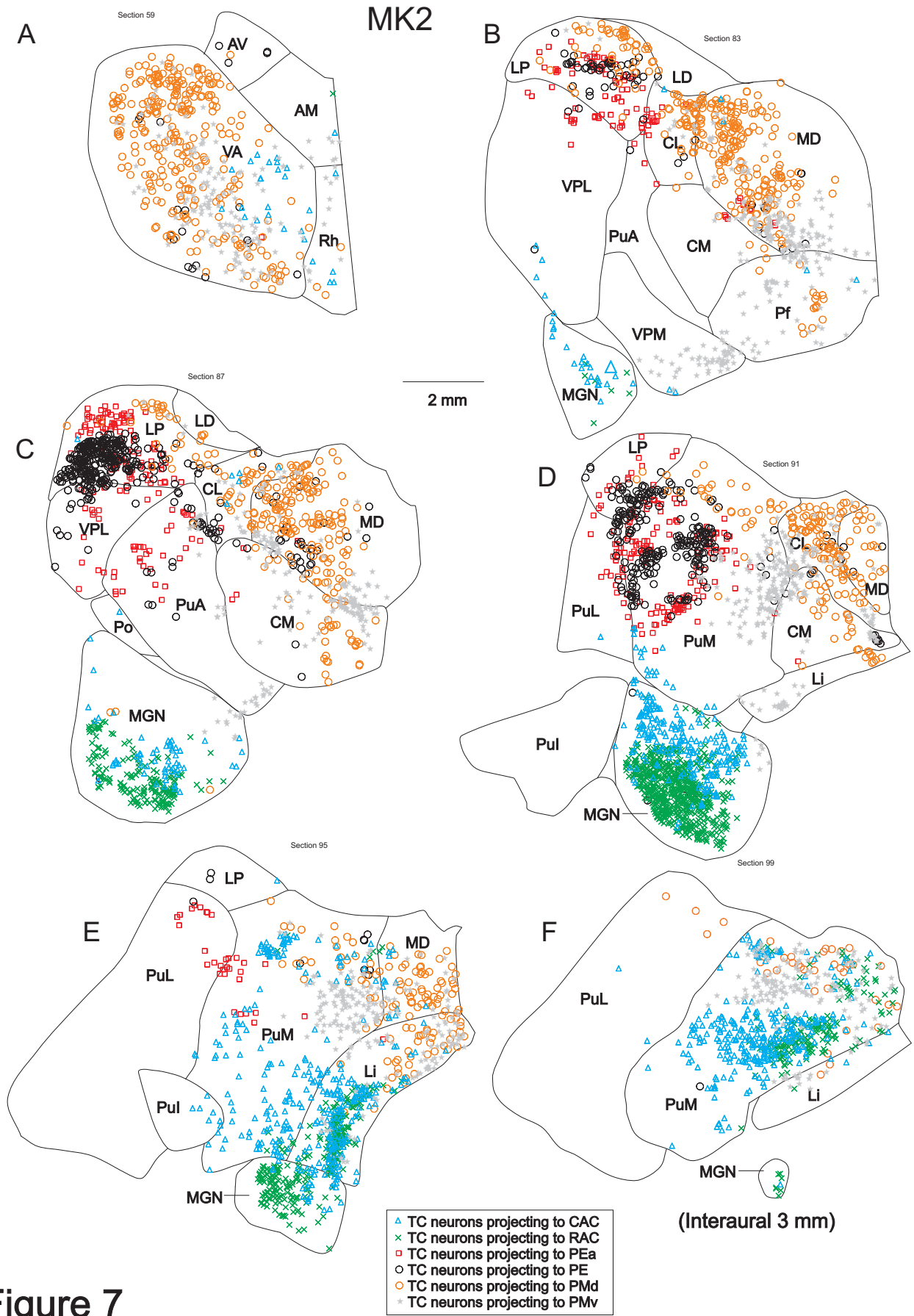


Figure 7

Figure 7: Distribution of retrograde (TC neurons) labeling in MK2 in the thalamus after injections of FE in area PMd (open orange circles), FB in area PMv (gray stars), FR in CAC (open blue triangles), DY in RAC (green cross), WGA in area PE (open black circles) and BDA in area PEa (open red squares). High magnification of retrograde labeling in particular in thalamic nuclei VA (panel A), LP, CL and MD (panels B and C) and PuM (panels D, E and F). Same conventions as in Figure 3.

Quantitative assessment of overlap versus segregation of thalamocortical projections

As previously reported (Tanné-Gariepy *et al.*, 2002; Morel *et al.*, 2005; Cappe *et al.*, 2007), we quantified the degree of superimposition between the origins of projections by taking two by two the different combinations of retrograde tracers, using an index of overlap described in Methods section. The results are presented in Figure 8 for the data derived from MK2.

Overlap between projections to areas of a same modality

As expected, we found a quite extensive overlap between the origins of projection to PMd and PMv (35% overlap on average along the entire thalamus), present all along the thalamus (Figure 8A). The overlap between the origins of projection to CAC and RAC is substantial (up to 22% for MK1 and 32% for MK2; see Figure 8B), but only in the caudal part of the thalamus, in line with the spatial distribution of thalamocortical cells restricted to posterior thalamic nuclei (MGN, PuM). The average overlap between the origins of projection to PE and PEa is 20% for both monkeys on the whole thalamus whereas, for the caudal part of the thalamus only, the average overlap amounts up to 36% for MK1 and 26% for MK2 (Figure 8C). The fairly high degree of overlap was expected when considering adjacent cortical areas.

Overlap between projections to areas of different modalities

Although thalamic territories projecting to non-specific cortical areas are quantitatively limited (as reflected by a small number of neurons), they may exhibit a fairly substantial degree of overlap of origins of thalamocortical projection to distinct cortical areas based on their sensori-motor modality. In some cases, such overlap may be restricted to a limited portion of the rostro-caudal extent of the thalamus. Considering the

entire thalamus, the origins of projection to the auditory and the premotor cortices originate in both monkeys from thalamic territories overlapping between 4 to 12%, whereas for the caudal part of the thalamus only, the average overlap raises up to 30% (in MK2) (Figure 8D and E). The thalamic territories projecting to the premotor and parietal cortices overlap to a substantial extent in some rostro-caudal parts of the thalamus, reaching 20% (Figure 8F and G). The degree of overlap between the thalamic territories projecting to the auditory and parietal cortices strongly depends on the cortical areas considered. There is more overlap between projections directed to CAC and PE as well as CAC and PEa than the projections reaching RAC and one of the two sub-regions of area 5 (Figure 8H and I). In fact, the thalamic projections to RAC overlap with those directed to PEa or PE only up to 5% and only for a very limited portion of the rostro-caudal extent of the thalamus (Figure 8I).

In summary, this analysis of the overlap of thalamic territories of origin shows, for the projections to cortical areas of different modality, an overlap mostly at the level of the posterior thalamus (Figure 5D-I). Topographically, PuM appears to be the thalamic nucleus where overlapping origins of projections to the different injected areas is predominant. An overlap quantification limited to PuM revealed a comparable degree of superimposition of the origins of projections directed to CAC and PMd, CAC and PMv, RAC and PMd, RAC and PMv, ranging from 14% to 20%. PuM projections to areas PE and PEa do not overlap to such an extent (only 4%), whereas projections between area 5 (PE or PEa) and the auditory areas (CAC or RAC) as well as between area 5 and premotor cortex (PMd or PMv) amount up to 5% at most.

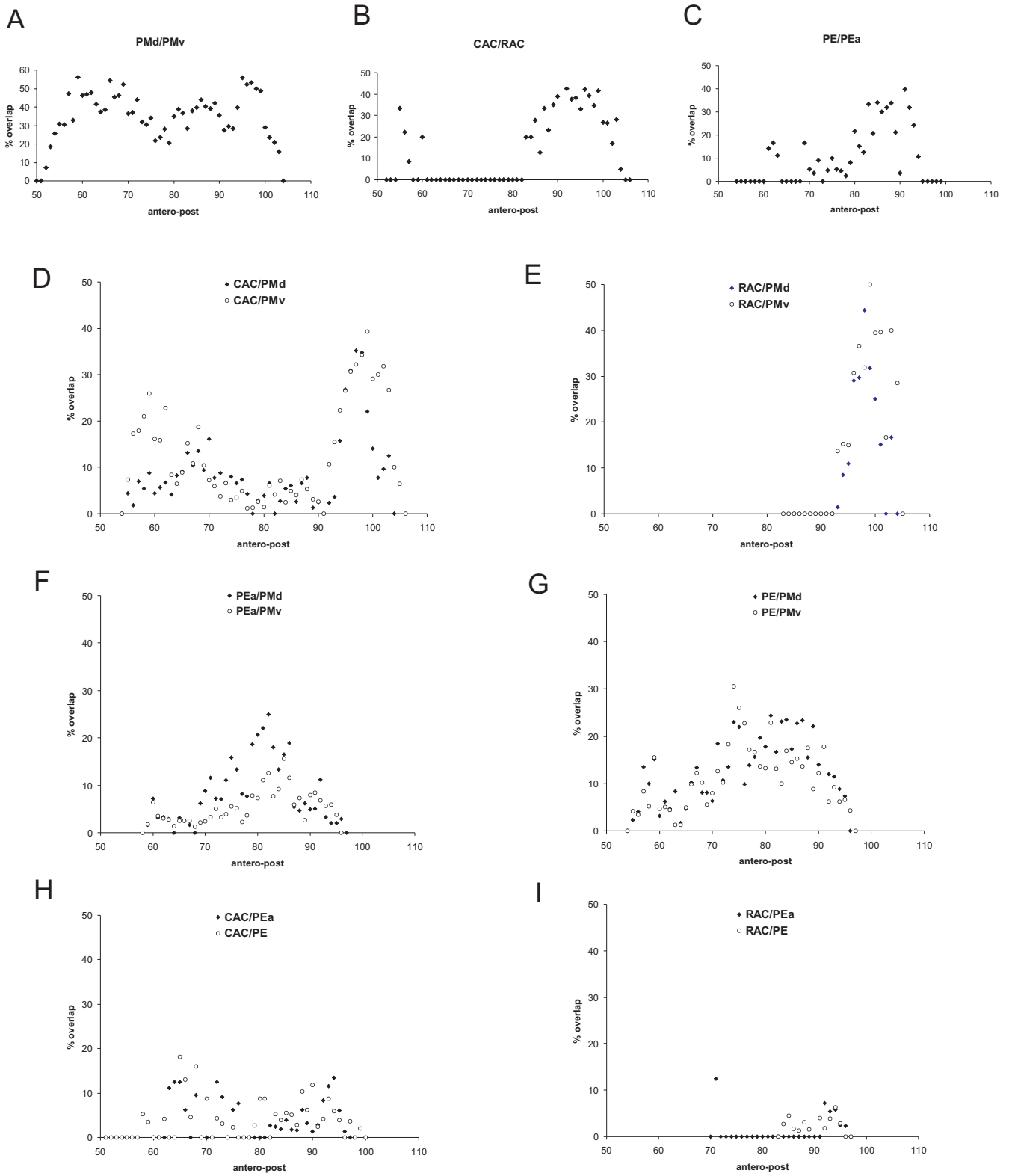


Figure 8

Figure 8: Overlap versus segregation of thalamocortical projections to areas PMd and PMv (panel A), to areas CAC and RAC (panel B), to areas PE and PEa (panel C), to areas CAC and PMd (fill diamond-shaped) and CAC and PMv (open circles) (panel D), to areas RAC and PMd and RAC and PMv (panel E), to areas PEa and PMd and PEa and PMv (panel F), to areas PE and PMd and PE and PMv (panel G), to areas CAC and PEa and CAC and PE (panel H), to areas RAC and PEa and RAC and PE (panel I), plotted as a function of the rostro-caudal location of the corresponding section of the thalamus in MK2. The positions of sections are numbered 50-110, from rostral to caudal, as illustrated in Figure 4, and intervals between sections are 200µm. See list of abbreviations.

Thalamocortical projections to auditory, parietal and premotor areas and corticothalamic projections from parietal areas

As we described in a previous study (Cappe *et al.*, 2007) concerning CT connections from the parietal areas PE and PEa in the same monkeys, area PE sends projections with small endings to LP, VPL, PuM and in less proportion to VLpd, CL and CM. Area PE also projects to LP, VPL and PuM with giant endings. Area PEa projects mainly with small endings to LP, VPL, PuM and PuA as well as to VPI, CL, MD and CM. The CT connections sent by area PEa and formed by giant endings are mainly in LP, VPL, PuA, PuM and also in MD and PuL. Thus, as illustrated in Figure 9, PuM, LP and VPL receive input from areas PE and PEa and project to auditory, parietal and premotor areas. This is the case also for CM, CL and MD but in less proportion (not shown).

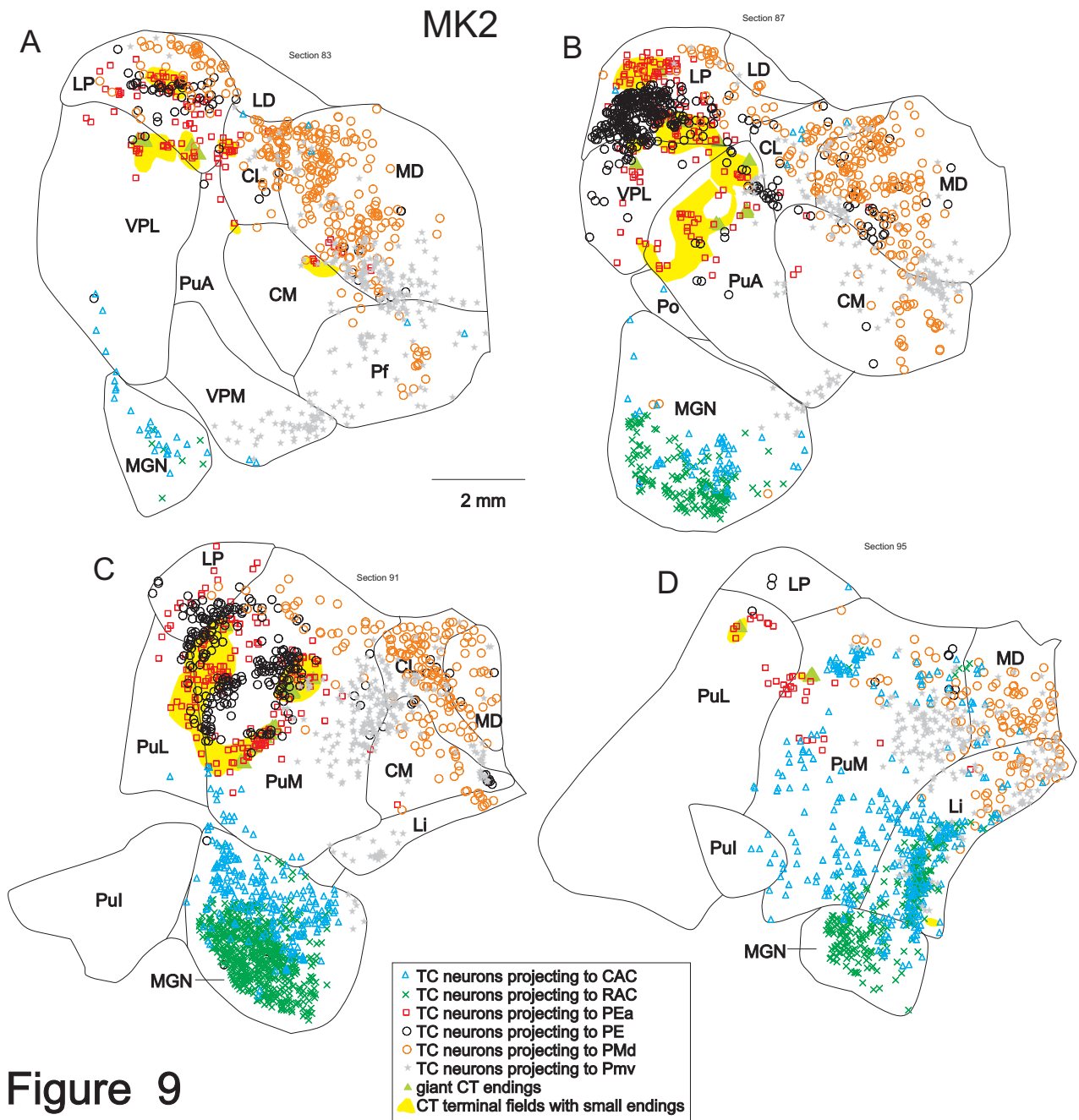


Figure 9

Figure 9: Distribution of retrograde (TC neurons) and anterograde (CT neurons) labeling in MK2 in the thalamus after injections of FE in area PMd (open orange circles), FB in area PMv (grey stars), FR in CAC (open blue triangles), DY in RAC (green crosses), WGA in area PE (open black circles) and BDA in area PEa (open red squares for TC neurons, yellow territories for small CT endings and green full triangles for giant CT endings). Same conventions as in Figure 3.

Discussion

In the present study, neuroanatomical tracers were injected into six different areas of the auditory cortex, the parietal cortex and the premotor cortex to reveal their sources of their thalamic inputs. The main inputs to the areas PE and PEa originate from the thalamic nucleus LP, with a substantial contribution of VPL (Figures 3 and 4), in line with previous reports (Miyata and Sasaki, 1983; Pons and Kaas, 1985; Avendano *et al.*, 1990; Cappe *et al.*, 2007). Similarly, the source of thalamic inputs to the premotor areas PMd and PMv (Figs 3 and 4), mainly the nuclei VA, VL and X, is largely consistent with previous descriptions in macaque monkeys (e.g. Matelli *et al.*, 1989; Matelli and Luppino, 1996; Kurata, 1994; Rouiller *et al.*, 1999; Morel *et al.*, 2005). For the auditory cortex, confirming previous observations in macaque monkeys (Hackett *et al.*, 1998), in MK2 dense projections to RAC and CAC were found to originate from dMGN, with a rostrocaudal gradient in the sense that the most caudal dMGN projects preferentially to RAC whereas CAC receives projections mainly from more rostral parts of dMGN. In line with a previous report (Hackett *et al.*, 1998), still in MK2, a significant number of thalamocortical cells in mMGN project to the auditory parabelt (RAC and CAC) and they are predominantly located in the middle and caudal portions of mMGN. Also in agreement with these authors, we found a significant retrograde labeling in the nucleus Li after injection in RAC and CAC, corresponding to the zone Sg-Lim referred to by Hackett *et al.* (1998). Overall, the retrograde labeling found in PuM in MK2 after injections in RAC and CAC is consistent with the study of Hackett *et al.* (1998) in several aspects: i) Labeling resulting from rostral and caudal injections in the parabelt are largely segregated in PuM (see Figure 5); ii) Labeled cells are more abundant in the medial PuM than laterally; iii) When present laterally and dorsally in PuM, labeling results from caudal injections in the parabelt (CAC) and tends to be more abundant rostrally (Figure 5). In MK2, we found fairly weak retrograde labeling in vMGN after

injection in CAC, indicating that the injection was focused to the caudal parabelt, with limited spread to the lateral belt or even the auditory core (A1). For the same animal, in contrast, the injection in the RAC yielded a strong retrograde labeling also in vMGN (in addition to mMGN and dMGN), indicating that the tracer spread from the rostral parabelt to the adjacent cortex in the lateral belt and also maybe in the auditory core. In MK1, the presence of dense labeling in dMGB and mMGB after injection in the CAC is coherent with a deposit of the tracer in the caudal parabelt; however, the massive labeling observed in parallel in vMGB (Figure 3) indicates that the tracer was injected also caudally in the lateral belt and in the auditory core, in line with the reconstruction of the injection deposits, covering an extensive part of the ventral bank of the lateral sulcus (Figures 1 and 2). In MK1, as expected from a single injection confined to the rostral parabelt, labeling was seen in PuM and, but to a lesser extent in mMGN and dMGN.

Thalamocortical projections

In contrast to the above specific projections, essentially unimodal, different thalamic nuclei such as PuM, LP, VPL, MD, CM, MD, VA, PuL and Li project to all six cortical areas injected. The pulvinar nucleus, comprising three main nuclei, is a relay principally visual, except its medial part. The medial pulvinar (PuM) has connections with extrastriate visual areas including V4, inferotemporal (IT) and higher-order areas such as posterior parietal cortex (Baleydier and Morel, 1992; Baizer *et al.*, 1993; Rockland, 1996; Yeterian and Pandya, 1997; Weller *et al.*, 2002), but also with auditory and somatosensory cortical areas (Hackett *et al.*, 1998; Baleydier and Morel, 1992). PuM projects also to the cortical areas FEF, MT, area 7, the prefrontal cortex and the cingular cortex (see Stepniewska, 2004, for review). The medial part of the pulvinar nucleus has not been widely explored and only sparse electrophysiological data are available in the primate. However, the available data suggest that PuM contributes to the processing of movements directed in space (Benevento and Port, 1995; Fabre-Thorpe *et al.*, 1986; Acuna *et al.*, 1983). In addition, some neurons in PuM were found to respond to auditory stimuli (Yirmiya and Hocherman, 1987; Gattass *et al.*, 1979). The present anatomical data with considerable mixing of territories in PuM projecting to cortical areas belonging to several modalities are thus in line with the above considerations; furthermore, we

confirmed here the existence of projections from PuM to the premotor cortex reported in a recent study (Morel *et al.*, 2005).

PuL is known to project to visual areas, such as V1, V2, V4, MT and IT (see Stepniewska, 2004 for review). PuL receives subcortical inputs from the superior colliculus (Graybiel, 1972; Kawamura *et al.*, 1980; Caldwell and Mize, 1981). We observed some projections from PuL to the auditory, posterior parietal and premotor cortices. As previous studies (see Stepniewska, 2004 for review), our data show also projections from LP to the posterior parietal cortex but, in addition, projections from LP to the premotor cortex and to the auditory cortex. The nucleus Li is known to project to the auditory cortex (Hackett *et al.*, 1998; de La Mothe *et al.*, 2006) and is considered as a multi-sensory thalamic nucleus. The intralaminar nuclei, including Rh, CM, CL and Pf, project heavily upon the striatum. They project also to the piriform lobule and occipital pole (see Jones, 1985 for a review). The CM-Pf nuclei are related primarily to the anterior limbic and cingulate cortex and CL to the parietal cortex (Murray, 1966; Macchi *et al.*, 1975). Matsumoto *et al.* (2001) recorded single neuron activity in the CM-Pf complex in macaque monkeys and they showed a large proportion of CM and Pf neurons responded to visual (53%) and/or auditory beep (61%) or click (91%) stimuli presented in behavioral tasks, and many responded to unexpected auditory, visual, or somatosensory stimuli presented outside the task context. The projection from the thalamic center median–parafascicular (CM-Pf) complex to the caudate nucleus and putamen forms a massive striatal input system in primates. The authors suggest that neurons in the CM and Pf supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events that can activate conditional responses of striatal neurons in combination with dopamine-mediated nigrostriatal inputs having motivational value. Moreover, VA projects to the cortical areas of the anterior parietal regions (Robertson, 1977; Divac *et al.*, 1977; Hendry *et al.*, 1979). This nucleus is also known to project to premotor and motor cortex, more precisely to areas PMd-r, PMv-r, PMd-c, PMv-c, SMA and SMA proper (Morel *et al.*, 2005). And we showed in addition in this study projections from VA to the auditory and the posterior parietal cortex. There are connections between CM and VA (Nauta and Whitlock, 1954).

MD has projections to the orbitofrontal cortex (Rose and Woosley, 1948, Powell *et al.*, 1965; Leonard, 1969, 1972; Goldman-Rakic and Porrino, 1985). Different authors suggest a function for MD in some aspects of olfaction (Tanabe *et al.*, 1975; Yarita *et al.*, 1980), learning and memory (Pectel *et al.*, 1955; Schumann, 1964; Isseroff *et al.*, 1982). VPL is the thalamic nucleus known as the main somatosensory relay (Kaas and Pons, 1988, for review). In monkeys, the cortical connections of VPL are with areas 3b and 1 (Lin *et al.*, 1979; Nelson and Kaas, 1981; Kaas *et al.*, 1984), and areas 2 and 5 (Miyata and Sasaki, 1983; Pons and Kaas, 1985; Avendano *et al.*, 1990; see also Kaas and Pons, 1988 for a review). As shown by the present results, the premotor cortex and the auditory cortex receive some inputs from VPL.

Projections from LP to area 5 have been also reported in earlier studies (Pearson et Powell, 1978; Jones *et al.*, 1979; Miyata and Sasaki, 1983; Pons and Kaas, 1985; Avendano *et al.*, 1990; Acuna *et al.*, 1990). The nucleus LP is also closely interconnected with area 7 (Burton and Jones, 1976), including visual areas such as dorsomedial, medial and posterior parietal areas (Graham *et al.*, 1979). We showed here that LP projects also to auditory and premotor areas.

Thus, our multiple retrograde tracing approaches permitted to show that all these different thalamic nuclei are projecting to the premotor, auditory and posterior parietal cortices. These projections suggest that, mainly PuM, but also other thalamic nuclei, are thus in a position to contribute to early multi-sensory and/or sensori-motor integration. In other words, the thalamus may represent the anatomical support for early, rapid exchange of information across modalities, in parallel to the well established integrations via direct cortico-cortical projections. Along this line, an overlap (even of restricted spatial extent) of thalamic territories projecting in parallel to several and remote cortical areas may represent an anatomical support for sending an information present at a given thalamic locus to cortical regions involved in various sensory and sensori-motor functions. Even more interesting is the possibility for the thalamus to represent a relay station for exchange of information between remote cortical regions. For instance, LP is the source of a strong projection to area 5 (PE and PEa; see Figures 3, 4 and 7) which is, in turn, accompanied by a strong reciprocal corticothalamic projection from PE and PEa onto LP (Cappe *et al.*, 2007). The latter projection thus allows the areas PE and PEa to send

information to the thalamic nucleus LP. If these corresponding corticothalamic terminal fields overlap not only with its reciprocal thalamocortical projection but also with thalamic territories in LP projecting to the premotor cortex (as shown in Figure 7), then the information originating from area 5 can be transferred trans-thalamically to PMd and PMv. If the corticothalamic projection from PE and PEa involves the so-called giant terminals (originating from layer V in the cerebral cortex), then the trans-thalamic transfer of information from area 5 to premotor cortex is synaptically highly secure and fast, most likely faster than a corticocortical projection system from area 5 to premotor cortex (see discussion further below for a more detailed description). Such notion of rapid and secure trans-thalamic transfer of information between remote cortical areas has been put forward by several authors (e.g. Guillery, 1995; Rouiller and Welker, 2000; Sherman and Guillery, 2005) and, in this example, would be optimal for an efficient and rapid sensori-motor integration involving area 5 and the premotor cortex. In the same way, the thalamic nucleus PuM is in the position (see Figure 7), as LP, to offer a thalamic relay station for transfer of information via the thalamus between area 5 and the premotor cortex. This may also be true in PuM for an audio-motor integration process, as territories in PuM interconnected with RAC and CAC partly overlap with the origin of projections directed to the premotor cortex, thus allowing trans-thalamic transfer of information from the auditory parabelt to the frontal lobe. Finally, still in PuM, overlap of territories strongly interconnected with the auditory parabelt and territories projecting to area 5 may represent an anatomical support for sending, trans-thalamically, auditory information to area 5 in a context of multi-sensory integration.

An interesting observation is also the presence of significant overlap in anterior, motor thalamic nuclei (mainly VA) of territories strongly interconnected with the premotor cortex (both thalamocortical and corticothalamic) and restricted zones of projections directed to area 5 and to the auditory parabelt (Figure 7A). In that case, the trans-thalamic loops would provide an opportunity for fast and secure transfer of information from the premotor cortex to sensory areas in the parietal and temporal lobes, relevant for taking into account motor parameters in the analysis of sensory signals (e.g. active sensory exploration for instance).

Quantitative overlap versus segregation of thalamocortical projections

The existence of an overlap of 35% between the projections of the areas PMd and PMv is comparable with findings of the equal degree of overlap between the areas PMd-c and PMv-c with the same methods of calculation (Morel *et al.*, 2005). This overlap takes place in VLpv, VLpd, VM, VA, area X, PuM and Li. The auditory areas CM-CP and RP receive their main thalamic input from MGN located in the posterior part of the thalamus. These projections also overlap at the level of PuM. The thalamic inputs to areas PE and PEa are overlapping mainly at the level of LP, PuM and VPL.

The high overlap between the projections of the auditory and the premotor areas in the posterior thalamus corresponds to an overlap mainly in PuM, VA and CL. The overlap between the auditory and the parietal areas concerns different nuclei such as PuM and CL and in less proportion LP and PuL. The projections to the premotor and the posterior parietal cortex overlap mainly in PuM, LP, MD and also in VA, VLpd and CL.

At the level of PuM, the overlap between the projections to the different injected areas is varying from 2% to 23%, depending on areas considered. In PuM, the main overlap comes from projections between the different areas of the auditory and the premotor cortex.

Thus, our results show that the connectivity of some thalamic nuclei could allow them to integrate the informations of different modality with or without motor attributes.

Multisensory integration in the thalamus?

Our study shows thalamocortical connections from thalamic nuclei, such as PuM, LP, VPL, MD, CM, MD, VA, PuL and Li to the auditory cortex, the premotor cortex and the posterior parietal cortex. As discussed above, these patterns of connections could allow a trans-thalamic transfer of information between cortical areas and could also permit integration at the level of the thalamus.

Stein and collaborators showed multi-sensory integration in the cat superior colliculus (Stein and Meredith, 1993 for a review) and delineated key principles of multi-sensory integration that have served to guide investigations in other species and brain structures. Their studies demonstrated that multi-sensory integration in superior colliculus depends on input from neocortex (Jiang *et al.*, 2001), and thus appears to contribute more

directly to motoric orienting than to perceptual processing. In addition, multimodal responses in the external nucleus of the inferior colliculus have been observed in the cat (Aitkin *et al.*, 1978; Jain and Shore, 2006). Multi-sensory integration has also been demonstrated at very peripheral levels, such as in the dorsal cochlear nucleus (Shore, 2005). In the primate amygdala, Nishijo and collaborators (1988) have shown in an electrophysiological study that many neurons respond to visual, auditory and somatosensory stimuli. In addition, recently, a physiological study demonstrated multi-sensory integration in the rat thalamus (Komura *et al.*, 2005). As mentioned above, another study showed that neurons in CM-Pf respond to visual and auditory stimuli (Matsumoto *et al.*, 2001). Visual, somatosensory and auditory properties were also found in neurons of the cat suprageniculate nucleus (Benedek *et al.*, 1997). Moreover, the medial division of the MGN contains neurons activated by various sensory modalities in the cat (Love and Scott, 1969; Blum *et al.*, 1979). Thus, sub-cortical structures, and in particular some thalamic nuclei, have been shown to integrate inputs from different modalities.

Some cortical areas contribute also to the multi-sensory integration (see Calvert *et al.*, 2004; Ghazanfar and Schroeder, 2006 for review). In particular, the premotor cortex is a polymodal integration area because it is a zone of convergence of visual, auditory and somatosensory inputs (Graziano *et al.*, 2000; Graziano, 2001). Sensory responses recorded in the premotor cortex in the monkey relate to motor intention, implying a role in the preparation of the voluntary movement (Boussaoud, 1995; Wise *et al.*, 1997). These multi-modal inputs to the premotor cortex originate from associative sensory areas, but also from multi-sensory areas of the parietal lobe (Tanne-Gariepy *et al.*, 2002b; Johnson *et al.*, 1996; Luppino *et al.*, 1999; Shipp *et al.*, 1998). Response latencies to sensory stimuli in the premotor cortex may be relatively short, compatible with a fairly directly access via the thalamus for instance, in line with a recent anatomical study (Morel *et al.*, 2005) showing the existence of inputs coming from PuM directed to the dorsal and ventral parts of the premotor cortex. Indeed, the medial part of the pulvinar nucleus is the main candidate (although other thalamic nuclei such as LP, VPL, MD or CL may play a role) for representing an alternative pathway to the corticocortical networks by which information can be transferred between cortical areas belonging to

different sensory and sensori-motor modalities (Shipp, 2003). Interestingly, PuM also receives direct inputs from the superior colliculus (see Stepniewska, 2004), an already plurimodal information. It may well be that the loops between the cerebral cortex and the pulvinar nucleus are part of mechanisms involved in multisensory integration observed in the unimodal cortical areas (Crick and Koch, 1998).

As we mentioned in the Introduction section, corticocortical pathways are the most likely main substrate for polysensorimotor integration mechanisms. However, this study and other show the possibility of complementary contributions taking place at subcortical levels. Along this line, one may take into account that many cortico-cortical pathways are transmitting information relatively slowly. The cortico-thalamic projections are usually seen as a specific feedback projection, by which a given cortical area is controlling the thalamic nucleus from which it receives ascending input. However, recent data provide evidence that a separate, highly specialized cortico-thalamic projection is in position to provide feed-forward projection from one cortical area to other cortical regions via the thalamus (see for review Rouiller and Welker, 2000; Li *et al.*, 2003). In contrast to the feed-back cortico-thalamic projection originating from cortical layer VI, the feed-forward cortico-thalamic projection comes from layer V and terminates in the thalamus in the form of giant endings, which can ensure highly secure and rapid synaptic transmission (Rouiller and Welker, 2000). Such feed-forward cortico-thalamic projections with giant endings have been demonstrated for many sensory and motor cortical areas (e.g. Darian-Smith *et al.*, 1999; Ojima, 1994; Rockland, 1996; Rouiller and Durif, 2004; Rouiller *et al.*, 1998, 2003, 2004; Schwartz *et al.*, 1991; Taktakishvili *et al.*, 2002), representing the support for fast interactions between distant cortical regions, via the thalamus (see also Feig and Harting, 1998; Sherman and Guillery, 2002; van Horn and Sherman, 2004). Moreover, as recently reported (Cappe *et al.*, 2007), the areas PE or PEa send small and giant corticothalamic projections. Indeed, we observed that the thalamic nuclei PuM, LP, VPL and in less proportion CM, CL and MD contained CT projections coming from the parietal areas PE and PEa (only from PEa for MD) and TC projections to the auditory, parietal and premotor areas. These results show that the connectivity of some thalamic nuclei (PuM, LP, VPL, CM, CL and MD) could enable them to integrate information of different sensory modalities with or without motor attributes. Indeed, these nuclei receive

inputs from parietal areas and send projections to auditory and premotor areas. These interactions between the thalamus and the cortex could play a role in multisensory integration. Such cortico-thalamic-cortical route is thus suitable for polysensory integration by a convergence of different modalities on the same thalamic nucleus and then makes this integrated information available to a target cortical region, for instance the premotor cortex (PM) or the prefrontal cortex (Pf). The pulvinar nucleus, among other associative nuclei, is a good candidate in the thalamus to play such an integrative role, based on its connectivity with numerous cortical areas (e.g. Romanski *et al.*, 1997; Hackett *et al.*, 1998; Gutierrez *et al.*, 2000). Multisensory integration between remote cortical areas may thus involve the so-called feedforward cortico-thalamic projection, consisting of secure and fast transmission via giant endings, directing the information to another cortical area via a thalamo-cortical projection.

The present results are consistent with the presence of thalamic territories possibly integrating different sensory modalities with motor attributes. Indeed, our results show in several thalamic nuclei such as PuM, LP, VPL, MD and CL convergence of connections with different sensory and motor cortical areas. This is in accordance with the hypothesis of a role of the thalamus for polysensory integration, in parallel to the corticocortical loops. Further studies, in particular in the physiological dimension will be needed to extend and hopefully confirm the present interpretations of our anatomical data. In conclusion, our results suggest that the thalamus may represent an alternative pathway to the cortico-cortical networks by which information can be exchanged between remote cortical areas belonging to different sensory and/or motor modalities.

Acknowledgements

The authors wish to thank technical assistance of Véronique Moret, Georgette Fischer, Françoise Tinguely, Christine Roulin and Veronika Streit (histology), Josef Corpataux, Bernard Bapst, Laurent Bossy and Bernard Morandi (animal house keeping), André Gaillard (mechanics), Bernard Aebischer (electronics) and Laurent Monney (informatics).

Reference List

- Acuna C, Gonzalez F, Dominguez R (1983) Sensorimotor unit activity related to intention in the pulvinar of behaving Cebus Apella monkeys. *Exp Brain Res* 52:411-422.
- Aitkin LM, Dickhaus H, Schult W, Zimmermann M (1978) External nucleus of inferior colliculus: auditory and spinal somatosensory afferents and their interactions. *J Neurophysiol* 41:837-847.
- Avendano C, Stepniewska I, Rausell E, Reinoso-Suarez F (1990) Segregation and heterogeneity of thalamic cell populations projecting to superficial layers of posterior parietal cortex: a retrograde tracer study in cat and monkey. *Neuroscience* 39(3): 547-59.
- Baizer JS, Desimone R, Ungerleider LG (1993) Comparison of subcortical connections of inferior temporal and posterior parietal cortex in monkeys. *Visual Neurosci* 10:59-72.
- Baleydier C, Morel A (1992) Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci* 8:391-405.
- Benedek G, Pereny J, Kovacs G, Fischer-Szatmari L, Katoh YY (1997) Visual, somatosensory, auditory and nociceptive modality properties in the feline supragenulate nucleus. *Neuroscience* 78(1):179-89.
- Benes FM, Lange N (2001) Two-dimensional versus three-dimensional cell counting: a practical perspective. *TINS*, 24, 11-17.
- Benevento LA, Port JD (1995) Single neurons with both form/color differential responses and saccade-related responses in the nonretinotopic pulvinar of the behaving macaque monkey. *Visual Neurosci* 12:523-544.
- Blum PS, Abraham LD, Gilman S (1979) Vestibular, auditory and somatic input to the posterior thalamus of the cat. *Exp Brain Res* 34:1-9.
- Boussaoud D, di PG, Wise SP (1995) Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behav Brain Res* 72:1-15.
- Budinger E, Heil P, Hess A, Scheich H (2006) Multisensory processing via early cortical stages: Connections of the primary auditory cortical field with other sensory systems. *Neurosci* 143(4):1065-83.
- Burton H, Jones EG (1976) The posterior thalamic region and its cortical projection in new world and old world monkeys. *J Comp Neurol* 168:249-302.
- Caldwell RB, Mize RR (1981) Superior colliculus neurons which project to the cat lateral posterior nucleus have varying morphologies. *J Comp Neurol* 203(1):53-66.

Cappe C, Morel A, Rouiller EM (2007) Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neurosci*, in press.

Cappe C, Barone P (2005) Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur J Neurosci* 22:2886-2902.

Cappe C, Barone P, Rouiller EM (2005) Anatomical support for a role of the thalamo-cortical pathway in the multisensory integration in monkeys. *35th meeting of the Society for Neuroscience (SFN)*, Washington (USA), abstr. 617.9-T.

Crick F, Koch C (1998) Constraints on cortical and thalamic projections: The no-strong-loops hypothesis. *Nature* 391:245-250.

Darian-Smith C, Darian-Smith I, Cheema SS (1990) Thalamic projections to sensorimotor cortex in the macaque monkey: use of multiple retrograde fluorescent tracers. *J Comp Neurol* 299:17-46.

Darian-Smith C, Tan A, Edwards S (1999) Comparing thalamocortical and corticothalamic microstructure and spatial reciprocity in the macaque ventral posterolateral nucleus (VPLc) and medial pulvinar. *J Comp Neurol* 410:211-234.

De la Mothe LA, Blumell S, Kajikawa Y, Hackett TA (2006) Thalamic connections of the auditory cortex in marmoset monkeys: core and medial belt regions. *J Comp Neurol* 496(1):72-96.

Divac I, Lavail JH, Rakic P, Winston KR (1977) Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. *Brain Res* 123(2):197-207.

Fabre-Thorpe M, Vievard A, Buser P (1986) Role of the extra-geniculate pathway in visual guidance. II. Effects of lesioning the pulvinar-lateral posterior thalamic complex in the cat. *Exp Brain Res* 62(3): 596-606.

Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H (2002) Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22:5749-5759.

Feig S, Harting JK (1998) Corticocortical communication via the thalamus: Ultrastructural studies of corticothalamic projections from area 17 to the lateral posterior nucleus of the cat and inferior pulvinar nucleus of the owl monkey. *J Comp Neurol* 395:281-295.

Fuster JM, Bodner M, Kroger JK (2000) Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 405:347-351.

Gattass R, Oswaldo-Cruz E, Sousa AP. (1979) Visual receptive fields of units in the pulvinar of cebus monkey. *Brain Res* 19;160(3):413-30.

Ghazanfar AA, Schroeder CE (2006) Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10(6):278-85. Review.

Geneser-Jensen FA, Blackstad TW (1971) Distribution of acetyl cholinesterase in the hippocampal region of the guinea pig. I. Entorhinal area, parasubiculum, and presubiculum. *Zellforsch Mikrosk Anat* 114(4): 460-81.

Geuna S (2000) Appreciating the difference between design-based and model-based sampling strategies in quantitative morphology of the nervous system. *J Comp Neurol* 427, 333-339.

Giguere M, Goldman-Rakic PS (1988) Mediodorsal nucleus: Areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 277:195–213.

Goldman-Rakic PS, Porrino LJ (1985) The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol* 242:535-560.

Graham J, Lin CS, Kaas JH (1979) Subcortical projections of six visual cortical areas in the owl monkey, *Aotus trivirgatus*. *J Comp Neurol* 187:557-580.

Graybiel AM (1972) Some extrageniculate visual pathways in the cat. *Invest Ophthalmol* 11(5):322-32.

Graziano MS (2001) A system of multimodal areas in the primate brain. *Neuron* 29:4-6.

Graziano MSA, Gandhi S (2000) Location of the polysensory zone in the precentral gyrus of anesthetized monkeys. *Exp Brain Res* 135:259-266.

Graziano MSA, Gross CG (1998) Visual responses with and without fixation: neurons in premotor cortex encode spatial locations independently of eye position. *Exp Brain Res* 118:373-380.

Guillery RW (1995) Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in corticocortical communication: A brief review. *J Anat* 187:583-592.

Gutierrez C, Cola MG, Seltzer B, Cusick C (2000) Neurochemical and connectional organization of the dorsal pulvinar complex in monkeys. *J Comp Neurol* 419:61-86.

Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1998) Thalamocortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 400:271-286.

Hatanaka N, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Nambu A, Takada M (2003) Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J Comp Neurol* 462:121-138.

Hendry SH, Jones EG, Graham J (1979) Thalamic relay nuclei for cerebellar and certain related fiber systems in the cat. *J Comp Neurol* 185(4):679-713.

Isseroff A, Rosvold HE, Galkin TW, Goldman-Rakic PS (1982) Spatial memory impairments following damage to the mediodorsal nucleus of the thalamus in rhesus monkeys. *Brain Res.* 232(1):97-113.

Jain R, Shore S (2006) External inferior colliculus integrates trigeminal and acoustic information: unit responses to trigeminal nucleus and acoustic stimulation in the guinea pig. *Neurosci Lett* 395(1):71-5.

Jiang W, Wallace MT, Jiang H, Vaughan JW, Stein BE (2001) Two cortical areas mediate multisensory integration in superior colliculus neurons. *J Neurophysiol* 85:506-522.

Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R (1996) Cortical networks for visual reaching: Physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6:102-119.

Jones EG (1990) Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotact Funct Neurosurg* 54-55:1-20.

Jones EG, Hendry SHC (1989) Differential calcium binding protein immunoreactivity distinguishes classes of relay neurons in monkey thalamic nuclei. *Europ J Neurosci* 1:222-246.

Jones EG, Wise SP, Coulter JD (1979) Differential thalamic relationships of sensory-motor and parietal cortical fields in monkeys. *J Comp Neurol* 183:833-882.

Jones EG (1985) *The Thalamus*. Plenum Press, New York.

Kaas JH, Nelson RJ, Dykes RW, Merzenich MM (1984) The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J Comp Neurol* 226: 111-140.

Kaas JH, Pons TP (1988) The somatosensory system of primates. *Comparative Primate Biology, Volume 4: Neurosciences*, 421-468.

Kawamura S, Fukushima N, Hattori S, Kudo M (1980) Laminar segregation of cells of origin of ascending projections from the superficial layers of the superior colliculus in the cat. *Brain Res.* 184(2):486-90.

Komura Y, Tamura R, Uwano T, Nishijo H, Ono T (2005) Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains. *Nat Neurosci* 8:1203-1209.

Kurata K (1994) Site of origin of projections from the thalamus to dorsal versus ventral aspects of the premotor cortex of monkeys. *Neurosci Res* 21:71-76.

Lavenex P, Steele MA, Jacobs LF (2000) The seasonal pattern of cell proliferation and neuron number in the dentate gyrus of wild adult eastern grey squirrels. *Eur J Neurosci*, 12, 643-648.

Leonard CM (1969) The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Res* 12(2):321-43.

Leonard CM (1972) The connections of the dorsomedial nuclei. *Brain Behav Evol* 6(1):524-41.

Lewis JW, van Essen DC (2000) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428:112-137.

Lin C-S, Merzenich MM, Sur M, Kaas JH (1979) Connections of areas 3b and 1 of the parietal somatosensory strip with the ventroposterior nucleus in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J Comp Neurol* 185:355-371.

Liu J, Morel A, Wannier T, Rouiller EM (2002) Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): A direct comparison between pre-SMA and SMA-proper in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 443:71-85.

Love JA, Scott JW (1969) Some response characteristics of cells of the magnocellular division of the medial geniculate body of the cat. *Can J Phys Pharm* 47:881-888.

Luppino G, Murata A, Govoni P, Matelli M (1999) Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Exp Brain Res* 128:181-187.

Macchi G, Quattrini A, Chinzari P, Marchesi G, Capocchi G (1975) Quantitative data on cell loss and cellular atrophy of intralaminar nuclei following cortical and subcortical lesions. *Brain Res.* 89(1):43-59.

Masterton RB, Berkley MA (1974) Brain function: changing ideas on the role of sensory, motor, and association cortex in behavior. *Annu Rev Psychol* 25:277-312.

Matelli M, Luppino G (1996) Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 372:59-87.

Matelli M, Luppino G, Fogassi L, Rizzolatti G (1989) Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 280:468-488.

Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M (2001) Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J Neurophysiol* 85(2):960-76.

Miyata M, Sasaki K (1983) HRP studies on thalamocortical neurons related to the cerebellocerebral projection in the monkey. *Brain Res* 274:213-224.

Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM (2005) Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 21(4):1007-29.

Murray M (1966) Degeneration of some intralaminar thalamic nuclei after cortical removals in the cat. *J Comp Neurol* 127(3):341-68.

Nauta WJH, Whitlock DG (1954) An anatomical analysis of the non-specific thalamic projection system. *Brain Mechanisms and Consciousness* (Delafresnaye JF ed), Thomas, Springfield, Ill 81-96.

Nelson RJ, Kaas JH (1981) Connections of the ventroposterior nucleus of the thalamus with the body surface representations in cortical areas 3b and 1 of the cynomolgus macaque, (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol* 199(1):29-64.

Nishijo, H. *et al.* (1988) Topographic distribution of modality-specific amygdalar neurons in alert monkey. *J Neurosci* 8, 3556–3569.

Ojima H (1994) Terminal morphology and distribution of corticothalamic fibers originating from layers 5 and 6 of cat primary auditory cortex. *Cereb Cortex* 4:646-663.

Paxinos G, Toga AW, Toga AW (2001) *The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. London; San Diego: Academic Press.

Pearson RCA, Powell TPS (1978) The cortico-cortical connections to area 5 of the parietal lobe from the primary somatic sensory cortex of the monkey. *Proc R Soc London B* 200:103-108.

Pectel C, Masserman JH, Schreiner L, Levitt M (1955) Differential effects of lesions in the mediodorsal nuclei of the thalamus on normal and neurotic behavior in the cat. *J Nerv Ment Dis* 121:26-33.

Pons TP, Kaas JH (1985) Connections of area 2 of somatosensory cortex with the anterior pulvinar and subdivisions of the ventroposterior complex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 240: 16-36.

Powell TP, Cowan WM, Raisman G (1965) The central olfactory connections. *J Anat* 99(Pt 4):791-813.

Robertson RT (1977) Thalamic projections to parietal cortex. *Brain Behav Evol* 14:161-184.

Rockland KS (1996) Two types of corticopulvinar terminations: round (type 2) and elongate (type 1). *J Comp Neurol* 368:57-87.

Rockland KS, Ojima H (2003) Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *International Journal of Psychophysiology* 50:19-26.

Romanski LM, Bates JF, Goldman-Rakic PS (1999) Auditory belt and parabelt projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 403:141-157.

Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS (1997) Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 379:313-332.

Rose JE, Woosley CN (1948) The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Publ Ass Res Nerv Ment Dis* 27:210-232.

Rouiller EM, Durif C (2004) The dual pattern of corticothalamic projection of the primary auditory cortex in macaque monkey. *Neurosci Lett* 358:49-52.

Rouiller EM, Tanne J, Moret V, Boussaoud D (1999) Origin of thalamic inputs to the primary, premotor, and supplementary motor cortical areas and to area 46 in macaque monkeys: A multiple retrograde tracing study. *J Comp Neurol* 409:131-152.

Rouiller EM, Tanné J, Moret V, Kermadi I, Boussaoud D, Welker E (1998) Dual morphology and topography of the corticothalamic terminals originating from the primary, supplementary motor, and dorsal premotor cortical areas in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 396:169-185.

Rouiller EM, Wannier T, Morel A (2003) The dual pattern of corticothalamic projection of the premotor cortex in macaque monkeys. pp 189-197.

Rouiller EM, Welker E (2000) A comparative analysis of the morphology of corticothalamic projections in mammals. *Brain Res Bull* 53:727-741.

Schroeder CE, Foxe JJ (2002) The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Cognit Brain Res* 14:187-198.

Schulmann S (1964) Impaired delay response from the thalamic lesions: studies in monkeys. *Arch Neurol (Chicago)* 11:477-499.

Schwartz ML, Dekker JJ, Goldman-Rakic PS (1991) Dual mode of corticothalamic synaptic termination in the mediodorsal nucleus of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 309:289-304.

Sherman SM, Guillery RW (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 357:1695-1708.

Shipp S (2003) The functional logic of cortico-pulvinar connections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358:1605-1624.

Sherman SM, Guillery RW (2005) Exploring the thalamus and its role in cortical function. The MIT press, Cambridge (USA).

Shipp S, Blanton M, Zeki S (1998) A visuo-somatomotor pathway through superior parietal cortex in the macaque monkey: cortical connections of areas V6 and V6A. *Eur J Neurosci* 10:3171-3193.

Shore SE (2005) Multisensory integration in the dorsal cochlear nucleus: unit responses to acoustic and trigeminal ganglion stimulation. *Eur J Neurosci* 21:3334-3348.

Stein BE, Meredith MA (1993) *The merging of the senses*. MIT Press, Cambridge, Mass.

Stepniewska I (2004) Chapter 3 The pulvinar complex. *The primate visual system*. CRC Press. 53-79.

Taktakishvili O, Sivan-Loukianova E, Kultas-Ilinsky K, Ilinsky IA (2002) Posterior parietal cortex projections to the ventral lateral and some association thalamic nuclei in *Macaca mulatta*. *Brain Res Bull* 59:135-150.

Tanabe T, Yarita H, Iino M, Ooshima Y, Takagi SF (1975) An olfactory projection area in orbitofrontal cortex of the monkey. *J Neurophysiol* 38(5):1269-83.

Tanné-Gariépy J, Boussaoud D, Rouiller EM (2002a) Projections of the claustrum to the primary motor, premotor, and prefrontal cortices in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 454:140-157.

Tanné-Gariépy J, Rouiller EM, Boussaoud D (2002b) Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Exp Brain Res* 145:91-103.

Van Horn SC, Sherman SM (2004) Differences in projection patterns between large and small corticothalamic terminals. *J Comp Neurol* 475:406-415.

Weller RE, Steele GE, Kaas JH (2002) Pulvinar and other subcortical connections of dorsolateral visual cortex in monkeys. *J Comp Neurol* 450:215-240.

Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R (1997) Premotor and parietal cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20:25-42.

Yarita H, Iino M, Tanabe T, Kogure S, Takagi SF (1980) A transthalamic olfactory pathway to orbitofrontal cortex in the monkey. *J Neurophysiol* 43(1):69-85.

Yeterian EH, Pandya DN (1997) Corticothalamic connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 378:562-585.

Yirmiya R, Hocherman S (1987) Auditory- and movement-related neural activity interact in the pulvinar of the behaving rhesus monkey. *Brain Res* 402:93-102.

3.4 Partie 4 : Etude comportementale multisensorielle et motrice chez le primate non humain (*Macaca fascicularis*) : tâche de détection de stimuli auditifs et visuels

3.4.1 Introduction et mise en place de la problématique

Comme nous l'avons vu dans l'introduction générale, l'intégration multisensorielle permet une amélioration de la perception. Cet aspect a été démontré pour des tâches de simple détection, de localisation ou d'identification d'un objet. Ces effets facilitateurs ont été mis en évidence quelles que soient les modalités sensorielles testées. Du point de vue psychophysique, l'intégration multisensorielle permet une amélioration du seuil de perception, reflétée par une diminution du temps de réaction et une amélioration dans les tâches sensorimotrices effectuées chez l'homme (Welch et Warren, 1986 ; Vroomen et de Gelder, 2000 ; McDonald *et al.*, 2001). Par exemple, les latences des saccades oculaires sont beaucoup plus courtes quand elles sont dirigées vers les cibles visuo-auditives que vers les cibles unimodales (Frens et Van Opstal, 1995 ; Goldring *et al.*, 1996). D'autres expériences chez l'homme portant sur la localisation ont montré qu'une cible bimodale était plus facilement détectée qu'une cible unimodale (Miller, 1991 ; Hughes *et al.*, 1994). Des résultats similaires ont été rapportés chez l'homme par Schröger et Widmann (1998). Dans cette étude, un stimulus audio-visuel composé d'un bruit blanc et d'un flash lumineux était présenté de façon répétée à partir d'une source spatiale fixe située à 15° à droite ou à gauche d'un point de fixation placé à 0° dans le plan azimutal. Occasionnellement, le flash et/ou le son provenaient d'une source spatiale différente (stimulus déviant, 15%). Les sujets devaient détecter tous les stimuli déviants. En accord avec les données précédemment citées, les temps de réaction étaient plus courts lorsque les deux composantes du stimulus étaient déplacées (en moyenne : 316 ms) que lorsque seule l'information auditive (360 ms) ou visuelle (361 ms) l'était. Une autre ligne de recherche a davantage été concentrée sur l'identification des objets basés

sur l'intégration multisensorielle (Miller, 1982 ; Reisberg *et al.*, 1987 ; Summerfield, 1987 ; Miller, 1991 ; Giard et Peronnet, 1999). Par exemple, dans une expérience menée sur des sujets humains basée sur l'identification de stimuli multimodaux (audio-visuels) comparée à celle de stimuli unimodaux (auditifs ou visuels), il a été montré que la discrimination était meilleure (moins d'erreurs) et plus rapide (temps de réaction plus courts) pour les objets multimodaux que unimodaux (Giard et Peronnet, 1999). De plus, les données comportementales chez l'homme montrent qu'un objet bimodal est mieux et plus rapidement détecté que le même objet défini par une seule de ses composantes (Hershenson, 1962 ; Miller, 1982, 1986 ; Giray et Ulrich, 1993 ; Forster *et al.*, 2002 ; Molholm *et al.*, 2002; Lovelace *et al.*, 2003; Laurienti *et al.*, 2004; Martuzzi *et al.*, 2006).

Dans les expériences menées chez les animaux, l'intégration multisensorielle a traité dans la plupart des cas de localisations spatiales, par exemple de la correspondance entre les espaces auditifs et visuels. Ces expériences ont principalement été menées chez le chat (Stein *et al.*, 1989 ; Stein et Meredith, 1993). Par exemple, Stein et ses collaborateurs (1989) ont entraîné des chats à se diriger vers des cibles visuelles ou auditives à faible saillance. Dans ce cas, leurs performances sont médiocres et ne dépassent pas 25% en moyenne. Lorsque les mêmes stimuli sont présentés en congruence spatiale et temporelle, les performances de détections correctes sont accrues et avoisinent 100%.

Chez le singe aucune expérience comparable n'a été menée jusqu'à ce jour. Nous avons choisi d'utiliser une tâche de détection simple de stimuli auditifs, visuels ou visuo-auditifs (ceux-ci étant la combinaison des signaux visuels et auditifs présentés de façon unimodale) pour étudier l'influence de l'intensité des stimuli présentés sur les temps de réaction et sur le nombre de réponses correctes chez le macaque. Nous avons examiné si un traitement multisensoriel est reflété dans nos données. Les temps de réaction (TR) sont généralement facilités quand des stimuli concordants sont présentés simultanément. Ce phénomène est nommé "effet de signaux redondants" (RSE pour "redundant signal effect"). Deux classes de modèles peuvent expliquer cet effet : les modèles de course et de co-activation. Selon le modèle de la course (Raab, 1962), des interactions neuronales ne sont pas exigées pour obtenir le RSE. Les stimuli se concurrencent indépendamment plutôt pour le déclenchement de la réponse et le plus rapide des deux entraîne un

comportement sur n'importe quel essai donné. Ainsi, la simple addition de probabilité pourrait produire le RSE, puisque la probabilité de l'un ou l'autre des deux stimuli rapportant un temps de réaction rapide sur n'importe quel essai donné est plus élevée que celle de l'un ou l'autre stimulus seul. Selon les modèles de co-activation (Miller, 1982), les réponses neuronales des stimuli bimodaux agissent l'un sur l'autre et sont mises en commun avant le déclenchement d'une réponse comportementale ; ainsi, le seuil est obtenu plus rapidement par des stimuli bimodaux que par des stimuli unimodaux. Nous avons testé si le RSE excédait la facilitation statistique prédite par le modèle de la course et donc s'il y avait des évidences d'une contribution d'interactions neuronales visuo-auditives pour une facilitation au niveau des temps de réaction.

Cette étude est la partie comportementale d'une étude plus large visant aussi à explorer les mécanismes neuronaux impliqués dans le traitement sensoriel au niveau du cortex cérébral chez ces mêmes animaux (les données préliminaires de cette 2^{ème} partie sont décrites dans la partie 3.5).

Ce travail sur les données comportementales fait l'objet d'un article en préparation (partie 3.4.5). Vous en trouverez les éléments essentiels dans les prochains paragraphes ainsi que les Figures s'y rapportant.

3.4.2 Matériels et méthodes

3.4.2.1 Animaux et conditions de rétention

Animaux

Les singes impliqués dans cette étude sont deux macaques (*Macaca fascicularis* (cynomolgus monkeys or crab eating monkeys)) mâles. Gaston, 4 ans et pesant 3 kg et Milo, 4 ans et pesant 5 kg ont été conditionnés pour ces expériences. Les protocoles effectués sont en accord avec les recommandations sur les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire (ISBN 0-309-05377-3; 1996) et ont été approuvés par les autorités vétérinaires locales (Suisse).

La préparation des animaux pour des enregistrements comportementaux et cellulaires se fait en plusieurs mois et comporte 5 grandes étapes : (1) une première phase d'habituation à l'expérimentateur et au poste expérimental, (2) une phase de

conditionnement, (3) un premier acte chirurgical pour la mise en place d'un dispositif de fixation de la tête, (4) une autre phase de conditionnement et, enfin, (5) un second acte chirurgical pour la mise en place de la chambre d'enregistrement (qui sera décrit dans la partie suivante 3.5).

Conditions de rétention

Les animaux sont maintenus dans des groupes de quatre individus dans la même pièce de 13 mètres cubes (245cm x 220cm x 240cm) contenant deux cages dans lesquelles ils peuvent être séparés. Les conditions de rétention sont conformes aux règles fédérales pour la protection des animaux et appliquées par les autorités vétérinaires locales. Les soins des animaux sont donnés par deux animaliers, 7 jours par semaine. Les singes ont toujours eu libre accès à l'eau. Les animaux étaient libres de se déplacer dans leur pièce, excepté à 7 heures du matin quand les animaliers les plaçaient dans les cages pour permettre la mise en chaise des singes pour l'apprentissage et la tâche comportementale. Les récompenses obtenues pendant la tâche comportementale étaient ainsi le premier accès à la nourriture de la journée. Après les essais comportementaux, les singes ont reçu de la nourriture supplémentaire sous forme de granules de céréales, de fruits (pomme, banane) et de légumes (carotte). En revenant de la session comportementale, les singes pouvaient de nouveau se déplacer librement dans la salle de rétention et pouvaient interagir les uns avec les autres. Les singes ne recevaient plus de nourriture à partir de 17h. Le poids des animaux a été vérifié quotidiennement, excepté le week-end. En règle générale, imposé par les autorités vétérinaires locales, les expériences comportementales et électrophysiologiques ont été interrompues en cas de perte de poids de 10 % ou plus, jusqu'à ce que le singe ait regagné son poids initial.

3.4.2.2 Habituation

Cette première phase consiste à habituer l'animal à l'expérimentateur et à son passage de la cage à la chaise par un tunnel qui est adapté ; tout ceci s'effectuant sans manipulation directe par l'expérimentateur. Afin que l'animal s'habitue à la chaise de contention, il est exclusivement nourri (fruit et boisson) une fois installé dans la chaise, dans un premier temps dans l'animalerie puis dans le poste d'expérimentation. Cette

première phase d'habituation dure 1 à 2 mois. Dès que l'animal est habitué à ces manipulations quotidiennes et ne montre aucun signe de nervosité particulier, l'entraînement pour l'apprentissage de la tâche comportementale peut alors être débuté.

La deuxième étape était donc de former l'animal pour la tâche comportementale chaque jour ouvert de la semaine, et la quantité totale de nourriture était équilibrée suivant l'évolution du poids corporel et de la motivation pour accomplir la tâche. Il n'y a eu aucune privation de nourriture, mais les récompenses pendant la tâche comportementale étaient le premier accès à la nourriture de la journée. La quantité normale journalière de nourriture prévue pour un animal pesant autour de 5 kilogrammes, en plus des récompenses fournies durant la tâche comportementale, consistait en une banane, une moitié d'une pomme et des "croquettes" de céréales particulièrement conçues pour les primates. Pour les sessions comportementales et électrophysiologiques, l'animal est assis dans une chaise de primate, dans laquelle il est retenu au niveau du cou. Pour effectuer la tâche, la porte gauche de la chaise était ouverte afin que la main gauche puisse atteindre les différents éléments. Le niveau du siège pouvait être ajusté pour obtenir la position la plus confortable, le dos de l'animal étant légèrement fléchi.

Les granules de nourriture (appelés aussi "pellets") utilisés lors des différents essais de la tâche comportementale sont composés de petits morceaux faits de poudre sèche de banane ou de poudre de glucose, en comprimés d'une forme ronde d'environ 2 millimètres de diamètre. Des raisins secs ont été donnés de temps en temps pour augmenter la motivation de l'animal, par exemple pour exécuter une étape particulièrement difficile de l'étude. Aucun renforcement négatif n'a été employé.

3.4.2.3 Dispositif de fixation

Mise en place

L'animal doit effectuer sa tâche tête fixe afin de maintenir le regard fixe, ce qui était nécessaire puisque une partie de l'étude visait à effectuer des enregistrements unitaires électrophysiologiques au niveau du cortex auditif et qu'il a été montré que les neurones de cette région sont sensibles à la direction du regard (Werner-Reiss *et al.*, 2003). Pour ce faire, l'animal subit une intervention chirurgicale sous anesthésie générale

consistant à implanter deux pièces de fixation en inox pour la tête, une au-dessus de la région frontale et l'autre au-dessus de la région occipitale du crâne de l'animal et a lieu en début de conditionnement. Ce système permet de maintenir la tête fixe lors des séances d'enregistrement. L'opération a lieu sous anesthésie générale et dure entre 2 et 3 heures (voir procédures chirurgicales chez le macaque dans 2. Matériels et Méthodes). La tête de l'animal est placée dans un cadre stéréotaxique. L'avant et l'arrière du crâne sont mis à nu et 10 vis en titane (0.8 mm) sont introduites dans l'os sans toucher la dure-mère. Les cylindres métalliques de fixation de la tête sont placés de sorte qu'ils soient en position longitudinale et médiane. L'ensemble des vis et la base de la barre métallique sont ensuite recouverts délicatement par un ciment (Palacos®). Puis la peau est recousue. Suite à cette première intervention, des applications d'antibiotiques locales (Batramycine®) sont effectuées afin de prévenir tout risque d'infection. Après une à deux semaines de repos, l'animal peut alors avoir la tête fixée et accomplir une tâche de fixation simple.

Contrôle de la position des yeux

Le contrôle de la position des yeux se fait grâce à une caméra infrarouge de marque ISCAN. Le calcul de la position de l'œil est basé sur un traitement numérique d'image. La caméra a capturé des images de l'œil en séquences (120 Hz). Différentes caractéristiques des images sont ensuite traitées pour en extraire la position de l'œil : les réflexions de lumière et les caractéristiques naturelles de l'œil. Les méthodes basées sur les réflexions de lumière utilisent le reflet d'une source lumineuse comme information utile. Lorsqu'un rayon lumineux est dirigé contre l'œil, il est réfléchi. La réflexion peut se faire sur 4 surfaces de l'œil : l'extérieur et l'intérieur de la cornée ainsi que l'extérieur et l'intérieur du cristallin. Ces quatre reflets sont communément appelés "Images de Purkinje". Le logiciel ISCAN utilise cette image de Purkinje pour extraire la position de l'œil. La position de l'œil est ensuite transmise à l'ordinateur pilote afin qu'il détermine si l'animal fixe le regard ou pas.

3.4.2.4 Tâche

Les macaques ont été entraînés à effectuer une réponse motrice (lâcher un levier et toucher une cible (touchpad)) en réponse aux stimuli visuels, auditifs ou visuo-auditifs tout en ayant une fixation du regard durant tout l'essai. Toutes les sessions d'apprentissage et d'enregistrement ont eu lieu dans une pièce électriquement et acoustiquement protégée (voir Durif *et al.*, 2003). Dans le dispositif expérimental (voir Figure 3.4.1), le singe est assis dans une chaise de contention et est placé dans une semi-obscurité, face à un écran situé à 57 cm de ses yeux. Le singe est maintenu "tête fixe" grâce aux pièces de fixation. En utilisant des granules comme récompense, l'animal est conditionné pour fixer un carré (point de fixation) au milieu de l'écran. La position de l'oeil est surveillée en utilisant un système de poursuite de l'œil, ISCAN. Pour lancer un essai, le singe devait placer sa main gauche sur un levier, le point de fixation sur le moniteur faisant face au singe s'allumait alors et le singe devait fixer le point pendant l'essai entier. Le déclenchement de l'essai était suivi d'un temps aléatoire, s'étendant de 250 à 1000 ms (jusqu'à 4 s pendant l'entraînement sans fixation). Puis, le stimulus sensoriel était présenté, se composant d'un stimulus unimodal visuel ou auditif, ou d'un stimulus visuo-auditif bimodal correspondant à la présentation simultanée des deux stimuli (visuel et auditif) (Figure 3.4.2). L'ordre des essais unimodaux (auditifs ou visuels) ou bimodaux était aléatoire. En réponse à chaque stimulus, le singe devait toucher une cible (touchpad) juste au-dessus du levier. Si la réponse motrice était initiée dans une certaine fenêtre de temps (entre 200 et 700 ms), l'animal recevait la récompense (granule à la banane) et le temps de réaction (TR) était mesuré. La récompense était délivrée par un dispositif de distribution de pellets (Med Associates), situé en hauteur et à droite de l'animal, les granules arrivant dans un récipient en face de l'animal. Puis, le singe pouvait lancer l'essai d'après en replaçant sa main gauche sur le levier de départ. Si le singe ne répondait pas assez rapidement, l'essai était avorté, aucune récompense n'était fournie et un délai était imposé avant de donner au singe la possibilité de recommencer un essai (5 secondes). Les singes ont été entraînés pendant 10-14 mois pour exécuter la tâche visuo-acoustico-motrice entièrement avec la tête fixée. Plusieurs étapes ont été nécessaires. D'abord, l'animal a été formé pour appuyer le levier et recevait alors une récompense. Ensuite, le singe a été entraîné pour toucher la cible quand un stimulus était

donné (d'abord un stimulus visuel, puis auditif, ensuite un stimulus visuo-auditif et finalement l'un des trois stimuli, aléatoirement) et recevait une récompense. Ensuite ayant la tête fixée, le singe a été formé pour exécuter la même tâche mais en ayant en plus le regard fixe durant tout l'essai.

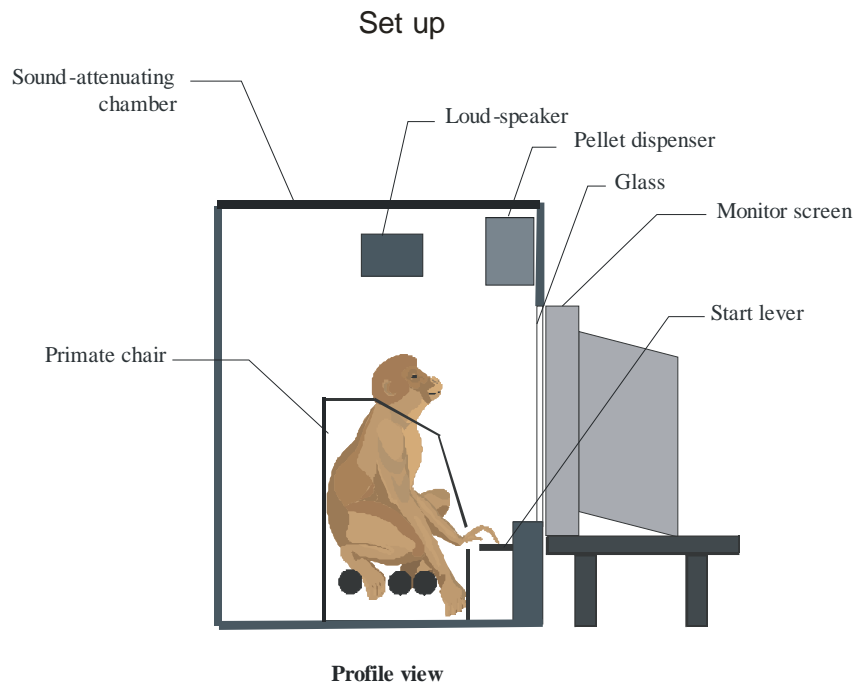


Figure 3.4.1. Dispositif expérimental. Le sujet est assis dans une chaise à primate et placée dans une chambre isolée acoustiquement. Un écran d'ordinateur se trouve face à lui et deux hauts parleurs sont situés de chaque côté de l'écran. Un distributeur de pellets permet de récompenser l'animal après chaque bonne réponse. Une petite porte s'ouvrant sur le côté permet à l'animal de passer son bras et d'accéder au levier et à la cible (touchpad) qui se trouve juste en dessous de l'écran.

3.4.2.5 Stimuli

Différents types de stimuli ont été utilisés. Nous avons varié l'intensité des stimuli visuels (V) et auditifs (A) afin de définir les meilleures conditions de synergie. La durée des stimuli était de 250 ms. Les stimuli visuels étaient un flash diffusé sur l'écran situé en face de l'animal. Les différentes conditions que nous avons utilisées pour les stimuli visuels étaient : 17, 15.2, 9.2, 6.5, 4.6 et 3.6 Lux (ce qui correspond respectivement à 80, 75, 60, 45, 25 et 5% de contraste).

3.4 Etude comportementale multisensorielle et motrice chez le primate non humain

Les stimuli auditifs étaient du bruit blanc provenant de deux hauts parleurs situés de chaque côté de l'écran. Les différentes conditions que nous avons utilisées pour les stimuli auditifs étaient : 50, 40, 30, 20, 10, 9, 7 dB SPL.

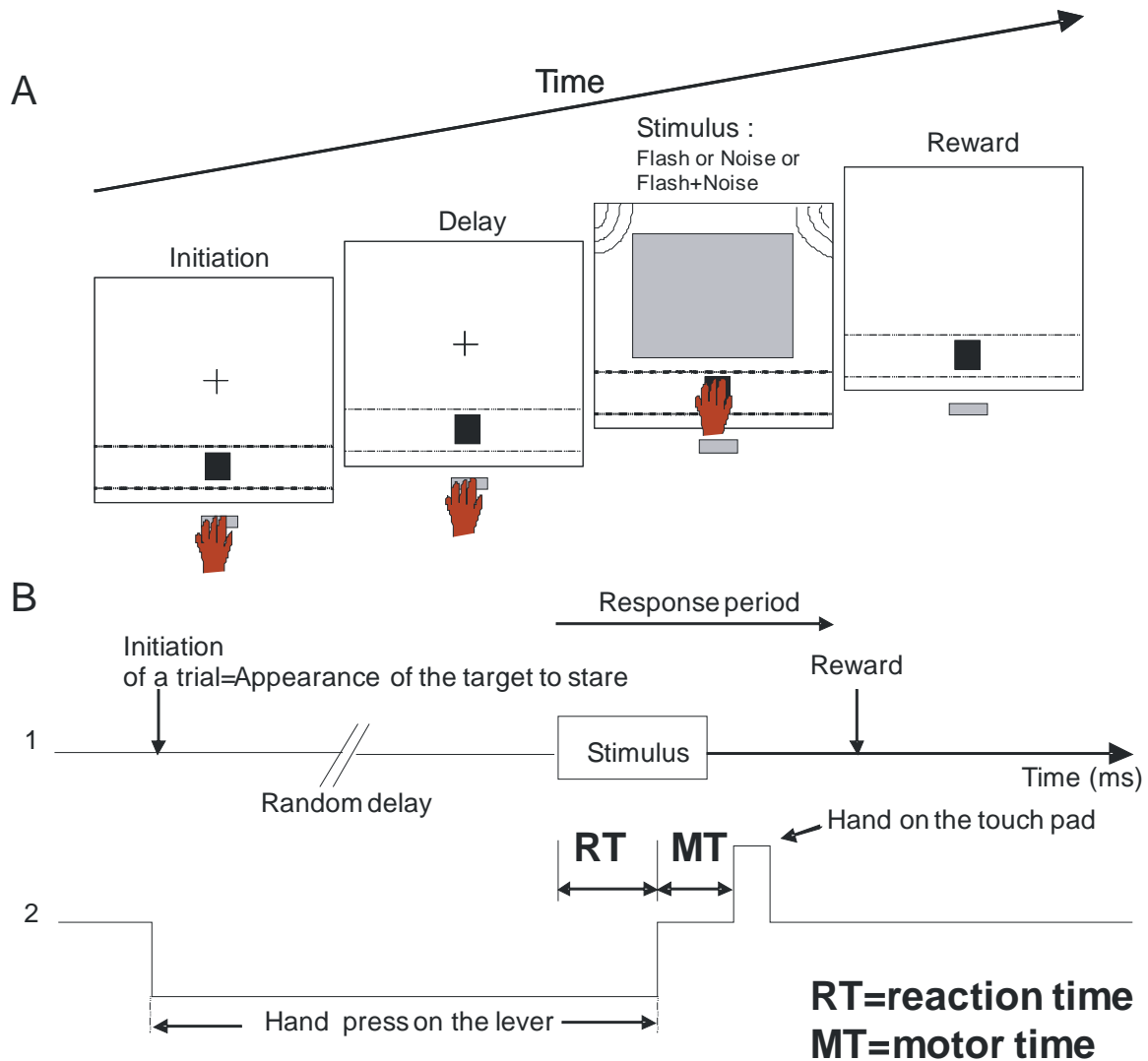


Figure 3.4.2 : Représentation schématique d'un essai typique de la tâche visuo-auditive. A. Représentation schématique de l'installation expérimentale. Le singe, assis dans sa chaise de primate, fait face à une vitre transparente, devant un écran de moniteur. Au-dessous du moniteur, un levier (en bas, rectangle gris) est employé comme levier de départ pour lancer un essai. Le singe doit fixer la croix montrée sur le moniteur en même temps. À côté du levier de départ, un récipient reçoit le granule de récompense (non montré). Au-dessus du levier, il y a un panneau sur lequel se trouve de la cible sensitive (carré noir) à toucher par le singe après la présentation du stimulus. B. Représentation schématique de la séquence temporelle des événements pendant un essai typique (voir le texte pour des détails). La rangée 1 indique la position des différents événements imposés au singe. La rangée 2 illustre le comportement moteur du singe. A partir du déclenchement de l'essai, le singe maintient la main gauche sur le levier de départ jusqu'à la présentation du stimulus, suivi d'un temps de réaction (RT = temps de réaction, correspondant au temps nécessaire pour lâcher le levier) précédant le mouvement de toucher de la cible (MT = temps moteur, correspondant au temps pour la main d'atteindre la cible).

Les stimuli audio-visuels (AV) consistaient en la combinaison des stimuli auditifs et visuels unimodaux. Nous avons utilisé différentes combinaisons de ces conditions visuelles et auditives pour étudier leur influence sur les temps de réaction (TR).

3.4.2.6 Enregistrements des données

Le comportement du singe (c'est à dire la collecte des TR, vérifiant que la réponse motrice avait bien lieu suite à la présentation du stimulus, la distribution de la récompense, etc.), et la présentation des stimulus visuels et/ou auditifs (avec la possibilité d'ajuster les paramètres tels que l'intensité), ont été commandés par un ordinateur de type PC grâce à l'environnement de l'entreprise Tucker-Davis-Technologie (TDT, Floride, Etats-Unis), en utilisant le logiciel "Openex".

3.4.3 Résultats

Différentes catégories de réponses ont été observées en fonction du type de stimuli présentés et de leur présentation sous forme unimodale ou bimodale.

Seuils auditif et visuel

Les évaluations des seuils auditifs et visuels confirment que plus l'intensité est élevée, plus le temps de réaction est court et le nombre de réponses correctes augmente (remarque : pour qu'un essai soit compté comme correct, il est nécessaire que l'animal effectue correctement la tâche et réponde en relâchant le levier entre 200 et 700 ms après le stimulus et en appuyant sur le touchpad) (voir Figure 3.4.3). Cela vaut à la fois pour les stimuli auditifs et visuels. Le seuil de détection est atteint en psychophysique quand le pourcentage de réponses correctes est 75%. Le seuil visuel est près de 3.6 Lux et le seuil auditif est près de 10 dB SPL pour MK1. Le seuil auditif est près de 20 dB SPL pour MK2. Le seuil visuel n'a pas pu être détecté avec nos stimuli pour MK2, qui a répondu à plus de 75% avec le stimulus le plus faible.

3.4 Etude comportementale multisensorielle et motrice chez le primate non humain

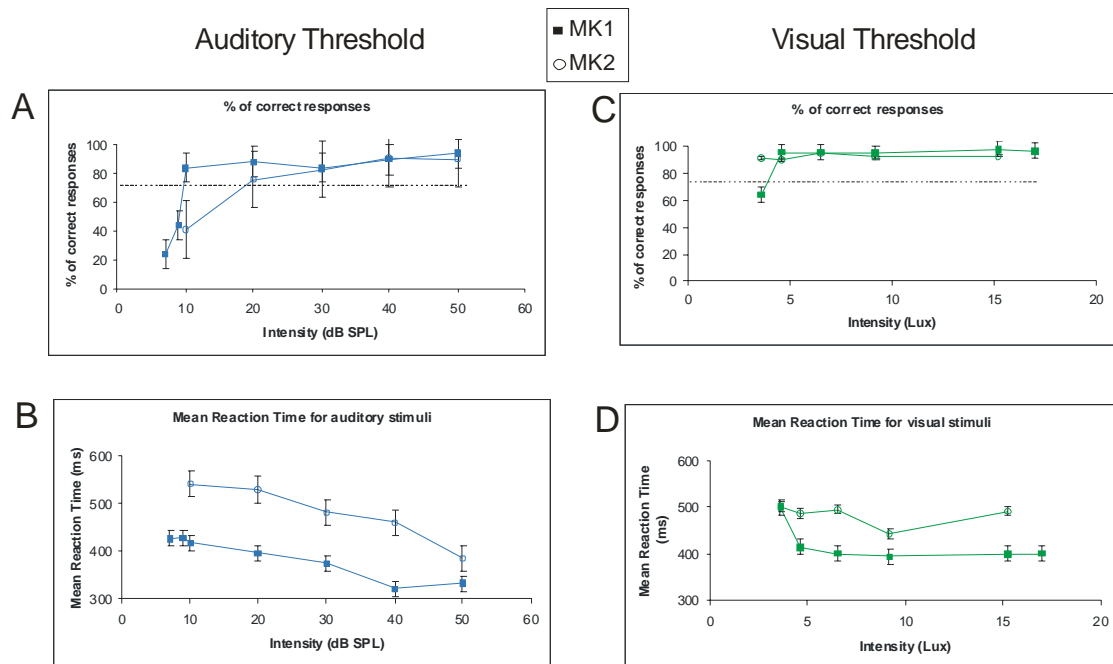


Figure 3.4.3 : Évaluation des seuils auditifs (A et B) et visuels (C et D) pour le singe 1 (MK1, carré rempli) et le singe 2 (MK2, cercle ouvert). Les graphiques A et B représentent respectivement le pourcentage des réponses correctes et le temps de réaction moyen (TR) en fonction de l'intensité des stimuli auditifs. Les graphiques C et D représentent respectivement le pourcentage des réponses correctes et du temps de réaction moyen (TR), en fonction de l'intensité des stimuli visuels. Les erreurs standards sont représentées sur tous les graphiques (barres verticales). Le seuil de détection, défini par un pourcentage de réponses correctes de 75% (ligne pointillée) était de 3.6 Lux et de 10 dB SPL pour MK1. Le seuil auditif était proche de 20 dB SPL pour MK2.

TR avec des stimuli unimodaux versus TR avec des stimuli bimodaux

Nous avons mesuré les temps de réaction (TR) des deux animaux pour tous les stimuli présentés. La courbe représentant la distribution des TR pour des stimuli auditifs (A) pour différentes conditions utilisées montre que plus l'intensité auditive est élevée, plus les TR sont courts. On observe donc un décalage vers la droite des courbes pour les intensités plus faibles (voir Figure 3.4.4).

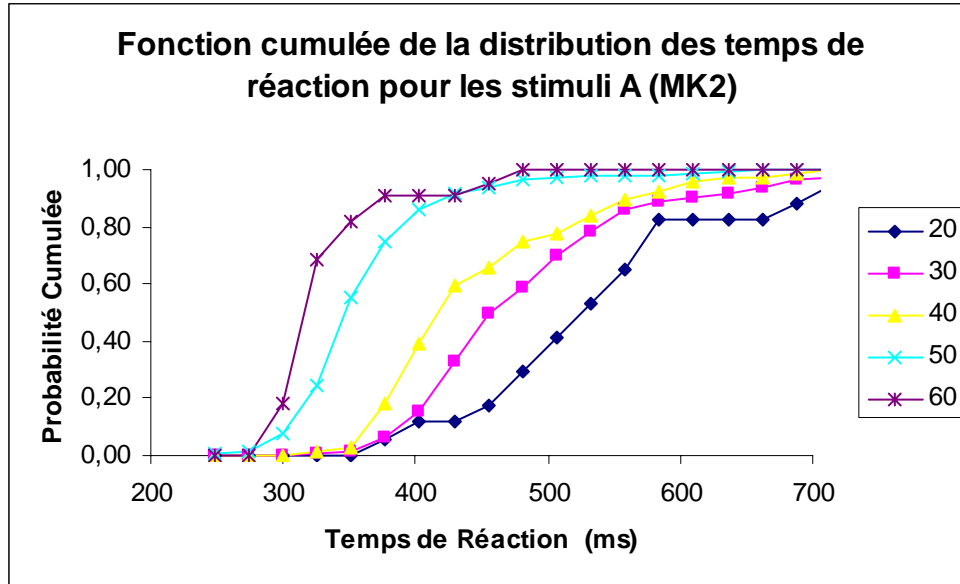


Figure 3.4.4. Distribution cumulée des temps de réaction pour les stimuli auditifs pour le macaque MK2.

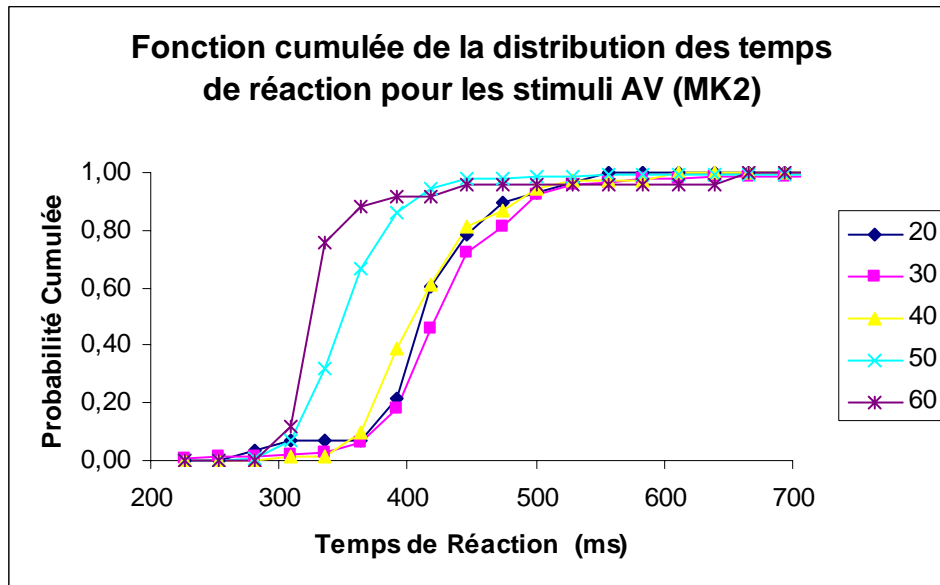


Figure 3.4.5. Distribution cumulée des temps de réaction pour les stimuli audio-visuels pour le macaque MK2.

Les mêmes tendances sont retrouvées pour la distribution des TR pour des stimuli auditifs et visuels (AV) sauf pour l'intensité au niveau du seuil pour MK2 pour laquelle les TR sont plus courts que ceux pour l'intensité juste supérieure (voir Figure 3.4.5), cette dernière remarque ne valant que pour MK2.

Nous avons donc calculé les moyennes des TR pour chacune des conditions (A, V et AV) et avons testé si les moyennes entre les conditions unimodales et bimodales (c'est-à-dire A versus AV et V versus AV) étaient significativement différentes à l'aide d'un test paramétrique *t* de Student.

Près du seuil et au dessus

Les temps de réaction observés pour les conditions près du seuil et juste au dessus montrent que les TR sont plus courts en réponse à des stimulations bimodales qu'en réponse à des stimulations unimodales.

Les distributions des TR sont présentées sur les Figures 3.4.6 et 3.4.7 pour MK1 et pour MK2, respectivement, pour l'intensité près du seuil et juste au-dessus du seuil. Les distributions des TR pour une intensité plus élevée au-dessus de 30dB SPL pour MK1 et au-dessus de 40dB SPL pour MK2 sont illustrées sur les Figures 3.4.8 et 3.4.9 respectivement. Nous observons que pour toutes les intensités près du seuil et au-dessus (jusqu'à 20 dB SPL au-dessus du seuil), il y a une différence significative (test-*t*, $p < 0.001$) entre les TR moyens pour les stimulus auditifs ou visuels et les TR moyens pour les stimulus audiovisuels.

MK1

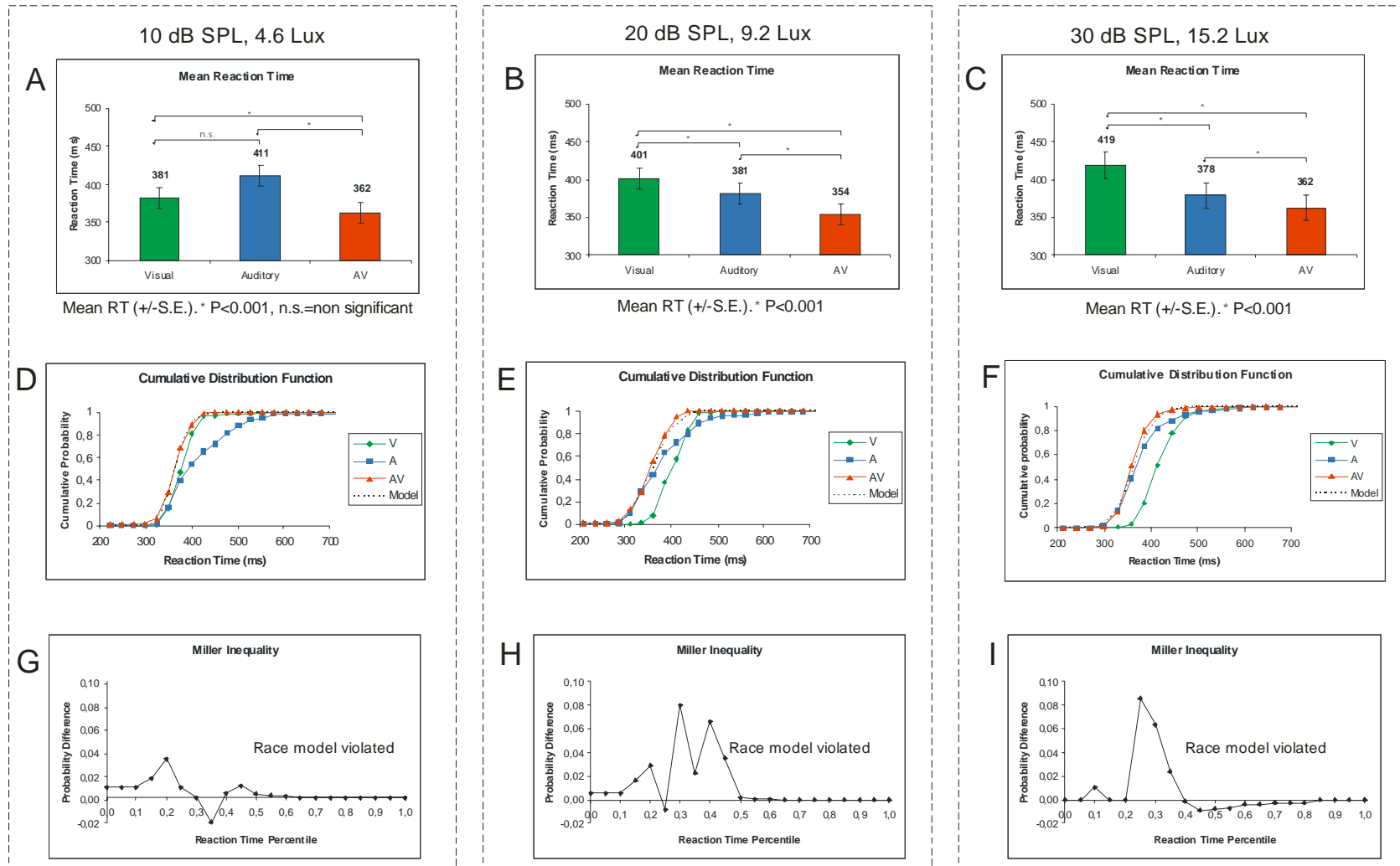


Figure 3.4.6

MK2

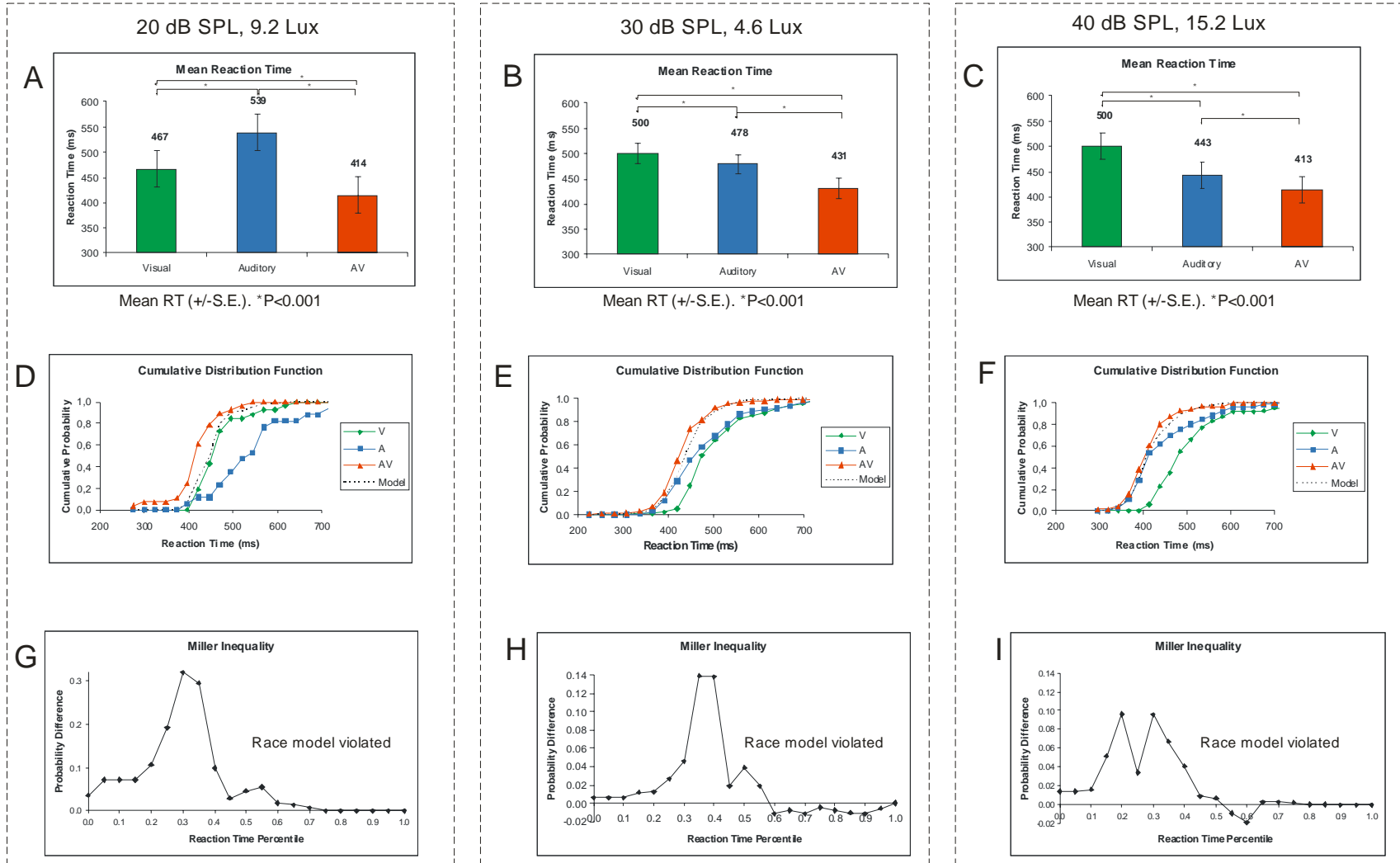


Figure 3.4.7

Figure 3.4.6 : Temps de réaction pour MK1 aux intensités auditives modérées. La couleur verte correspond aux stimuli visuels (V), bleue aux stimuli auditifs (A) et rouge aux stimuli audiovisuels (AV). Chaque condition (paramètres du stimulus) est indiquée au-dessus de chaque colonne entourée par une ligne pointillée (10 dB SPL, 4.6 Lux pour A, D et G ; 20 dB SPL, 9.2 Lux pour B, E, F ; 30 dB SPL, 15.2 Lux pour C, F et I). A, B et C : Temps de réaction moyens et erreur standard (SE) pour les stimuli auditifs, visuels ou audiovisuels pour différentes conditions. E, F et G : Fonction de distribution cumulative (CDF) des temps de réaction pour trois conditions (A, V, AV). H, I et J : Le modèle de course (inégalité de Miller) est défini comme suit : $P < T (RT (AV)) = P < T (RT (A)) + P < T (RT (V))$, où $P (RT < T)$ est la fonction de densité de probabilité cumulée (CDF) des temps de réaction.

Figure 3.4.7 : Temps de réaction pour MK2 aux intensités auditives modérées. Les mêmes conventions que pour la Figure 3.4.6 sont utilisées.

A plus haute intensité

Pour des stimuli d'intensités plus élevées, nous ne retrouvons pas de tels résultats pour des intensités au-dessus de 40 dB SPL pour MK1 et au-dessus de 50 dB SPL pour MK2. En effet, à forte intensité, il n'y a aucune différence significative entre les TR moyens pour les stimuli audiovisuels et les TR moyens pour les stimuli auditifs seuls. Par contre, les TR moyens pour les stimuli audiovisuels restent significativement plus courts à hautes intensités que les TR moyens pour les stimuli visuels.

Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'entre les TR pour les stimuli visuels et auditifs, il n'y a pas de différence significative au niveau du seuil mais dès que les intensités sont plus élevées, les TR sont plus courts pour les stimuli auditifs que visuels (voir Figures 3.4.6 à 3.4.9).

Effet multisensoriel, "Race model" et l'inégalité de Miller

Afin de déterminer si nos données en conditions bimodales présentaient un effet multisensoriel par rapport aux conditions unimodales, nous avons utilisé deux modèles. En effet, comme expliqué brièvement dans l'introduction (paragraphe 3.4.1), deux grandes classes de modèles peuvent être employées pour expliquer les effets du RSE : modèles de course et de co-activation.

Afin de rendre compte d'un effet de facilitation (RSE), Raab (1962) proposa un modèle statistique ("*independent race model* ") selon lequel les composantes unimodales

d'une cible bimodale seraient traitées séparément et parallèlement dans leur canal sensoriel respectif, la réponse motrice étant déterminée par le traitement unimodal le plus rapide. Les temps de réaction pour les cibles bimodales correspondant à une distribution de minima (i.e. à chaque essai le temps de réaction correspond au temps de traitement le plus court entre les deux modalités), ils seraient en moyenne plus courts que ceux obtenus pour les stimuli unimodaux.

Cependant, dans une série d'études sur l'attention divisée, Miller (1982 ; 1986) a montré que les distributions statistiques des temps de réaction ne pouvaient être expliquées par le modèle de Raab. En effet, il relève des temps de réaction pour les cibles bimodales plus courts que ceux obtenus pour chacune des cibles unimodales. Il suggère donc que les différentes informations d'un stimulus bimodal ne sont pas traitées indépendamment, mais convergent et sont intégrées dans le système nerveux central. Plus tard, Miller (1991) a proposé un modèle dit de *co-activation interactive*, selon lequel les interactions entre les deux modalités seraient modulées par les liens existants entre les composantes unimodales. Ce modèle permettrait d'expliquer la différence entre les temps de réaction aux stimuli dont les composantes unimodales sont congruentes ou fréquentes et ceux obtenus pour des stimuli bimodaux incongruents ou rares. Il est à opposer aux modèles dits de *co-activation indépendante* qui stipulent que les composantes sont traitées indépendamment et que la facilitation observée est due à la seule sommation des énergies dans les deux canaux sensoriels.

Nous avons examiné si le RSE que nous avons observé a excédé la facilitation prévue par addition de probabilité en utilisant l'inégalité de Miller (1982). Des descriptions détaillées de cette analyse ont été décrites dans d'autres études (par exemple, Murray *et al.*, 2001, 2005). Brièvement, l'analyse nécessite de calculer la distribution de probabilité pour chaque condition et chaque combinaison de stimuli (pour une intensité V et une intensité A données). Ces distributions de TR sont tout d'abord normalisées en termes de percentile par rang de TR pour chaque sujet à travers toutes les conditions (dans cette étude, des largeurs de pas de discrétisation (ou bin) de 5% ont été employées). Un modèle de la distribution de probabilité pour chaque combinaison d'intensité des stimuli multisensoriels est ensuite calculé.

Pour chaque pas de discrétisation (ou bin) de 5%, la valeur modelée égale la somme de probabilités pour chaque constituant unisensoriel moins leur probabilité conjointe [c'est à dire, $p(A) + p(V) - p(A) \cdot p(V)$]. Ce modèle représente la limite supérieure qui est explicable par l'addition des probabilités (Race model) et peut être contrastée avec la distribution de probabilité réellement obtenue en réponse à la stimulation multisensorielle. Quand la probabilité réelle est plus grande que la valeur modelée, le modèle de course est violé et l'addition de probabilité ne peut pas expliquer le RSE obtenu (voir aussi Corballis, 1998).

MK1

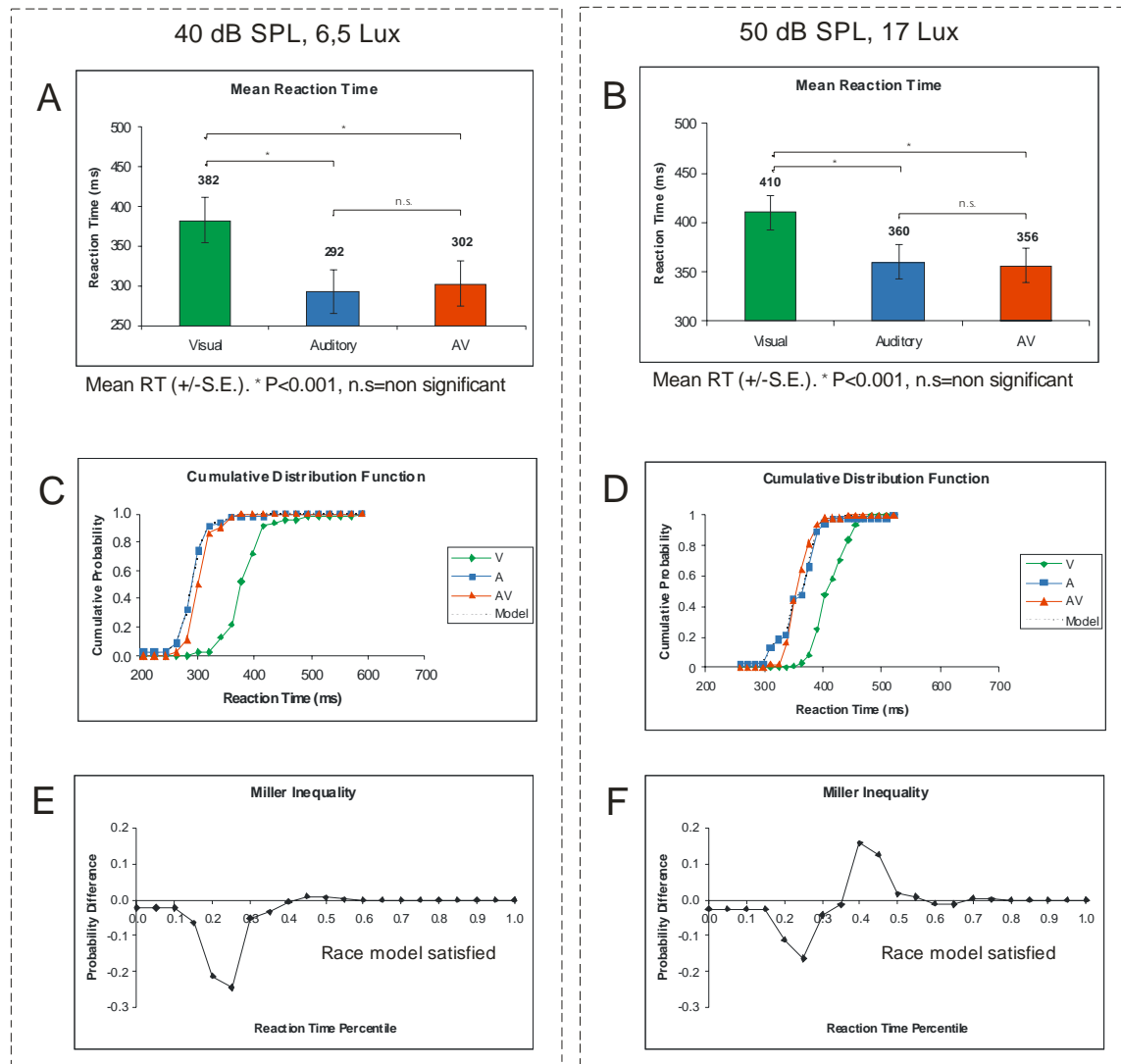


Figure 3.4.8 : Temps de réaction, fonction de distribution cumulative (CDF) et inégalité de Miller aux intensités auditives plus élevées (30 dB et 40 dB au-dessus du seuil) pour MK1 (de A à F). Les différentes conditions pour MK1 sont 40dB SPL, 6.5 Lux (A, C et E) et 50 dB SPL, 17 Lux (B, D et F). Les mêmes conventions que pour la Figure 3.4.6 sont utilisées.

MK2

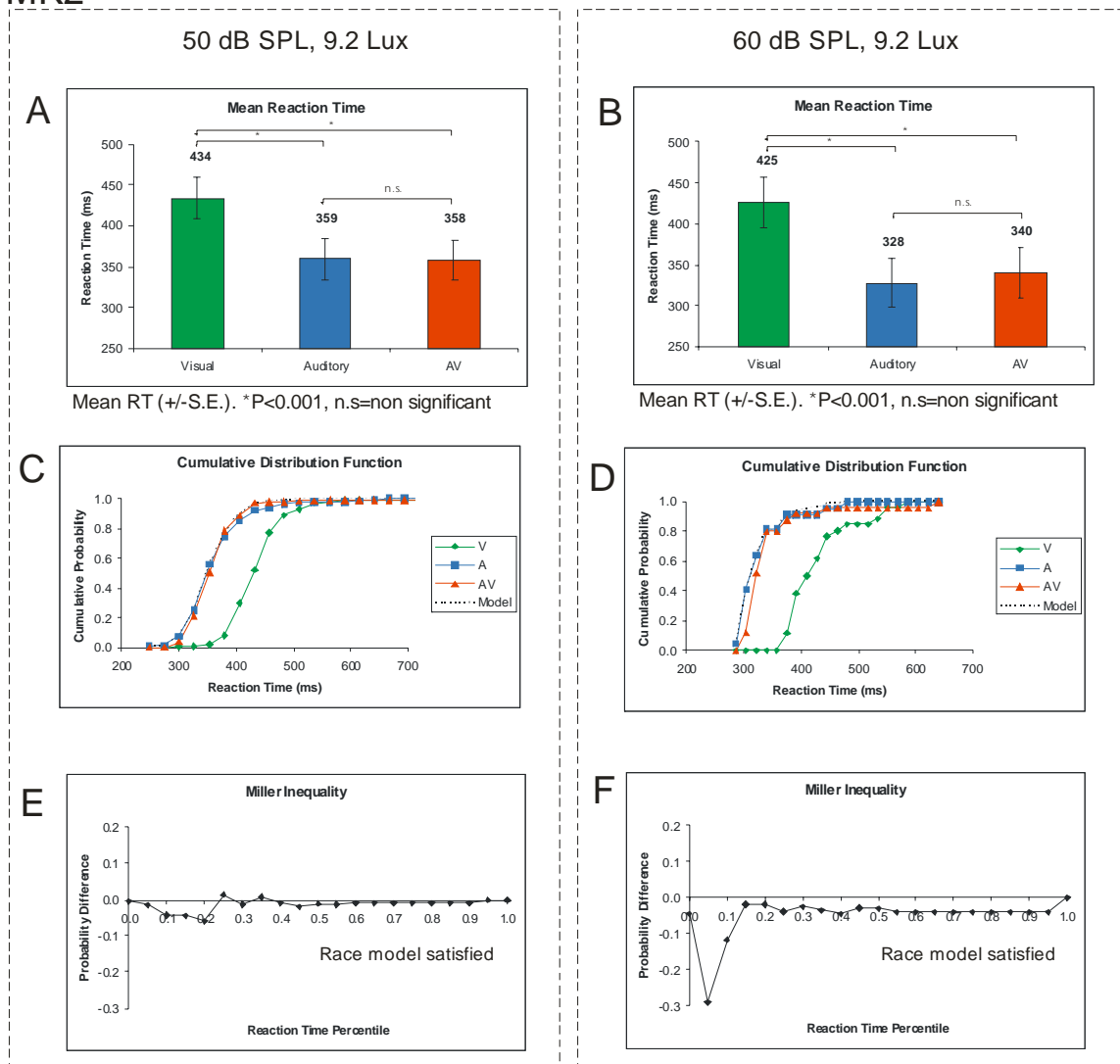


Figure 3.4.9 : Temps de réaction, fonction de distribution cumulative (CDF) et inégalité de Miller aux intensités auditives plus élevées (30 dB et 40 dB au-dessus du seuil) pour MK2 (de A à F). Les différentes conditions pour MK2 sont 50dB SPL, 9.2 Lux (A, C et E) et 50 dB SPL, 17 Lux (B, D et F). Les mêmes conventions que pour la Figure 3.4.6 sont utilisées.

Nous avons appliqué le modèle de course (Miller, 1982) pour analyser les TR afin de déterminer si la facilitation multisensorielle observée était au delà de celle prévue par addition statistique pour les conditions visuelles et auditives unisensorielles. Ce modèle nous permet de voir s'il y a donc un effet multisensoriel sur les TR. Pour les conditions près du seuil et juste au-dessus du seuil (Figures 3.4.6 et 3.4.7), nous observons une

violation du modèle (valeurs supérieures à zéro). Il existe donc un effet multisensoriel dû à la combinaison des stimuli dans ces conditions. Au contraire, à une intensité plus élevée (Figures 3.4.8 et 3.4.9), le modèle est respecté et il n'y a aucun effet de synergie multisensorielle.

Nous avons observé une violation du modèle de course pour 25 à 100% des TR les plus rapides de la distribution (selon les intensités au niveau du seuil ou au-dessus observées), soutenant de ce fait le modèle de co-activation de la facilitation multisensorielle que nous obtenons.

Temps de réaction les plus courts

Ceci reflète également le fait que le nombre de TR les plus courts est plus grand en conditions multisensorielles qu'en conditions unisensorielles. Ceci est vrai près du seuil et au-dessus dans une certaine mesure (jusqu'à 30 dB SPL pour MK1 et 40 dB SPL pour MK2). Par exemple, à 10dB SPL, 4.6 Lux pour MK1, les TR au-dessous de 350 ms représentent 33% de la distribution des TR pour des stimuli AV, 16% de la distribution des TR pour des stimuli A et 16% de la distribution des TR pour des stimuli V. Une autre manière de présenter les données quand le modèle de course est violé est de noter que pour les valeurs au-dessous de 335 ms (25% de la distribution des TR les plus rapides) pour des conditions à 20 dB SPL, 9.2 Lux pour MK1 (Figures 3.4.6D et G), il y a un effet multisensoriel qui est plus grand que prévu par le modèle de course. Pour un autre exemple, à 30 dB SPL, 4.6 Lux (Figures 3.4.7E et H), il y a une violation du modèle de course pour les TR au-dessous de 531 ms, c'est-à-dire des TR plus courts pour des stimuli AV que pour des stimuli A ou V seuls.

De plus, si on analyse le pourcentage de TR plus courts pour des stimuli AV que pour des stimuli V ou A, on observe qu'il y a une grande variabilité d'un animal à l'autre et selon les conditions appliquées. Le pourcentage de TR plus courts pour des stimuli AV que pour des stimuli V s'étend de moins de 1% à 50% pour MK1 et de 12.5% à 84% pour MK2 de la distribution des TR pour des stimuli AV selon les conditions (voir Figures 3.4.10 et 3.4.11). Les TR ne sont pas plus courts pour des stimuli A que pour des stimuli AV pour certaines intensités (au-dessus de 30 dB SPL pour MK1 et au-dessus de 50 dB

SPL pour MK2). Pour des intensités moins élevées, les TR plus rapides pour des stimuli AV que pour des stimuli A représentent de 0.5% à 4% pour MK1 et de 1 à 14% pour MK2 de la distribution des TR pour des stimuli AV selon les conditions (voir Figures 3.4.10 et 3.4.11).

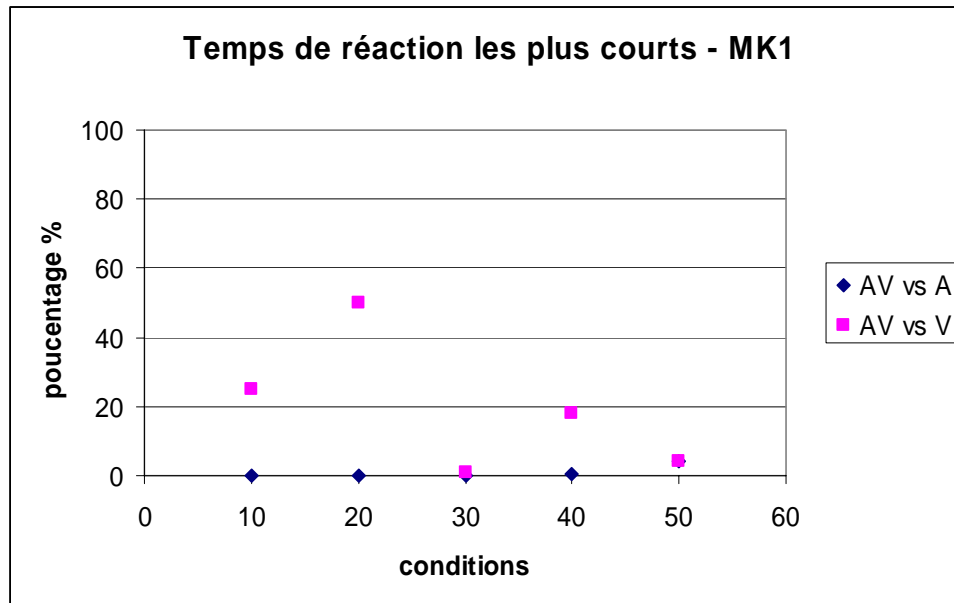


Figure 3.4.10. Graphique représentant les temps de réaction les plus courts pour des stimuli AV comparés aux temps de réaction pour des stimuli A ou V chez MK1 en fonction de différentes conditions A et V (10 pour 10 dB SPL, 4.6 Lux ; 20 pour 20 dB SPL, 9.2 Lux ; 30 pour 30 dB SPL, 15.2 Lux ; 40 pour 40 dB SPL, 6.5 Lux et 50 pour 50 dB SPL, 17 Lux).

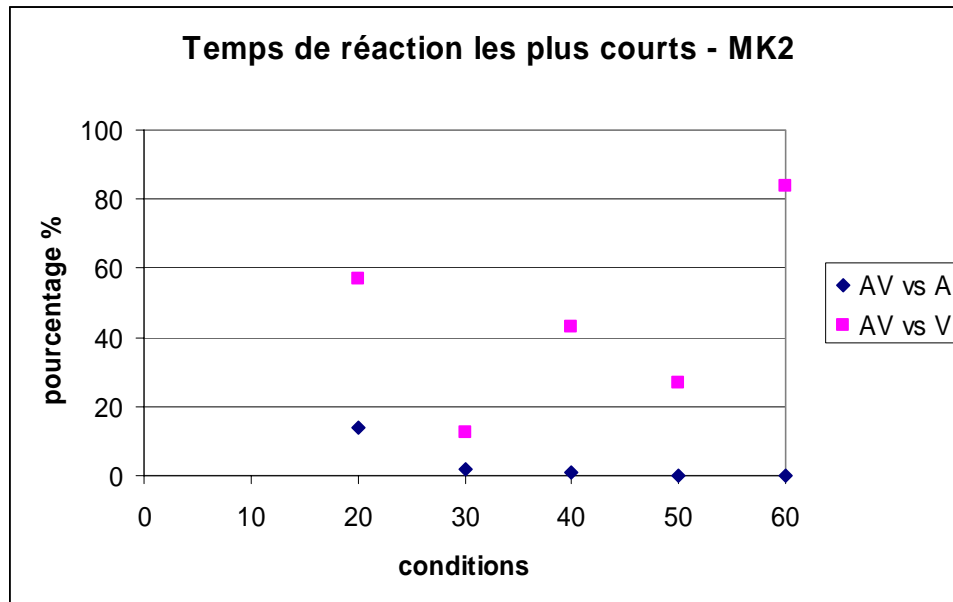


Figure 3.4.11. Graphique représentant les temps de réaction les plus courts pour des stimuli AV comparés aux temps de réaction pour des stimuli A ou V chez MK2 en fonction de différentes conditions A et V (20 pour 20 dB SPL, 9.2 Lux ; 30 pour 30 dB SPL, 6.5 Lux ; 40 pour 40 dB SPL, 15.2 Lux ; 50 pour 50 dB SPL, 9.2 Lux et 60 pour 60 dB SPL, 9.2 Lux).

Gain multisensoriel

La Figure 3.4.12 décrit le gain multisensoriel qui peut être obtenu dans certaines conditions. Le gain multisensoriel est défini comme un rapport en pourcentage entre les TR moyens pour les stimuli audiovisuels comparés aux TR moyens pour les stimuli auditifs seuls. Pour MK1 (Figure 3.4.12A), le gain multisensoriel augmente environ de 0% à 10%. Pour MK2 (Figure 3.4.12B), il s'élève jusqu'à 25% et s'étend de 0 à 25%. Ainsi, nous pouvons observer qu'il existe un gain multisensoriel dans les conditions suivantes : près du seuil et au-dessus. Par ailleurs, comme illustré dans la Figure 3.4.12C, nous avons remarqué que le gain multisensoriel diminue au cours du temps avec une longue pratique de la tâche.

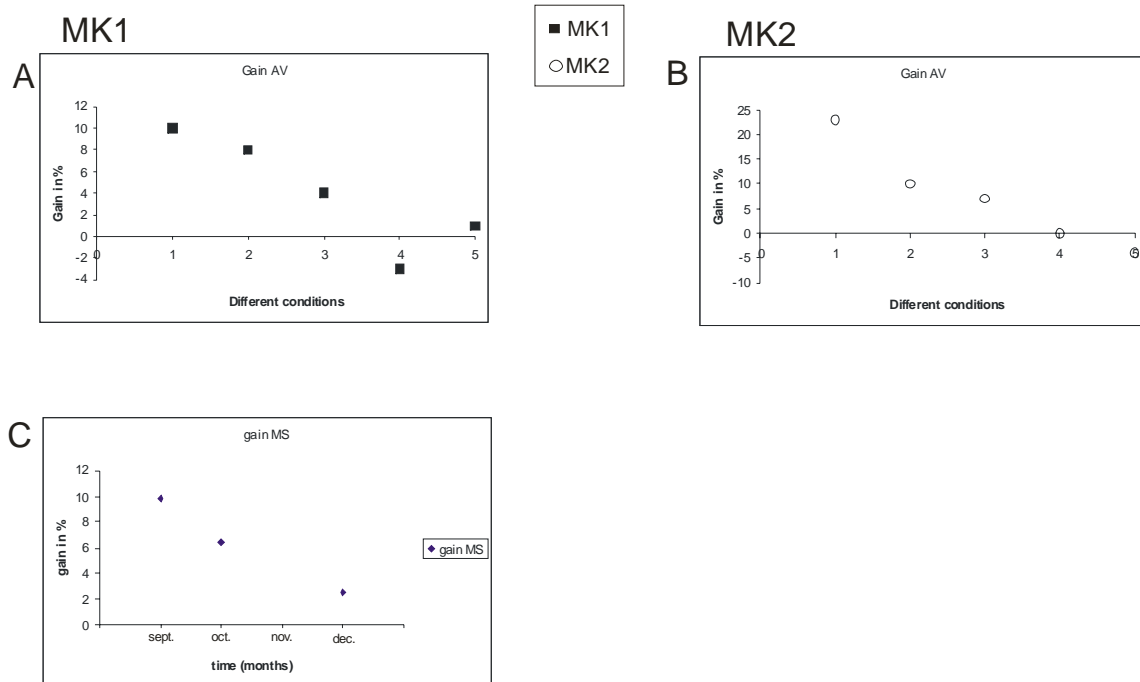


Figure 3.4.11 : Gain multisensoriel par rapport à la condition auditive seule. Le gain a été calculé comme suit : $\text{Gain} = (\text{RT (A)} - \text{RT (AV)}) \cdot 100 / \text{RT (A)}$ où A = auditif et AV = audiovisuel. A. Pour MK1, les différentes conditions sont celles illustrées dans les Figures 3.4.6 et 3.4.7 :

1. 10 dB SPL, 4.6 Lux
2. 20 dB SPL, 9.2 Lux
3. 30 dB SPL, 15.2 Lux
4. 40 dB SPL, 6.5 Lux
5. 50 dB SPL, 17 Lux

B. Pour MK2, les différentes conditions sont celles illustrées dans les Figures 4 et 5 :

1. 20 dB SPL, 9.2 Lux
2. 30 dB SPL, 6.5 Lux
3. 40 dB SPL, 15.2 Lux
4. 50 dB SPL, 9.2 Lux
5. 60 dB SPL, 9.2 Lux

Le graphique C représente la variation du gain multisensoriel pour une condition (20 dB SPL, Lux) à différents intervalles de temps pour MK1.

3.4.4 Discussion

Ainsi, les temps de réaction varient en fonction de l'intensité des stimuli présentés et de leur nature bimodale ou non pour cette tâche de détection.

Aux états proches du seuil de détection des stimuli visuels et auditifs et au-dessus (jusqu'à 30 dB SPL pour MK1 et 40 dB SPL pour MK2), la présentation des stimuli sous

forme bimodale a un effet facilitateur significatif sur les temps de réaction de détection du stimulus comparé à la présentation des stimuli sous forme unimodale. En effet, au niveau du seuil, les temps de réaction en conditions multisensorielles sont 25% plus court en moyenne qu'en conditions unimodales les plus rapides (auditif) pour MK2 et 12% pour MK1.

Concernant les temps de réaction, nos résultats confirment en partie chez les singes la règle "d'efficacité inversée" de l'intégration multisensorielle exprimée comme un gain significatif pour la détection de stimuli près du seuil qui disparaît à des intensités plus élevées. La règle "d'efficacité inversée" a été établie pour décrire les réponses neuronales du colliculus supérieur qui présentaient une activité accrue lors de la présentation de stimuli bimodaux au niveau du seuil (comparée à l'activité pour des stimuli unimodaux) qui disparaissait à plus hautes intensités (Stein et Meredith, 1993). Notre étude comportementale chez le singe pour la détection de stimuli montre que l'effet multisensoriel existe non seulement au niveau du seuil mais persiste pour des intensités supérieures jusqu'à un certain point (20 dB SPL au-dessus du seuil pour les deux animaux). Par ailleurs, une étude récente sur le langage a mis en évidence le fait que le gain multisensoriel n'était pas le plus fort au niveau du seuil mais dans une gamme d'intensités plus élevées (Ross *et al.*, 2006). Les principes multisensoriels régissant la détection de stimuli et la reconnaissance du langage seraient donc différents.

Nos données répliquent en partie celles d'autres études effectuées chez l'homme montrant un effet facilitateur entre audition et vision lors d'une présentation simultanée (e.g. Miller, 1982 ; Schröger et Widmann, 1998 ; Molholm *et al.*, 2002 ; Lovelace *et al.*, 2003 ; Laurienti *et al.*, 2004 ; Martuzzi *et al.*, 2006) mais ces études ne prenaient pas en compte la notion d'une variation de cet effet selon l'intensité des stimuli. Nous avons montré, de plus, que cet effet près du seuil et au-dessus (jusqu'à 30 dB SPL pour MK1 et 40 dB SPL pour MK2), était supérieur à celui prédit par le "race model" et montrait donc une interaction entre vision et audition et non un traitement indépendant de ces informations sensorielles.

De plus, nos résultats dévoilent l'existence de TR plus courts pour des stimuli bimodaux que pour des stimuli unimodaux. Cela suggère que l'intégration

multisensorielle permettrait d'améliorer les "meilleures performances" unimodales, de "repousser les limites" en d'autres mots.

Par ailleurs, le fait que les TR moyens soient plus rapides pour des stimuli auditifs que pour des stimuli visuels (sauf au seuil) est un phénomène connu chez l'homme bien que certaines études ne montrent aucune différence significative entre les TR moyens de ces deux types de stimuli (Schröger et Widmann, 1998 ; Molholm *et al.*, 2002 ; Martuzzi *et al.*, 2006).

Récemment, des données en imagerie chez l'homme (voir Ghazanfar et Schroeder, 2006 pour une revue) ont montré que l'intégration multisensorielle pouvait avoir lieu dans des aires considérées jusqu'à présent comme unimodales. Les données anatomiques montrant des projections entre aires corticales primaires soutiennent aussi cette notion (voir partie 3.1). Ces phénomènes situés dans le traitement précoce des informations sensorielles pourraient donc expliquer les résultats d'un effet multisensoriel facilitateur près du seuil qui diminue à des intensités plus élevées.

3.4.5 Article 4 : Intégration multisensorielle et motrice pour la détection de stimuli auditifs et visuels chez les primates non humains : données psychophysiques.

Cappe C., Barone P. et Rouiller E.M. Multisensory and motor integration for detection of auditory and visual stimuli in non human primates: psychophysical data. En préparation.

Multisensory and motor integration for detection of auditory and visual stimuli in non human primates: psychophysical data

Céline Cappe^(1,2), Pascal Barone⁽²⁾ and Eric M. Rouiller⁽¹⁾

⁽¹⁾ Unit of Physiology and Program in Neurosciences, Department of Medicine, Faculty of Sciences, University of Fribourg, Rue du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland.

⁽²⁾ Centre de Recherche Cerveau et Cognition (UMR 5549) CNRS, Université Paul Sabatier Toulouse 3 Faculté de Médecine de Rangueil, 31062 Toulouse Cedex 9, France

Grant Sponsors: Swiss National Science Foundation, grants No 31-61857.00, 310000-110005 (EMR), Novartis Foundation; The Swiss National Science Foundation Centre of Competence in Research (NCCR) on "Neural plasticity and repair".

* Address for correspondence: Prof. Eric M. Rouiller, Unit of Physiology, Dept. of Medicine, University of Fribourg, Chemin du Musée 5, CH-1700 Fribourg, Switzerland. Phone: 0041 26 300 86 09. Fax: 0041 26 300 96 75. E-mail: Eric.Rouiller@unifr.ch

Abstract

On the psychophysical point of view, multisensory integration allows an improvement of perceptive threshold, as reflected by a decrease of reaction time and an improvement of performance in sensori-motor tasks. While such effects have been largely reported for human subjects in auditory-visual recognition task, only few data are available in behaving monkey engaged in similar protocols. Along the same line, the present study investigates the interaction between auditory and visual stimuli in monkey.

Adult macaque monkeys (n=2) were trained to execute a visuo-auditory detection task. The monkeys had to generate a motor response in a reaction time paradigm whenever a visual, an auditory or a visuo-auditory signal was presented. The aim of the study was to verify if, as in human, the synergy derived from the bimodal stimuli can shorten the reaction time and improve detection when compared to unimodal conditions. Several behavioral sessions were needed to establish the parameters of each stimuli for which this synergistic effect of bimodal presentation was obtained in monkey. By varying the intensity of the individual auditory and visual stimuli we have observed that, at near threshold conditions, the bimodal condition has a significant facilitatory effect on reaction times and stimulus detection. These findings demonstrate in macaque monkeys the presence of a significant multisensory mediated gain in stimulus detection near threshold which disappears at higher intensities.

These data represent a first step towards the study of the mechanisms underlying multisensory integration at the level of single neuron during a multisensory motor task, a dimension that cannot be assessed in human subjects.

257 words

Introduction

Our world environment is a source of multiple sensory stimulation. The ability to integrate cues across multiple senses for purposes such as detecting and localizing predators and prey is crucial for survival, particularly when sensory information is limited. The combination of inputs from different senses can function to reduce perceptual ambiguity and enhance stimulus detection (Stein *et al.*, 1996). For example, speech comprehension in noisy environments can be greatly enhanced by scrutiny of a speaker's mouth and face (Sumbly and Pollack, 1954). Moreover, multisensory integration allows an improvement of perceptive threshold, as reflected by a decrease of reaction time and an improvement in sensori-motor tasks (Welch and Warren, 1986; Vroomen and de Gelder, 2000; McDonald *et al.*, 2001). For example, ocular jerks latencies are much shorter when directed towards visuo-auditory targets than to unimodal targets (Frens and Van Opstal, 1995; Goldring *et al.*, 1996).

Another line of research was more focused on the recognition of objects based on multisensory integration. For instance, in an experiment conducted on human subjects based on the identification of multi-modal (auditory-visual) versus uni-modal (auditory **or** visual) stimuli, it was shown that discrimination was better (less errors) and faster (shorter reaction time) for multi- than uni-modal objects (Giard and Peronnet, 1999). Other behavioral data show as well that a bimodal object is better and faster processed than the same object defined by only one of its components, and this is true also in the case of a simple detection task (Hershenson, 1962; Miller, 1982, 1986; Giray et Ulrich, 1993; Forster *et al.*, 2002; Molholm *et al.*, 2002; Lovelace *et al.*, 2003; Laurienti *et al.*, 2004).

In experiments conducted in animals, the multisensory integration dealt in most cases with spatial cues, for instance the correspondence between the auditory and the visual spaces (Stein and Meredith, 1993). Along the same line, the present work aims at investigating the interaction between auditory and visual stimuli but we propose to address a somewhat comparable issue of some human studies in monkeys with a detection task. Indeed, we wanted to study, in intact monkeys, the mechanisms involved in the sensory instruction of arm movements, particularly comparing the differences of

information processing between actions triggered by unisensory versus polysensory cues. Monkeys performed a sensori-motor task, in which the detection of visual or auditory signals presented alone (uni-modal condition) triggers a motor response. The performance was assessed by the reaction time. For comparison, the same motor response was triggered in some other trials by simultaneous presentation of auditory and visual cues (bi-modal condition). It is hypothesized that the bi-modal presentation will facilitate the detection of the sensory signals near threshold and will shorten the reaction time, as compared to the uni-modal condition.

The assumption is that uni-modal signals near threshold may be difficult to detect, whereas simultaneous presentation of auditory and visual cues near threshold will improve the performance (shorter reaction time). To this point, we have varied the intensity of the individual auditory and visual stimuli to see the effect on reaction time (RT) in response to bimodal stimuli versus unimodal stimuli.

This study is the behavioral part of a broader study aiming at exploring also in the same animals the functional mechanisms implied in sensory processing at the level of single cortical neurons (data will be reported elsewhere).

Materials and methods

Behavioral task

Two adult *Macaca fascicularis* monkeys were trained to execute a visuo-auditory detection task (Figure 3.4.2). They had to generate a motor response in a reaction time paradigm when a visual or an auditory or an auditory-visual signal is presented. All training and recording sessions took place in an electrically shielded, sound-attenuated chamber (see Durif *et al.*, 2003). Using pellets as reward, the animal was trained to fixate a cross (fixation point) in the middle of the screen. Eye position was monitored using an ISCAN eye-tracking system. To initiate a trial, the monkey had to place his left hand on a starting lever, the fixation point on the monitor facing the monkey was turned on and the monkey had to fixate during the entire trial. The initiation of the trial was followed by a random delay, ranging from 250 to 1000 ms. Then, the sensory cue was presented, consisting of an unimodal visual or auditory stimulus, or a bimodal visuo-auditory

stimulus corresponding to the simultaneous presentation of the two individual visual and auditory cues. The sequence of unimodal (auditory or visual) or bimodal trials was random. In response to each stimulus, the monkey had to touch a pad just above the starting lever. If the motor response was given within a certain time window, the animal received the reward (pellet) and the reaction time (RT) was measured. Then, the monkey could initiate the next trial by re-positioning its left hand on the start lever. If the monkey did not respond fast enough, the trial was aborted, no reward was delivered and a delay was imposed before giving the monkey the possibility to go to the next trial (10 seconds).

The monkeys were initially trained over a period of 10-14 months to execute the entire visuo-acoustico-motor task with the head restrained. Several steps were needed. First, the animal was trained to press the lever and received a reward. Second, the monkey was trained to touch the pad when a stimulus was given (first a visual stimulus, second an auditory one, third a visuo-auditory stimulus and finally any of the three stimuli, randomly) and received a reward. Finally, after having the fixated head, the monkey was trained to execute the same task with the eye fixation.

The intensity of the individual auditory stimuli was varied in order to establish the best conditions in which a synergistic effect was obtained. The duration of both visual and auditory stimuli was 250 ms. The visual stimuli consisted in a flash on the screen in front of the animal. We used several intensities for visual stimuli: 17, 15.2, 9.2, 6.5, 4.6 and 3.6 Lux. The auditory stimuli were noise bursts delivered from two loudspeakers on each side of the screen, at the following intensities: 50, 40, 30, 20, 10, 9, 7 dB SPL.

The behavior of the monkey (collecting the RTs, checking that the motor response was time-locked to the presentation of stimulus, delivery of the reward, etc), and the presentation of visual and/or auditory stimuli (with the possibility to adjust the parameters such as intensity), was controlled by the Tucker-Davis-Technology (TDT, Florida, USA) environment, using the software “Openex”.

Surgery

The head of the monkey was restrained to allow eye position monitoring. Maintenance of gaze fixation during the trial is of importance because there is evidence that response to acoustic stimuli in the auditory cortex may be influenced by eye position

(e.g. Werner-Reiss *et al.*, 2003; Fu *et al.*, 2004). When the monkeys reached a daily stable level of performance (80–90% of correct responses), two head-fixation bars in titanium were implanted longitudinally above the midline, one at the level of the frontal region and one at the level of the occipital region. The head fixation device was anchored to the skull using 10 titanium screws and orthopedic cement (Palacos R-40 + 500 mg gentamicin).

Surgeries for the implantation of the head-fixation bars were performed as follows under aseptic conditions. The monkeys were pre-anaesthetized with ketamine (5 mg/kg, i.m.) and treated with the analgesic Carprofen (Rymadil; 4 mg/kg, s.c.), antibiotics (Albipen: ampicillin 10%, 15–30 mg/kg, s. c.), atropine sulfate (0.05 ml/kg i.m.), and dexamethasone (Decadron, 0.05 ml/kg diluted 1:1 in saline, i.m.). Then, they were anaesthetized with a continuous perfusion through the femoral vein (0.1 ml/min/kg) of a mixture of propofol (1%) and 4% glucose solution to which ketamine was added (65mg/100ml). During surgery, heart and respiration rates, rectal temperature, O₂ blood saturation, and expiratory CO₂ content were continuously monitored. After surgery, muscles and skin were sutured and the animal was treated for several days with an analgesic (pills of Rymadil mixed with food; 5 mg / kg, p.o.) and an antibiotic (Amoxicilline; 10 mg/kg, p.o.).

The monkey was then retrained in order to perform the task having the head fixed and also to fixate a target in the middle of the screen during the task. In a further step, we implanted a recording chamber for single unit recordings (data will be reported elsewhere).

Results

Using this detection task, we wanted to reproduce in the monkey the behavioral data reflecting the notion that “two are better the one”, namely that shorter RTs are observed in response to a bimodal stimulation as compared to the RTs obtained in response to the unimodal presentation of the individual stimuli. To obtain this effect, several behavioral sessions were needed to establish the parameters of each stimulus for which this synergistic effect of bimodal presentation is obtained. This was achieved by varying the intensity of the individual auditory and visual stimuli. Most likely, individual

stimuli near their threshold (duration or intensity) are difficult to detect. However, when presented together, detection is easier leading to shorter RTs.

Auditory and Visual Thresholds

The evaluations of the auditory and visual thresholds show that the higher the intensity is, the shorter is the reactions time and the more correct is the response (Figure 3.4.3). This is true for both auditory and visual stimuli. The detection threshold is reached in psychophysics when the percentage of correct response is 75%. The visual threshold is near 3.6 Lux and the auditory threshold is near 10 dB SPL for MK1. The auditory threshold is near 20 dB SPL for MK2. The visual threshold could not be detected with our stimuli for MK2 because the subject has a percentage of correct answers higher than 75%, even for the visual stimuli least salient.

Reaction Time with unimodal stimulus versus Reaction Time with bimodal stimulus

The distributions of RT are presented in Figures 3.4.6 and 3.4.7 for MK1 and for MK2, respectively, for intensities near threshold (10 dB SPL for MK1, 20dB SPL for MK2) and 10 to 20 dB SPL above. The distributions of RT for higher intensities for the two monkeys are illustrated in Figures 3.4.8 and 3.4.9 (30dB SPL and above for MK1; 40 dB SPL and above for MK2). We observed that for all intensities near threshold and above (up to 20dB SPL above threshold), mean reaction times were faster for the multisensory than either visual or auditory conditions alone. Indeed, there is a significative difference (t-Test, $p < 0.001$) between the mean RT for auditory or for visual stimuli and the mean RT for audio-visual stimuli.

For example at 30 dB SPL and 4.6 Lux for MK2 (Figure 3.4.7B), the mean RT for the auditory stimuli was 500 ms, 478 ms for the visual stimuli and when the two stimuli were combined, the mean RT decreased to 431 ms. The mean value for the audio-visual stimuli are significantly shorter (t-Test, $p < 0.001$) than the mean values for the auditory stimuli or the visual stimuli alone.

This is not the case for mean RT for intensities above 40 dB SPL for MK1 and above 50 dB SPL for MK2. For example, in the case of MK1 (Figure 3.4.8A), the mean RT for the acoustic stimuli was 292 ms, 382 ms for the visual stimuli and when the two

stimuli were combined, the mean RT was 302 ms. Indeed, at high intensities, there is no significant difference between the mean RT for the audio-visual stimuli and the mean RT for the auditory stimuli alone.

Multisensory effect and Miller Inequality

These results show that mean reaction times (RTs) for multisensory conditions at 20 dB SPL, 9.2 Lux, 10 dB SPL, 4.6 Lux and 30 dB SPL, 15.2 Lux (i.e near threshold) were significantly faster than RTs for the corresponding unisensory conditions; however this was not the case at 40 dB SPL, 6.5 Lux and for higher intensities for MK1 (Figure 3.4.6A, B and C). For MK2, the situation is shifted but has the same pattern. The mean RT for audio-visual stimuli at and under 40 dB SPL was significantly faster than the mean RT for unisensory stimuli (Figure 3.4.7A, B and C).

We also tested whether multisensory processing was reflected in our behavioral data. The facilitation effect when location concordant stimuli are simultaneously presented has been called the ‘redundant signal effect’ (RSE) (e.g. Miller, 1982). There are two classes of models to explain this effect: race models and coactivation models. According to race models (Raab, 1962), neural interactions are not required to obtain the RSE. Rather, stimuli independently compete for response initiation and the faster of the two mediates behavior on any given trial. Thus, simple probability summation could produce the RSE, since the likelihood of either of the two stimuli yielding a fast RT on any given trial is higher than that from either stimulus alone. According to co-activation models (e.g., Miller, 1982), neural responses from stimulus pairs interact and are pooled prior to behavioral response initiation, the threshold for which is met more rapidly by stimulus pairs than by single stimuli. We tested whether the RSE exceeded the facilitation predicted by probability summation using Miller’s inequality (Miller, 1982). The race model (Miller inequality) is defined as follows: $P(RT(AV) < T) = P(RT(A) < T) + P(RT(V) < T)$ where, where $P(RT < T)$ is the cumulative probability density function (CDF) of RT. Detailed descriptions of this analysis have been described in several previous reports (e.g., Murray *et al.*, 2001, 2005). Briefly, the analysis entails calculating the probability distribution for each condition. These distributions are first normalized in terms of the percentile of the range of RTs for each participant across all conditions (in the present

study, bin widths of 5% were used). A model of the probability distribution for each spatial configuration of multisensory stimuli was then calculated. For each 5% bin, the modeled value equals the sum of the probabilities for each constituent unisensory condition minus their joint probability [i.e., $P(\text{RT}(\text{A})) + P(\text{RT}(\text{V})) - P(\text{RT}(\text{A})) * P(\text{RT}(\text{V}))$]. This model represents the upper limit that would be explainable by probability summation and can be contrasted with the probability distribution actually obtained in response to multisensory stimulation (see Corballis, 1998). When the actual probability is greater than the modeled value, the race model is violated and probability summation cannot account for the RSE obtained.

Thus, we applied the Miller's inequality procedure (Miller, 1982) to analyze RTs and to determine if the observed multisensory facilitation was beyond that predicted by statistical summation for the unisensory visual and auditory conditions. This analysis is able to determine if the multisensory response is faster than predicted by statistical facilitation associated with redundant sensory stimuli. For the conditions near threshold and just above (Figure 3.4.6 and 3.4.7), we observe a violation of the model (i.e., values greater than zero). In contrary, at higher intensity (Figures 3.4.8 and 3.4.9), the model is respected and there is no multisensory effect. For example, we observed at 10dB SPL, 4.6 Lux for MK1 (Figure 3.4.6D and G), a violation of the race model for the first quartile of the RTs distribution. This means a behavioral facilitation under multisensory conditions when compared to the race model prediction.

Over the fastest 25 to 100% (according to the intensities conditions near threshold and just above) of the reaction time distribution, there was a higher likelihood of a reaction time following a multisensory stimulus than would be expected if auditory and visual stimuli competed independently to elicit a motor response (i.e. the so-called race model) and thus supporting co-activation accounts of the present RSE.

This reflects also the fact that the number of the shortest RT is greater in multisensory conditions than in unisensory conditions. This is true near threshold and just above. For example, at 10dB SPL, 4.6 Lux for MK1, the RTs under 350 ms represent 33% of the RTs distribution for AV stimuli, 16% of the RTs distribution for A stimuli and 16% of the RTs distribution for V stimuli. Another way to present the data when the race model is violated is to note that for the values under 335 ms (25% of the fastest RT

distribution) for conditions at 20 dB SPL, 9.2 Lux for MK1 (Figure 3.4.6D and G), there is a multisensory effect which is higher than predicted by the race model. For another example, at 30 dB SPL, 4.6 Lux (Figure 3.4.7E and H), there was a violation of the race model for the RTs under 531 ms.

Multisensory gain

The Figure 3.4.12 describes the multisensory gain that can be obtained at certain conditions. The multisensory gain is defined as the decrease of the mean RT for the audio-visual stimuli compared to the mean RT for the auditory stimuli alone, expressed in %. For MK1 (Figure 3.4.12A), the multisensory gain ranged from about 0% to 10%. For MK2 (Figure 3.4.12B), it rised up 25% and ranged from 0 to 25%. Thus, we can observe that there is a multisensory gain in conditions illustrated above: near threshold and just above. Otherwise, as illustrated in the Figure 3.4.12C, we have observed that the multisensory gain decreased with time (the more animal practiced the task) but was always present.

Thus, our behavioral data showed a significant reaction time advantage when the visual and auditory stimuli were presented simultaneously compared to when they were presented alone — the so-called redundant sensory effect (RSE) near threshold only (this effect disappeared at higher intensities).

Discussion

Thus, a simple detection task in monkeys shows variations in RT according to the intensity of the stimuli presented. At near threshold conditions of both visual and auditory stimuli, the bimodal condition has a significant facilitatory effect on reaction time and stimulus detection. Indeed, the results of the present study show that monkeys' behavioral responses were facilitated when they were presented with audio-visual multisensory stimulus pairs relative to when they were presented with either of the constituent unisensory stimuli. The reaction time in multisensory conditions is up to 25% shorter on the average than the shortest unimodal condition (auditory) for MK2 and up to 12% for MK1. On the contrary, there is no facilitation for bimodal stimuli at high intensities.

So, near threshold and just above, our behavioral data confirmed that multisensory interactions occurred. In these conditions, mean reaction times were faster for the multisensory than either visual or auditory condition, replicating prior demonstrations of a redundant signals effect between audition and vision but without the notion of this effect with the intensity (e.g. Raab, 1962; Miller, 1982; Schröger and Widmann, 1998; Molholm *et al.*, 2002; Lovelace *et al.*, 2003; Laurienti *et al.*, 2004; Martuzzi *et al.*, 2006). Other studies have also previously shown behavioral facilitation in detection task for multisensory stimuli with other sensory inputs as visual and tactile (Forster *et al.*, 2002; Murray *et al.*, 2005; Zampini *et al.*, 2006).

Additionally, this facilitation exceeded predictions from probability summation (Miller 1982), which is a psychometric benchmark of integrative processing. Over the fastest 25% to 100% of the reaction time distribution depending on the intensities conditions, there was a higher likelihood of a reaction time following a multisensory stimulus than would be expected if auditory and visual stimuli competed independently to elicit a motor response. There was substantial violation of the race model. Hence the RSE could not be accounted for by simple probability summation, providing strong evidence that multisensory neural interactions are responsible for this sizeable RSE. This violation of the race model strongly supports the hypothesis that the interaction of auditory and visual stimulus information during neural processing contributed to the RSE.

Otherwise, we observed a decrease of the multisensory gain with time of practice. This could be explained by the diminution of RT for neither stimulus along the time by continued training as previous shown (Prosen *et al.*, 1990). Thus, after several months of training, there was always a multisensory gain but smaller than at the beginning.

Our results closely parallel data from other animal studies, in which weakly effective, spatially- and temporally-coincident multisensory stimuli enhance the activity of neurons in the superior colliculus (Meredith and Stein, 1983). Furthermore, recent functional neuroimaging studies in humans have shown significant modulation of neural activity in response to the pairing of concordant visual and auditory stimuli (Calvert *et al.*, 1999; Schröger and Widmann, 1998). Giard and Peronnet (1999) have shown that spatiotemporal analysis of Event-Related Potentials (ERP) in the same subjects allowed the authors to identify auditory-visual interactions taking place up to 200 ms post-

stimulus in visual, auditory and fronto-temporal cortical areas. In this study, auditory–visual (AV) effects were found to onset at just 40 ms over right parieto-occipital scalp and this is consistent with generators in early visual cortices. At the level of the cortex, the multisensory processes are more and more shown to occur in unisensory areas for different sensory inputs (see Gahzanfar and Schroeder, 2006 for a review). Moreover, recent anatomical data in monkeys have shown the existence of direct projections between areas considered as unimodal (Falchier *et al.*, 2002; Rockland and Ojima, 2003; Cappe and Barone, 2005) which could support multisensory at low cortical level.

The enhancement in detection seen in this study could reflect changes in activity at the early stages of sensory information processing. Similar to what is seen in the recordings from cat and monkey (Stein *et al.*, 1993), the addition of the neutral visual stimulus may enhance the activity of a population of multisensory visual-auditory neurons well above their activity in response to the auditory stimulus alone. Although it is unlikely that the benefit in detectability evidenced in the current study can be ascribed solely to such changes in brainstem activity, the universal nature of the manner in which multisensory neurons throughout the brain process their sensory cues makes this a reasonable mechanistic model.

The size of our knowledge on the mechanisms of multisensory integration in the brain comes from the pioneering research of Stein, Meredith, and coworkers (see Stein and Meredith, 1993 for a review) on multisensory processing in the superior colliculus (of anaesthetized cats), a sub-cortical structure involved in orienting to auditory, visual, and somatosensory stimuli. However, the extent to which the multisensory mechanisms defined in the superior colliculus generalize to cortical processes remains to be fully elucidated.

Thus, these findings confirm in monkeys the rule of the inverted effectiveness feature of multisensory integration expressed as a significant gain in stimulus detection near threshold condition which disappeared at higher intensities. In the next step, we want to address the mechanisms of multisensory integration at the level of single cortical neurons with electrophysiological recordings, a dimension that cannot be assessed in human subjects.

Reference list

- Calvert GA, Brammer MJ, Bullmore ET, Campbell R, Iversen SD, David AS (1999) Response amplification in sensory-specific cortices during crossmodal binding. *Neuroreport* 10(12):2619-23.
- Cappe C, Barone P (2005) Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur J Neurosci* 22:2886-2902.
- Durif C, Jouffrais C, Rouiller EM (2003) Single-unit responses in the auditory cortex of monkeys performing a conditional acousticomotor task. *Exp Brain Res* 153:614-627.
- Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H (2002) Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22:5749-5759.
- Forster B, Cavina-Pratesi C, Aglioti SM, Berlucchi G (2002) Redundant target effect and intersensory facilitation from visual-tactile interactions in simple reaction time. *Exp Brain Res* 143:480-487.
- Frens MA, Van Opstal AJ (1995) A quantitative study of auditory-evoked saccadic eye movements in two dimensions. *Exp Brain Res* 107:103-117.
- Fu KM, Shah AS, O'Connell MN, McGinnis T, Eckholdt H, Lakatos P, Smiley J, Schroeder CE (2004) Timing and laminar profile of eye-position effects on auditory responses in primate auditory cortex. *J Neurophysiol* 92:3522-3531.
- Ghazanfar AA, Schroeder CE (2006) Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10:278-285.
- Giard MH, Peronnet F (1999) Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J Cogn Neurosci* 11:473-490.
- Giray M, Ulrich R (1993) Motor coactivation revealed by response force in divided and focused attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 19:1278-1291.
- Goldring JE, Dorris MC, Corneil BD, Ballantyne PA, Munoz DP (1996) Combined eye-head gaze shifts to visual and auditory targets in humans. *Exp Brain Res* 111:68-78.
- Hershenson M (1962) Reaction time as a measure of intersensory facilitation. *J Exp Psychol* 63:289-293.
- Laurienti PJ, Kraft RA, Maldjian JA, Burdette JH, Wallace MT (2004) Semantic congruence is a critical factor in multisensory behavioral performance. *Exp Brain Res* 158:405-414.

- Lovelace CT, Stein BE, Wallace MT (2003) An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection. *Brain Res Cogn Brain Res* 17:447-453.
- Martuzzi R, Murray MM, Michel CM, Thiran JP, Maeder PP, Clarke S, Meuli RA (2006) Multisensory Interactions within Human Primary Cortices Revealed by BOLD Dynamics. *Cereb Cortex*.
- McDonald JJ, Teder-Salejarvi WA, Ward LM (2001) Multisensory integration and crossmodal attention effects in the human brain. *Science* 292:1791.
- Meredith MA, Stein BE (1983) Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science* 221(4608):389-91.
- Miller J (1982) Divided attention: evidence for coactivation with redundant signals. *Cognit Psychol* 14:247-279.
- Miller J (1986) Timecourse of coactivation in bimodal divided attention. *Percept Psychophys* 40:331-343.
- Molholm S, Ritter W, Murray MM, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ (2002) Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:115-128.
- Murray MM, Molholm S, Michel CM, Heslenfeld DJ, Ritter W, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ (2005) Grabbing your ear: rapid auditory-somatosensory multisensory interactions in low-level sensory cortices are not constrained by stimulus alignment. *Cereb Cortex* 15:963-974.
- Prosen CA, Moody DB, Sommers MS, Stebbins WC (1990) Frequency discrimination in the monkey. *J Acoust Soc Am* 88(5):2152-8.
- Raab DH (1962) Statistical facilitation of simple reaction times. *Trans N Y Acad Sci* 24:574-590.
- Rockland KS, Ojima H (2003) Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol* 50:19-26.
- Schroger E, Widmann A (1998) Speeded responses to audiovisual signal changes result from bimodal integration. *Psychophysiology* 35:755-759.
- Stein BE, Meredith MA (1993) *The merging of the senses*. Cambridge, MA, USA, The MIT Press.
- Stein BE, Meredith MA, Wallace MT (1993) The visually responsive neuron and beyond: multisensory integration in cat and monkey. *Prog Brain Res* 95:79-90.

- Stein BE, London N, Wilkinson LK, Price DD (1996) Enhancement of perceived visual intensity by auditory stimuli: a psychophysical analysis. *J Cog Neurosc* 8:497-506.
- Sumbly W, Pollack I (1954) Visual contribution to speech intelligibility in noise. *J Am Soc Audiol* 26: 212-215.
- Vroomen J, de Gelder (2000) Sound enhances visual perception: cross-modal effects of auditory organization on vision. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26:1583-1590.
- Welch, R.B. and Warren, D.H. (1986). Intersensory interactions. *Handbook of Perception and Human Performance, Volume I: Sensory Processes and Perception*. Thomas, J. P. New York, Wiley. 25-21-25-36.
- Werner-Reiss U, Kelly KA, Trause AS, Underhill AM, Groh JM (2003) Eye position affects activity in primary auditory cortex of primates. *Curr Biol* 13:554-562.
- Zampini M, Torresan D, Spence C, Murray MM (2007) Auditory-somatosensory multisensory interactions in front and rear space. *Neuropsychologia*.

3.5 Partie 5 : Enregistrements électrophysiologiques chez le macaque éveillé effectuant une tâche multisensorielle et motrice (*Macaca fascicularis*)

3.5.1 Introduction et mise en place de la problématique

Chez le macaque, de nombreuses études ont montré l'existence d'aires multimodales, c'est-à-dire qui répondent à des stimuli de différentes sensorialités au niveau du sillon temporal supérieur (aire STP), du sillon intrapariétal (aires LIP, MIP, VIP et AIP), du cortex prémoteur (aires PMd et PMv) et du cortex préfrontal comme nous l'avons décrit dans l'introduction générale au paragraphe 1.2.2.1.

Dans le cortex auditif, les réponses à des sons "complexes" ont été étudiées chez les primates non humains (animal sous anesthésie : Rauschecker *et al.* 1995 ; Wang *et al.* 1995 ; Rauschecker 1998a, 1998b ; Wang et Kadia 2001 ; Nagarajan *et al.* 2002 ; animal éveillé : Manley et Muller-Preuss 1978 ; Glass et Wollberg 1979 ; Schwarz et Tomlinson 1990 ; Pelleg-Toiba et Wollberg 1991 ; Bieser et Muller-Preuss 1996 ; Bieser 1998 ; Fishman *et al.* 2000 ; Liang *et al.* 2002). Pour étudier des propriétés plus fondamentales, des réponses à des sons "simples" ont été examinées, en mettant l'accent sur la tonotopie chez les singes de l'ancien monde (animal sous anesthésie : Merzenich et Brugge 1973 ; Morel *et al.* 1993 ; Kosaki *et al.* 1997 ; Rauschecker *et al.* 1997 ; animal éveillé: Recanzone *et al.* 2000a) et du nouveau monde (animal sous anesthésie : Imig *et al.* 1977 ; Aitkin *et al.* 1986 ; Luethke *et al.* 1989 ; Morel et Kaas 1992 ; Recanzone *et al.* 1999 ; animal éveillé : Cheung *et al.* 2001). Un arrangement tonotopique a été observé aussi bien dans le cortex auditif primaire, que dans d'autres aires corticales auditives chez des chats et des singes (Brugge et Merzenich 1973 ; Merzenich *et al.* 1975 ; Reale et Imig 1980 ; Aitkin *et al.* 1986 ; Cheung *et al.* 2001). Les expériences menées chez des singes macaques en comportements ont montré une variabilité considérable des propriétés des réponses neuronales, tels que le seuil, l'activité maximale, la latence, l'accord de fréquence, et la fonction d'intensité (Rauschecker *et al.* 1995 ; Rauschecker et Tian, 2000 ; Recanzone *et al.* 2000b ; Tian *et al.* 2001 ; Durif *et al.*, 2003).

L'imagerie fonctionnelle (Calvert *et al.*, 1997) et les études en potentiels évoqués (Giard et Peronnet, 1999 ; Foxe *et al.*, 2000 ; Molholm *et al.*, 2002 ; Besle *et al.*, 2004), ont montré la possibilité d'interactions audio-tactiles et audiovisuelles dans le cortex auditif humain. En parallèle aux études chez l'homme, des enregistrements intracrâniens ont directement confirmé l'existence d'une convergence multisensorielle dans le cortex auditif chez les macaques grâce à des enregistrements multi-unitaires et de potentiels de champs (Schroeder et Foxe, 2002 ; Ghazanfar *et al.*, 2005 ; Schroeder *et al.*, 2001, Brosch *et al.*, 2005). Les études anatomiques récentes telles que celles que nous avons menées (Cappe *et al.*, 2005 ; voir aussi Falchier *et al.*, 2002 ; Rockland et Ojima, 2003) et présentés dans la partie 3.1 remettent en question la vision strictement hiérarchique du traitement des informations sensorielles. Les mécanismes physiologiques qui sous-tendent l'intégration multisensorielle au niveau des neurones corticaux sont encore mal connus.

Nous proposons dans cette étude d'étudier les réponses unitaires des neurones du cortex auditif chez des macaques effectuant une tâche de détection de stimuli auditifs, visuels ou visuo-auditifs comme décrite dans la partie 3.4 précédente. A ce stade de l'étude, nous ne pourrions présenter que quelques données préliminaires.

3.5.2 Matériels et Méthodes

Deux macaques ont été entraînés à effectuer une tâche de détection de stimuli auditifs, visuels ou visuo-auditifs tout en fixant une cible (pour plus de détails, voir 3.4.2). Afin d'effectuer des enregistrements électrophysiologiques, une chambre d'enregistrements a été mise en place lorsque les singes ont atteint un niveau de performance stable (environ 95% de réponses correctes) et que suffisamment de données comportementales ont été obtenues.

3.5.2.1 Implantation chronique d'une chambre d'enregistrements électrophysiologiques

Chez chaque animal, une chambre d'enregistrements a été implantée avec un angle de 45° par rapport à la verticale dans le plan frontal, au niveau du sillon latéral

(LaS) afin d'accéder au cortex auditif situé dans la berge postérieure (ventrale) du sillon latéral (hémisphère gauche, voir Figure 3.5.1.) et d'effectuer des enregistrements électrophysiologiques de réponses neuronales unitaires.

Une seconde intervention chirurgicale est nécessaire afin de positionner la chambre d'enregistrement (la première étant la mise en place des 2 pièces de fixation pour la tête). La chambre d'enregistrement consiste en un cylindre en inox (Narishige), de diamètre interne de 18 mm où sera fixé le microdescendeur lors des enregistrements électrophysiologiques. L'anesthésie générale et la préparation de l'animal sont similaires à celles utilisées lors de la première intervention. La partie temporale du crâne est découverte. Un point de référence 0 interaural est défini par le croisement de la suture médiane et d'une ligne reliant les barres d'oreille et est dessiné à l'aide d'un crayon stérile. L'endroit correspondant à la position de la chambre d'enregistrements est repéré grâce à des données stéréotaxiques utilisées dans les études anatomiques et électrophysiologiques précédemment réalisées au niveau du cortex auditif du macaque (Durif *et al.*, 2003 ; centré + 4.5 mm interaural et 25 mm latéral, basé aussi sur les coordonnées dérivées de l'atlas sur le cerveau du macaque rhésus ; Paxinos *et al.* 2000). Une craniotomie du diamètre correspondant au diamètre interne de la chambre est ensuite entreprise au niveau de cette région qui a été au préalable dessinée sur l'os à l'aide d'un crayon stérile. Des vis de Synthes® en titane (Stratec médical) permettent de fixer la chambre dans l'os et d'autres vis sont fixées autour de la chambre et du ciment orthopédique (Palacos Gentamycinum®, Essex Chemie) est appliqué afin de maintenir et d'assurer la solidité de la fixation de la chambre. Un cercle de silicone (Silastic) de même diamètre que la chambre est placé sur la dure-mère après y avoir déposé une fine couche d'antibiotique local (Ophtalmyvet® : neomycine et bacitracine) afin de limiter sa prolifération. La chambre est refermée par un couvercle adapté et visée sur celle-ci. Les muscles et la peau ont été suturés et l'animal s'est réveillé habituellement 15 à 30 minutes après interruption de la perfusion veineuse permettant l'anesthésie générale. Après environ deux semaines de récupération pour les animaux après implantation de la chambre chronique, les sessions d'enregistrement électrophysiologiques de réponses neuronales unitaires ont eu lieu chaque jour en parallèle à la tâche comportementale. La craniotomie est exploitée tant que la dure-mère qui repousse n'empêche pas la

microélectrode de pénétrer. Lorsque la pénétration de microélectrode n'est plus possible, une petite intervention chirurgicale est effectuée chez l'animal anesthésié où des couches de tissu conjonctif ayant proliférées sont ôtées par grattage à l'aide d'un raspatoire. Après chaque séance d'enregistrement, l'intérieur de la chambre est nettoyé avec une solution iodée (Bétadine) et un antibiotique local (néomycine et bacitracine) est appliqué afin de prévenir toute infection. Le morceau de silicone stérilisé est remplacé à la surface de la dure-mère et la chambre est alors refermée par un couvercle. Tous les instruments utilisés lors des soins (pinces, compresses, silastic et couvercle) sont stérilisés quotidiennement au four à chaleur sèche à une température de 140 °C pendant 4h.

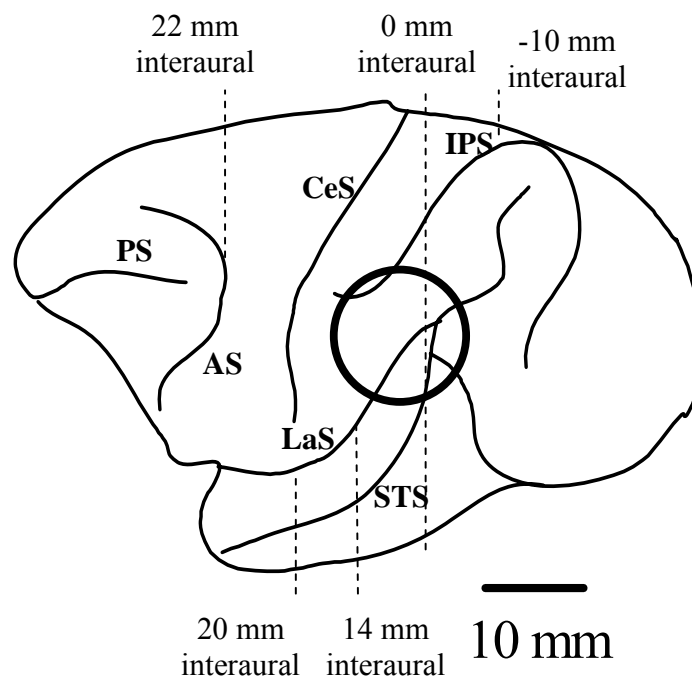


Figure 3.5.1. Localisation de la chambre d'enregistrements électrophysiologiques sur une vue latérale d'un cerveau de macaque (hémisphère gauche). Voir liste d'abréviations.

3.5.2.2 Enregistrements des données

Nous avons procédé à des enregistrements électrophysiologiques au niveau du sillon latéral. L'enregistrement extracellulaire de l'activité neuronale se fait grâce à des microélectrodes de tungstène (Frederick Haer and Co) de 250 μm de diamètre sur leur longueur et s'affinant au niveau de la pointe jusqu'à atteindre 3 μm de diamètre et

d'impédance mesurée à 1000 Hz comprise entre 5 et 7 M Ω . Une microélectrode est fixée à un microdescendeur hydraulique Narishige. L'ensemble est fixé à la chambre d'enregistrement sur la tête du singe. Les coordonnées rostrocaudale et médiolatérale de la pénétration sont déterminées grâce aux verniers du microdescendeur. Une fois les coordonnées choisies, la microélectrode est descendue manuellement à la surface de la dure-mère jusqu'à la faire pénétrer de quelques millimètres (3-4 mm), correspondant à l'épaisseur augmentée des couches méningées. Cette profondeur est considérée comme la référence à partir de laquelle l'électrode est descendue dans le cortex cérébral.

L'activité électrique des neurones est captée par l'électrode sous forme de signal analogique ; le signal est amplifié et filtré puis visualisé sur un oscilloscope couplé à un haut-parleur. Les potentiels d'action (PA) peuvent ainsi être reconnus à l'oreille. Lorsque le singe effectue la tâche comportementale, l'enregistrement de l'activité électrique corticale fait apparaître un signal électrophysiologique dense. La discrimination des neurones se fait grâce au logiciel OpenEx (Tucker-Davis-Technologie (TDT), Floride, Etats-Unis). Ce matériel permet d'isoler dans le signal électrophysiologique dense, la décharge d'un ou plusieurs neurones. Il faut pour cela, dans un premier temps, définir un seuil à partir duquel les potentiels d'action sont isolés. Tous les signaux au-dessus de ce seuil apparaissent dans une autre fenêtre à l'écran et il est alors possible de sélectionner, en fonction de leur forme, les potentiels d'action d'un ou plusieurs neurones. L'activité est donc visualisée en direct et Openex permet de contrôler en temps réel la forme du potentiel d'action discriminé. Ainsi l'unicité du neurone enregistré est facilement contrôlable. Parallèlement, nous avons également enregistré les potentiels de champs locaux en utilisant les mêmes électrodes mais en changeant le filtre et l'amplification du signal par un autre canal. L'analyse de ces données n'ayant pas débuté, nous n'en parlerons pas davantage ici.

Alors que le singe effectue sa tâche comportementale (tâche de détection de stimuli auditifs (A), visuels (V) ou audio-visuels (AV) décrite dans la partie 3.4 précédente), la microélectrode est donc descendue dans le cortex cérébral à l'aide du descendeur hydraulique micrométrique. Lorsque la décharge d'un ou quelquefois de deux neurones simultanément peut être isolée du reste du signal, la descente est stoppée et la profondeur notée. Tout en contrôlant en temps réel la forme des potentiels d'action et

l'histogramme de fréquence moyenne de décharge du neurone, nous tentons d'obtenir 20 essais corrects pour chaque condition effectuée par le singe (stimuli A, V ou AV randomisés). Les stimuli visuels sont un flash diffusé sur l'écran situé en face de l'animal et de 9.2 Lux d'intensité (60% de contraste). Les stimuli auditifs sont du bruit blanc d'intensité 40 ou 60 dB SPL et provenant de deux hauts parleurs situés de chaque côté de l'écran. Toutes les données et les événements comportementaux sont enregistrés sur le disque dur de l'ordinateur pour l'analyse ultérieure. La cartographie des différentes pénétrations corticales avec une microélectrode permettant l'enregistrement de l'activité neuronale est illustrée à la Figure 3.5.2.

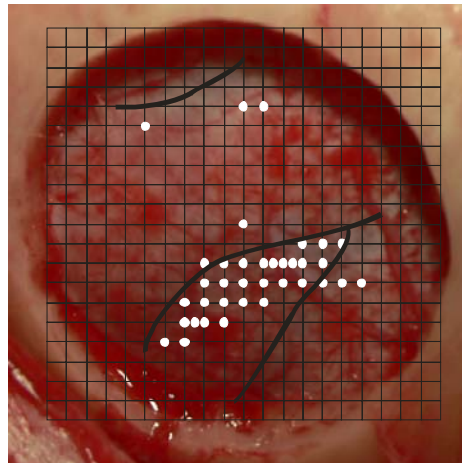


Figure 3.5.2. Photo de la craniotomie prise au niveau temporal dans l'hémisphère gauche lors de la mise en place de la chambre d'enregistrements électrophysiologiques sur laquelle sont placés les lieux d'enregistrements. Chaque point correspond à un point d'entrée des électrodes défini par ses coordonnées rostro-caudale (x) et médio-latérale (y) lues sur le vernier du microdescendeur. Le sillon surligné en haut est le sillon intrapariétal, le sillon du milieu est le sillon latéral et le sillon situé en bas est le sillon supérieur temporel.

3.5.2.3 Analyse des données

La réponse du neurone est quantifiée en fréquence de décharge soit le nombre de potentiels d'action par seconde (PA/s ou Hz). Pour l'analyse quantitative des modifications d'activité neuronale, nous avons distingué 2 périodes : une période de référence et une période d'activité. La période de référence a une durée de 250 ms avant le début de la présentation des stimuli. La période d'activité dure également 250 ms et

débutent dès l'apparition du stimulus visuel, auditif ou audio-visuel. L'animal fixe le regard pendant ces 2 périodes temporelles. Nous comparons la fréquence moyenne de décharge pendant cette période de référence et la fréquence moyenne de décharge pendant la période d'activité à l'aide d'un test paramétrique *t* de Student. Si une différence significative est détectée dans ce test, nous considérons que le neurone est activé pendant la période de présentation de stimuli (test-*t*, $p < 0.05$).

3.5.3 Résultats

Chez les deux animaux, l'activité de 308 cellules situées dans la berge postérieure du sillon latéral (correspondant au cortex auditif) a été enregistrée sur une période d'environ un an.

Nous avons analysé les réponses neuronales liées aux stimuli sensoriels qui étaient soit de nature unimodale (visuelle ou auditive), soit de nature bimodale (visuo-auditive). Nous avons porté tout d'abord notre attention sur la significativité des réponses aux stimuli sensoriels comparées à l'activité spontanée. Pour ce faire, nous avons extrait les données depuis l'environnement TDT et, à l'aide d'un programme Matlab, nous avons testé les réponses des neurones. Les données étant assez complexes à extraire, nous avons pour l'instant analysé sur le plan statistique les réponses de 25 neurones, préalablement sélectionnés pour leurs réponses intéressantes lors d'une première analyse globale visuelle.

Des exemples de l'activité de ces neurones sont présentés dans les Figures 3.5.3 à 3.5.5. Les réponses de ces neurones ont donc été enregistrées durant la tâche comportementale qu'effectuait l'animal dans trois conditions : auditives (A), visuelles (V) et audio-visuelles (AV). Parmi les 25 cellules, une grande majorité des neurones ($n = 21$, 84%) présente une réponse différente de l'activité de référence pour au moins un des stimuli présentés.

Des réponses neuronales de différents types ont pu être enregistrées. 9 neurones sur 25 soient 36% des neurones que l'on a pu analyser présentent des réponses de type ON aux stimuli A et AV qui sont significativement différentes de l'activité de référence (test-*t*, $p < 0.05$). Par contre, ces réponses aux stimuli A et AV ne présentent pas de

différence significative entre elles. Un exemple des réponses neuronales obtenues est illustré dans la Figure 3.5.3 ci-dessous.

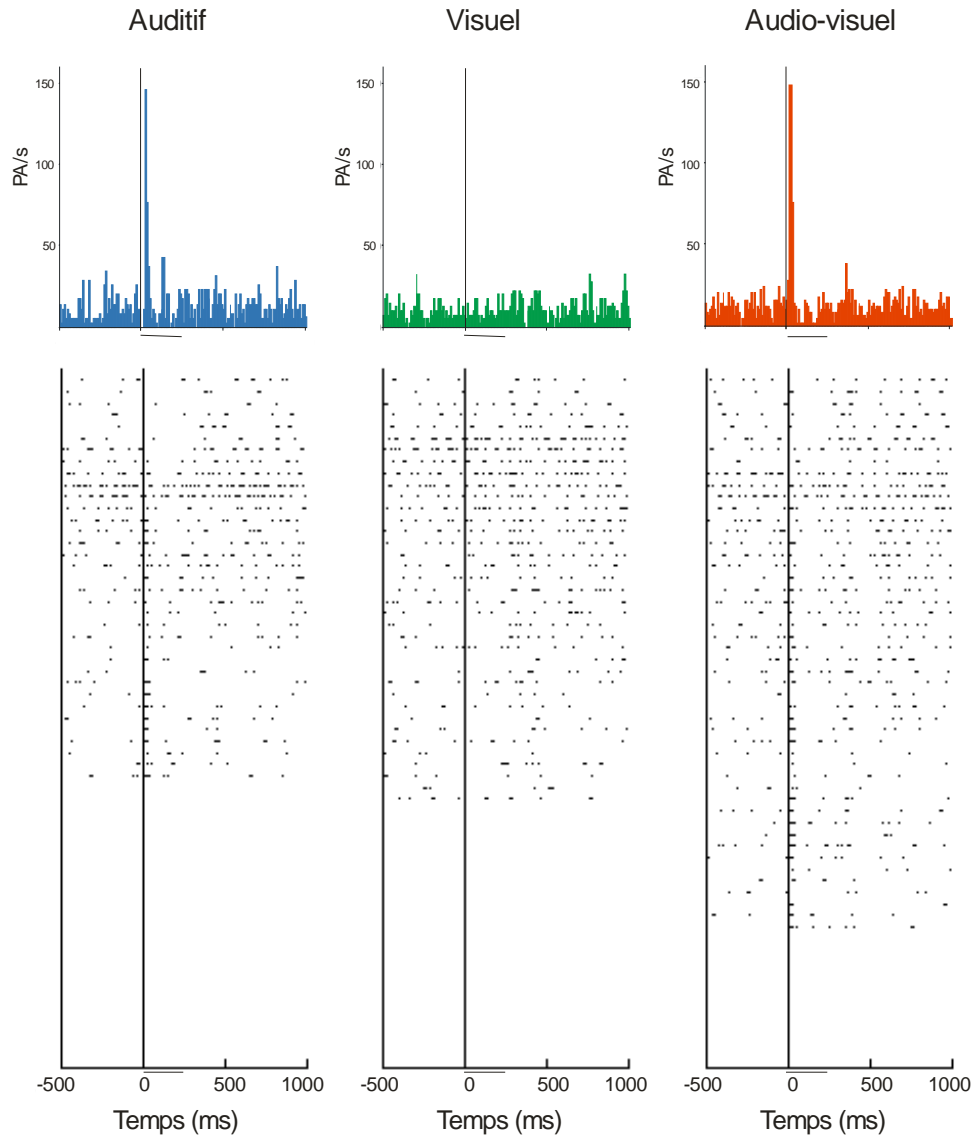


Figure 3.5.3. Exemple du pattern d’activité d’un neurone enregistré dans la berge postérieure du sillon latéral (au niveau du cortex auditif). L’activité neuronale est représentée sous forme de diagrammes de points ou “rasters displays”. Chaque point correspond à un potentiel d’action et chaque ligne de points au déroulement d’un essai. Au-dessus des rasters sont représentés les histogrammes de réponses ou PSTHs (peri-stimulus time histogram) en potentiels d’action par seconde (PA/s) avec des intervalles de 10 ms. Les essais sont alignés, du point de vue temporel, sur le moment de présentation des stimuli A (colonne de gauche), V (colonne du milieu) ou AV (colonne de droite). Chaque stimulus dure 250 ms, ce qui est représenté par la barre située en dessous de l’échelle de temps.

D'autres neurones ont un profil de réponse différent (voir Figure 3.5.4). 4 neurones soit 16% des neurones analysés présentent des réponses aux stimuli AV qui sont significativement différentes de l'activité de base (test-t, $p < 0.05$). Cependant, leurs activités lors de la présentation des stimuli A ou V seuls ne sont pas différentes de leurs activités de base.

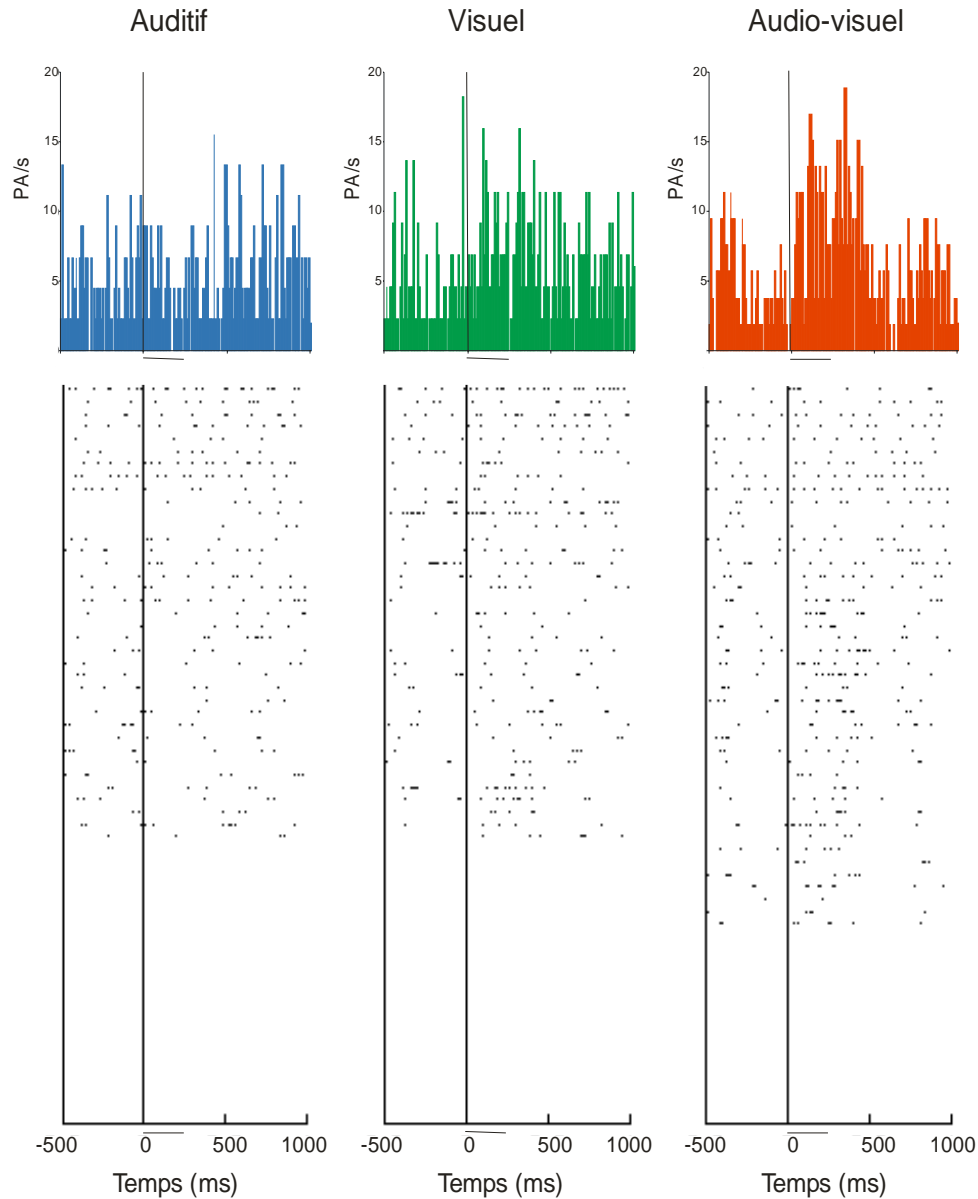


Figure 3.5.4. Exemple de l'activité d'un neurone répondant à des stimuli AV présentée sous forme de PSTHs et de rasters. Les mêmes conventions que pour la Figure 3.5.3 sont utilisées.

Nous avons aussi mis en évidence 3 neurones (12%) qui répondent de façon significative à la fois aux stimuli visuels, auditifs et audio-visuels (test-t, $p < 0.05$). L'activité d'un de ces neurones est illustrée à la Figure 3.5.5. Le pattern de ces activités est différent selon les stimuli. Les réponses aux stimuli auditifs et audio-visuels sont de type ON alors que les réponses aux stimuli visuels sont soutenues durant la présentation des stimuli.

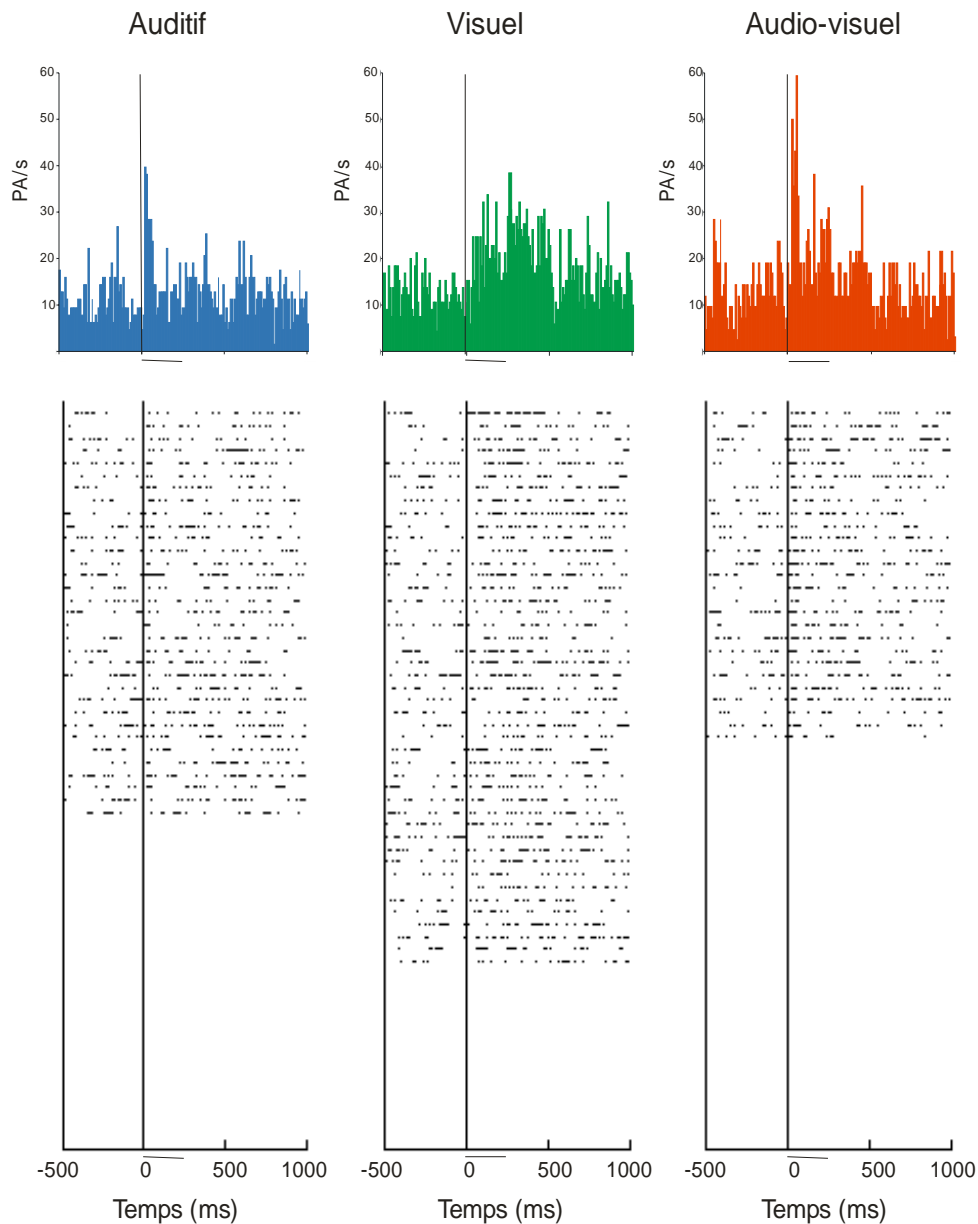


Figure 3.5.5. Exemple de réponses d'un neurone à des stimuli A, V ou AV présentées sous forme de PSTHs et de rasters. Les mêmes conventions que pour la Figure 3.5.3 sont utilisées.

Par ailleurs, nous avons enregistré 3 neurones (12%) qui répondent exclusivement aux stimuli auditifs et qui présentent donc une modulation de leurs réponses lors de la présentation d'un stimulus visuel supplémentaire (c'est à dire pas de réponse différente de l'activité de base en condition AV). 2 neurones (8%) répondent aux stimuli visuels et audio-visuels et 1 neurone (4%) répond uniquement aux stimuli visuels.

3.5.4 Discussion

Pour l'instant, nous avons analysé statistiquement trop peu de neurones pour pouvoir réellement discuter de nos données. D'autres analyses pourront confirmer ou non ces premières analyses pour d'autres neurones quand à la significativité de leurs réponses. De plus, à l'aide de Matlab, nous calculerons la latence des réponses neuronales, en particulier pour répondre à la question : les neurones corticaux répondent-ils plus vite à une stimulation bimodale ou à une stimulation unimodale ?

Outre les neurones qui répondent aux stimuli auditifs et audio-visuels, il est cependant déjà intéressant de noter que nous avons enregistré près de la berge postérieure du sillon latéral des neurones qui répondent exclusivement à la combinaison des stimuli audio-visuels et non aux stimuli auditifs et visuels présentés seuls et d'autres neurones qui répondent aux 3 conditions (A, V et VA). D'autres neurones présentent aussi une modulation de leurs réponses selon les conditions unimodales ou bimodales. Ces résultats dans le cortex auditif sont intéressants car ils rejoignent ceux qui ont été trouvés dans l'aire multisensorielle VIP par Duhamel et ses collaborateurs (1998) où ils montrent une absence de réponse dans la modalité non spécifique mais une influence en conditions bimodales. Mais il est important de rester prudent quand à l'analyse de nos données tant que l'histologie n'a pas été effectuée pour nous assurer des lieux de pénétration des microélectrodes. Avant cela, un autre objectif de cette étude est d'enregistrer les réponses des neurones du thalamus, en particulier du noyau pulvinar qui contient des neurones qui projettent vers le cortex visuel et auditif (Cappe *et al.*, 2005, abstract ; voir aussi 3.3 de cette thèse).

Pour la compréhension des phénomènes d'intégration multisensorielle, il est primordial de savoir si les modulations de réponses qui ont été observées au niveau du

colliculus supérieur pour des stimuli bimodaux (Stein et Meredith, 1993) sont similaires dans le cortex. Néanmoins, peu d'études ont été menées en électrophysiologie pour tester les réponses neuronales au niveau cortical en stimulations unimodales versus bimodales. Barraclough et ses collaborateurs (2005) ont étudié les neurones du sillon temporal supérieur (STS). Le traitement des stimuli visuels complexes comme des mouvements faciaux, des mouvements des mains et des mouvements du corps se fait au niveau du STS chez l'homme et les primates non humains. Le STS est aussi connu pour jouer un rôle dans l'intégration des afférences multimodales. Ces auteurs ont testé si les neurones du STS codant pour la vue d'une action codaient aussi pour le son de ces actions. Pour 23% des neurones répondant à la vue d'une action, le son de cette action modulait significativement la réponse visuelle. Le son de l'action augmentait ou diminuait la réponse visuelle évoquée pour un nombre équivalent de neurones. Parmi les neurones qui présentaient une réponse visuelle augmentée par l'addition du son, l'intégration audiovisuelle était dépendante de la correspondance entre la vue et le son de l'action. Le cortex pariétal chez le rat a été exploré sous cet aspect et une région multisensorielle a été mise en évidence (Brett-Green *et al.*, 2003) entre le cortex somatosensoriel et le cortex auditif. Par ailleurs, Werner-Reiss et ses collaborateurs (2003) ont montré que la position des yeux affectait l'activité dans le cortex auditif primaire. De plus, Wang et ses collaborateurs (2005) ont observé des modulations auditives des réponses neuronales dans V1 mais jamais de réponses auditives seules chez un macaque entraîné à fixer une cible visuelle et à effectuer des saccades vers des stimuli visuels ou visuo-auditifs.

Au niveau du cortex auditif, des études ont montré que des traitements visuels et somatosensoriels avaient lieu au niveau du cortex auditif comme nous l'avons décrit dans l'introduction générale (1.2.2.2.1 ; voir aussi Ghazanfar et Schroeder, 2006 ; Bulkin et Groh, 2006 pour revues). Cette convergence multisensorielle a lieu aussi bien chez l'homme que chez l'animal au niveau du cortex auditif et n'avait jamais été étudiée jusqu'à présent sous un angle examinant les réponses neuronales unitaires à des stimuli bimodaux et à des stimuli unimodaux. De telles interactions pourraient être soutenues par les projections du cortex somesthésique vers le cortex auditif que nous avons mises en évidence (Cappe *et al.*, 2005, voir aussi 3.1) et par les projections du cortex visuel vers le

cortex auditif (Falchier *et al.*, 2002 ; Rockland et Ojima, 2003). Elles pourraient aussi être médiées par le thalamus (Cappe *et al.*, 2005, abstract ; voir aussi 3.2 et 3.3 de cette thèse).

Conclusions

Les interactions entre les systèmes visuels et auditifs commencent juste à être comprises et beaucoup de travail reste encore à effectuer dans les domaines perceptuels et neuronaux. Au niveau perceptuel, des études supplémentaires établissant les paramètres des phénomènes de cross modalité et de plasticité sont nécessaires, de même que de nouveaux paradigmes pour étudier la nature du transfert de l'information entre ces systèmes. Comment le système visuel aide-t-il le système auditif à décoder des scènes auditives dans un environnement très bruyé par exemple ? Au niveau neuronal, d'autres recherches sur l'ampleur et l'organisation hiérarchique des interactions visuo-auditives sont nécessaires. De telles études formeront la base pour une nouvelle approche de la façon dont les systèmes visuel et auditif fonctionnent ensemble.

4 Synthèse et perspectives

4.1 Convergence multisensorielle précoce et “hiérarchie sensorielle”

Dans les études chez le singe, l'évidence de convergence multisensorielle a été obtenue pour de nombreuses régions des lobes pariétal (Duhamel *et al.*, 1998 ; Hyvarinen et Shelepin, 1979 ; Mazzoni *et al.*, 1996 ; Schroeder et Foxe, 2002 ; Seltzer et Pandya, 1980), temporal (Benevento *et al.*, 1977 ; Bruce *et al.*, 1981 ; Hikosaka *et al.*, 1988 ; Leinonen, 1980 ; Leinonen *et al.*, 1980 ; Schroeder et Foxe, 2002 ; Schroeder *et al.*, 2001) et frontal (Benevento *et al.*, 1977 ; Graziano *et al.*, 1997b ; Graziano *et al.*, 1994 ; Rizzolatti *et al.*, 1981a, 1981b). En se basant sur ces données il est souvent avancé que l'intégration multisensorielle est un processus tardif qui a lieu uniquement dans des aires corticales associatives spécialisées de rang élevé.

Mais récemment, des données à la fois chez le singe et chez l'homme ont fourni l'évidence de convergence multisensorielle très tôt, dès les étapes considérées comme unisensorielles du traitement de l'information (voir introduction générale, pour revues voir aussi Schroeder et Foxe, 2004 ; Kaas et Collins, 2004 ; Meredith, 2004 ; Ghazanfar et Schroeder, 2006).

L'étude que nous avons menée sur les connexions hétéromodales chez un primate du nouveau monde, le ouistiti, a permis de mettre en évidence des connexions cortico-corticales supportant l'idée d'une intégration multisensorielle dès les premiers stades du traitement de l'information. En effet, nous avons montré l'existence de projections directes d'aires visuelles telles que FST dorsale, FST ventrale, IT ventrale et MT caudal (MTc) vers le cortex somesthésique primaire, en particulier les aires 1/3b. De plus, nous avons pu mettre en évidence des projections directes des aires somesthésiques secondaires (S2) vers le cortex auditif primaire. Nous avons aussi observé des projections directes de l'aire STP vers le cortex auditif primaire.

Nos résultats confirment et complètent donc des résultats récents sur l'existence de liens directs entre des aires de modalités différentes autres qu'issues d'aires

polymodales. Ces résultats ont une importance fonctionnelle comme l'attestent des résultats récents d'activation des aires primaires par une autre modalité chez l'homme (pour revues, voir Schroeder et Foxe, 2004 ; Ghazanfar et Schroeder, 2006). La nature de ces connexions dépend de la spécificité fonctionnelle des aires et suggère l'existence d'un modèle d'interactions entre aires de modalités différentes, pas nécessairement de type feedback mais également de type feedforward.

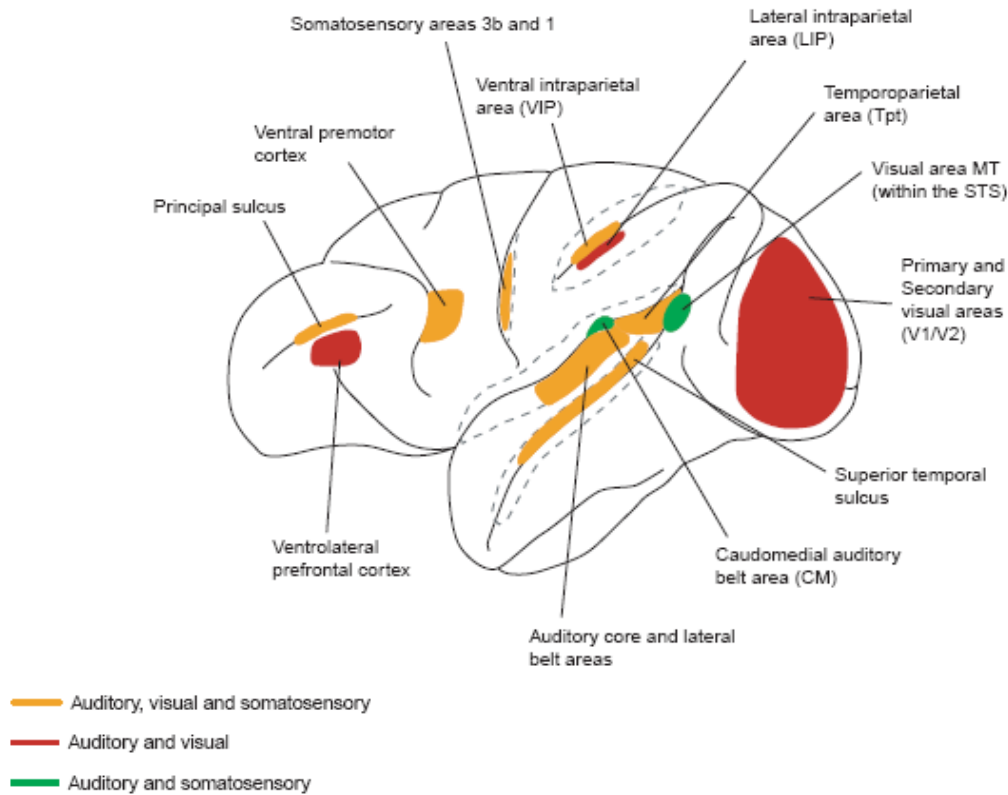


Figure 4.1. Schéma récent de l'anatomie corticale des régions multisensorielles. Les aires colorées représentent des régions où il y a eu des données anatomiques et/ou électrophysiologiques démontrant des interactions multisensorielles. Dans V1 et V2, des interactions multisensorielles semblent être limitées à la représentation du champ visuel périphérique. Les contours gris en pointillés représentent les sutures ouvertes (d'après Ghazanfar et Schroeder, 2006).

Ainsi les connexions entre aires corticales primaires de sensorialités différentes existent et pourraient soutenir l'idée d'une convergence multisensorielle précoce (voir

Figure 4.1 qui représente l'état actuel de nos connaissances sur les régions multisensorielles du cortex).

Dans les modèles classiques d'organisation du cerveau, il apparaît une progression hiérarchique du traitement des aspects les plus simples vers les plus complexes des stimuli unimodaux à l'intérieur de chaque sensorialité (Felleman et Van Essen, 1991 ; Rauschecker *et al.*, 1997). Comment la convergence multisensorielle précoce peut elle s'expliquer avec le modèle hiérarchique de l'organisation du cerveau ? La notion que la convergence et l'intégration multisensorielle sont reportées relativement tard dans le traitement de l'information est directement remise en question par l'existence de convergence entre systèmes sensoriels différents, à des stades précoces supposés "unisensoriels" et à des latences très courtes après la présentation du stimulus. Le fait que la convergence multisensorielle puisse se produire aussi bien à travers des circuits feedforward qu'à travers des circuits feedback met en évidence la fonction potentielle de haut niveau des aires corticales sensorielles de bas niveau. A un niveau très basique, notre compréhension du traitement sensoriel à bas niveau a besoin d'incorporer le fait que l'intégration multisensorielle est possible dès ou très proche du début de la réponse, dans les premiers stades du traitement cortical. A une échelle plus large, il apparaît que pour le traitement multisensoriel, comme pour le traitement sensoriel contextuel (Lamme, 1995 ; Zipser *et al.*, 1996) et les modulations attentionnelles du traitement de l'information (Bullier, 2001 ; Mehta *et al.*, 2000a, 2000b ; Schroeder *et al.*, 2001), le recrutement des aires sensorielles de bas niveau pour le traitement perceptuel-cognitif est partiellement attribué à des processus dépendants du feedback qui ont lieu relativement tard après le stimulus. Par ailleurs, même à l'intérieur d'un système sensoriel tel que le système visuel, Hilgetag et ses collaborateurs (1996) ont montré que l'organisation hiérarchique du système était indéterminée due au grand nombre de connexions possibles entre les différentes aires impliquées. Ainsi l'évolution du concept de traitement sensoriel hiérarchique doit inclure aussi bien les dimensions temporelles qu'anatomiques. Quel que soit leur mode d'action, les interactions multisensorielles pourraient jouer un rôle très important largement ignoré ou sous-estimé, dès les premières étapes de l'analyse sensorielle proprement dite.

4.2 Le thalamus comme voie alternative possible pour l'intégration multisensorielle et motrice

Nous avons aussi exploré une autre voie possible quand au support anatomique de l'intégration multisensorielle précoce. En effet, le thalamus pourrait représenter une voie alternative aux connexions cortico-corticales dans cette thématique. L'étude que nous avons menée chez des primates de l'ancien monde, des macaques fascicularis et mulatta, a permis de mettre en évidence un réseau de connexions cortico-thalamo-corticales qui pourraient soutenir l'intégration multisensorielle.

Nous nous sommes d'abord focalisés sur les connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales du cortex pariétal, en particulier l'aire 5. Nous avons montré, sur des bases anatomiques, que l'aire 5 comprend deux aires corticales PE et PEa. Concernant les connexions cortico-thalamiques, nous avons retrouvé un pattern montrant la dualité de ces terminaisons (petites et grandes) qui n'avaient jamais été montré auparavant pour ces aires.

De plus, les aires PE et PEa sont comparables en termes de projections TC et CT, principalement au niveau de la partie caudale du thalamus, avec les noyaux LP, PuM et VPL. Enfin, les projections CT et TC observées pour les aires PE et PEa représentent un substrat anatomique possible pour les traitements transthalamiques de l'intégration multisensorielle et sensorimotrice impliquant l'aire 5 chez les primates.

Nous avons, de plus, étudié les connexions entre le thalamus et les cortex auditif et prémoteur chez les mêmes animaux. L'existence de territoires thalamiques pouvant intégrer différentes modalités sensorielles avec des attributs moteurs a pu ainsi être mise en évidence. En effet, nos résultats montrent dans plusieurs noyaux thalamiques tels que PuM, LP, VPL, MD et CL, une large convergence des connexions avec différentes aires corticales sensorielles et motrices. Ceci est en accord avec l'hypothèse d'un rôle du thalamus pour l'intégration polysensorielle, en parallèle aux boucles corticocorticales. Ces projections permettent de suggérer que le thalamus pourrait représenter une voie alternative au réseau cortico-cortical permettant le transfert d'informations directement entre aires corticales de différentes aires sensorielles et motrices.

4.3 Intégrer pour atteindre un but efficacement

Les connexions que nous avons mises en évidence pourraient être le support neuronal de comportements de facilitation multisensorielle tels que nous avons pu l'observer chez les macaques dans une tâche de détection. Nous avons montré que cet effet près du seuil et au-dessus (mais pas à des intensités supérieures de 20 dB SPL par rapport au seuil), était supérieur à celui prédit par le "race model" et montrait donc une interaction entre vision et audition et non un traitement indépendant de ces informations sensorielles. Des processus intégratifs robustes permettent d'observer ces phénomènes.

Cependant, nos résultats révèlent également que ces mécanismes dépendent du contenu informationnel des objets bimodaux. De plus, les études en potentiels évoqués menés par l'équipe de Giard (notamment Fort *et al.*, 2002a ; 2002b) montrent que ces mécanismes dépendent aussi de la nature de cette tâche perceptuelle. En effet, bien que des interactions très précoces (dès 40-50 ms) dans les aires visuelles postérieures aient été rapportées à la fois dans l'*identification* et la *détection* de cibles, une diminution de l'amplitude de l'onde visuelle (N1, autour de 185 ms) n'a été observée que lorsque les sujets devaient *identifier* les objets. Ainsi, l'organisation des réseaux d'interaction dépend également de la tâche à effectuer, donc de la nature des processus perceptuels engagés pour réaliser cette tâche. De plus, des études concernant la communication audiovisuelle chez les singes ont montré que presque toutes les réponses intégratrices multisensorielles dans le cortex auditif étaient spécifiques de l'intégration visage-voix : si le visage était remplacé par un disque dynamique de contraste élevé imitant les mouvements de la bouche (Bernstein *et al.*, 2004 ; Schwartz *et al.*, 2004), l'intégration n'était pas aussi fréquemment observée. D'autres études électrophysiologiques chez le macaque ont aussi montré une influence de la tâche sur les réponses sensorielles (Brosch *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2005 abstract).

Autrement dit, le cerveau utilise les différentes informations offertes par les sens à des degrés divers et de façon dynamique en fonction du but à atteindre. Ceci donne lieu à la mise en place de stratégies intégratives fines et dont l'objet est de faciliter efficacement

les processus de traitement en opérant particulièrement au niveau des étapes d'analyses les plus cruciales pour réaliser la tâche et ceci au moindre coût énergétique. Ces processus intégratifs multiples complètent donc les traitements unisensoriels en améliorant la réactivité neuronale de façon extrêmement flexible. Nos travaux montrent que ces opérations intermodales doivent interférer sur nos perceptions et comportements quotidiens à des degrés sans aucun doute beaucoup plus importants que ce qui a généralement été considéré jusqu'ici.

4.4 Perspectives et unicité de la perception

Comme nous l'avons vu, les études neurophysiologiques sur l'intégration multisensorielle chez l'homme et l'animal sont relativement récentes et montrent déjà l'incroyable complexité de ces mécanismes. Par conséquent, un long chemin reste à effectuer avant de prétendre à une compréhension globale de ces processus et plusieurs voies de recherches pourraient apporter des éléments de compréhension.

La grande majorité des études neurophysiologiques portant sur les mécanismes sous-tendant l'intégration multisensorielle chez l'homme tentent de déterminer quelles sont les structures cérébrales impliquées dans ces processus intégratifs. Les données mettent en évidence l'existence de réseaux distribués impliquant à la fois les cortex modalité-spécifiques et des régions frontales, temporales et pariétales. Une autre grande question à élucider serait donc de savoir comment ces différentes régions cérébrales, plus ou moins distantes les unes des autres, communiquent entre elles pour parvenir à un percept unifié et cohérent des objets ou événements multimodaux.

Il a été proposé que la communication entre différentes assemblées neuronales soit sous-tendue par la synchronisation oscillatoire de leurs décharges neuronales. L'étude des composantes spectrales de l'activité électrophysiologique a permis d'observer les activités oscillatoires et leur synchronisation à un niveau local (réseau s'étendant sur environ 1 cm à travers des connexions monosynaptiques), mais également entre des aires plus éloignées (avec des connexions polysynaptiques) et dans différentes bandes de fréquences (pour revue Varela *et al.*, 2001). Le "*binding problem*" (: le problème de

l'unicité de la perception) pourrait donc trouver une solution par des mécanismes exploitant le code temporel des activités neuronales (pour revue Engel *et al.*, 2001 ; Engel et Singer, 2001). Des neurones qui répondent aux mêmes objets ou événements pourraient décharger en synchronie temporelle avec une précision de l'ordre de la milliseconde. En revanche, il n'existerait pas de telle synchronie lorsqu'ils répondent à des objets ou événements différents. La synchronisation neuronale serait cruciale pour la représentation des objets, la sélection de la réponse, l'attention, la mémoire, l'intégration sensori-motrice et dans le traitement de type *top-down*. Par exemple, il a été proposé que la modulation *top-down* des traitements sensoriels pourrait être sous-tendue par des mécanismes neuronaux de synchronisations oscillatoires dépendant de l'expérience, l'influence du contexte et le but à atteindre (pour revue Tallon-Baudry et Bertrand, 1999 ; Engel *et al.*, 2001). Les synchronisations longue-distance pourraient également jouer un rôle fondamental dans l'intégration et le maintien de différentes informations sensorielles appartenant à un même objet (Miltner *et al.*, 1999 ; Tallon-Baudry et Bertrand, 1999 ; von Stein *et al.*, 1999 ; Engel et Singer, 2001) ; toutefois il n'y a que très peu d'études qui aient examiné ces phénomènes.

Le système corticothalamique joue un rôle important dans la synchronisation des activités des neurones thalamiques et corticaux (Jones, 1998 ; 2002 pour revues). Les interactions entre les projections corticothalamiques et les projections thalamocorticales forment un substrat pour la synchronisation des populations répandues des cellules corticales et thalamiques pendant les oscillations à haute fréquence qui sont à la base des événements conscients discrets. Ces mécanismes et ces voies sont nécessaires pour la diffusion du rythme à travers les noyaux thalamiques et les aires corticales, afin d'engager le thalamus entier et le cortex cérébral pendant les changements d'état comportemental.

Chez le singe, il serait particulièrement intéressant d'enregistrer simultanément les activités neuronales unitaires ou multi-unitaires de plusieurs régions corticales et/ou thalamiques pouvant être impliquées dans l'intégration multisensorielle pour observer comment elles évoluent lors d'une tâche multisensorielle. Dans une thématique perception-action, on pourrait imaginer d'enregistrer à la fois l'activité d'une région

corticale sensorielle et celle d'une région corticale motrice lors d'une tâche sensori-motrice multisensorielle.

Chez l'homme, il serait intéressant d'examiner les cohérences spectrales liées spécifiquement à l'intégration de différentes composantes sensorielles appartenant à un même objet en tenant compte de l'influence de paramètres tels que la congruence ou non sur ces activités.

Références bibliographiques

- Acuna C, Gonzalez F, Dominguez R (1983) Sensorimotor unit activity related to intention in the pulvinar of behaving Cebus Apella monkeys. *Exp Brain Res* 52:411-422.
- Acuna C, Cudeiro J, Gonzalez F, Alonso JM, Perez R (1990) Lateral-posterior and pulvinar reaching cells--comparison with parietal area 5a: a study in behaving *Macaca nemestrina* monkeys. *Exp Brain Res* 82:158-166.
- Aitkin LM, Dickhaus H, Schult W, Zimmermann M (1978) External nucleus of inferior colliculus: auditory and spinal somatosensory afferents and their interactions. *J Neurophysiol* 41:837-847.
- Aitkin LM, Merzenich MM, Irvine DRF, Clarey JC, Nelson JE (1986) Frequency representation in the auditory cortex of the common marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*). *J Comp Neurol* 252:175-185.
- Amato G, Lagrutta V, Enia F (1969) The control exerted by the auditory cortex on the activity of the medial geniculate body and inferior colliculus. *Arch Sci Biol* 53:291-313.
- Andersen RA, Essick GK, Siegel RM (1985) Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* 230:456-458.
- Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J (1997) Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20:303-330.
- Avendano C, Stepniewska I, Rausell E, Reinoso-Suarez F (1990) Segregation and heterogeneity of thalamic cell populations projecting to superficial layers of posterior parietal cortex: a retrograde tracer study in cat and monkey. *Neuroscience* 39:547-559.
- Avillac M, Deneve S, Olivier E, Pouget A, Duhamel JR (2005) Reference frames for representing visual and tactile locations in parietal cortex. *Nat Neurosci* 8:941-949.
- Baker FH, Malpeli JG (1977) Effects of cryogenic blockade of visual cortex on the responses of lateral geniculate neurons in the monkey. *Exp Brain Res* 29(3-4):433-44.
- Baizer JS, Desimone R, Ungerleider LG (1993) Comparison of subcortical connections of inferior temporal and posterior parietal cortex in monkeys. *Vis Neurosci* 10:59-72.

- Bajo VM, Rouiller EM, Welker E, Clarke S, Villa AEP, de Ribaupierre Y, de Ribaupierre F (1995) Morphology and spatial distribution of corticothalamic terminals originating from the cat auditory cortex. *Hear Res* 83: 161-174.
- Baleydier C, Morel A (1992) Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci* 8:391-405.
- Barbas H (1993) Organization of cortical afferent input to orbitofrontal areas in the rhesus monkey. *Neuroscience* 56(4):841-64.
- Barbas H, Pandya DN (1987) Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 256:211-228.
- Barbas H, Rempel-Clower N (1997) Cortical structure predicts the pattern of corticocortical connections. *Cereb Cortex*, 7, 635–646.
- Barbas H, Ghashghaei H, Dombrowski SM, Rempel-Clower NL (1999) Medial prefrontal cortices are unified by common connections with superior temporal cortices and distinguished by input from memory-related areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 410:343-367.
- Barone P, Batardiere A, Knoblauch K, Kennedy H (2000) Laminar distribution of neurons in extrastriate areas projecting to visual areas V1 and V4 correlates with the hierarchical rank and indicates the operation of a distance rule. *J Neurosci* 20:3263-3281.
- Barraclough NE, Xiao D, Baker CI, Oram MW, Perrett DI (2005) Integration of visual and auditory information by superior temporal sulcus neurons responsive to the sight of actions. *J Cogn Neurosci* 17:377-391.
- Beauchamp MS (2005) See me, hear me, touch me: multisensory integration in lateral occipital-temporal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 15, 145–153.
- Beck PD, Kaas JH (1999) Cortical connections of the dorsomedial visual area in old world macaque monkeys. *J Comp Neurol* 406:487-502.
- Bell AH, Corneil BD, Munoz DP, Meredith MA (2003) Engagement of visual fixation suppresses sensory responsiveness and multisensory integration in the primate superior colliculus. *Eur J Neurosci* 18:2867-2873.
- Bender DB (1983) Visual activation of neurons in the primate pulvinar depends on cortex but not colliculus. *Brain Res* 279(1-2):258-61.
- Benedek G, Pereny J, Kovacs G, Fischer-Szatmari L, Katoh YY (1997) Visual, somatosensory, auditory and nociceptive modality properties in the feline suprageniculate nucleus. *Neuroscience* 78:179-189.

- Benevento LA, Fallon J, Davis BJ, Rezak M (1977) Auditory--visual interaction in single cells in the cortex of the superior temporal sulcus and the orbital frontal cortex of the macaque monkey. *Exp Neurol* 57:849-872.
- Benevento LA, Port JD (1995) Single neurons with both form/color differential responses and saccade-related responses in the nonretinotopic pulvinar of the behaving macaque monkey. *Vis Neurosci* 12:523-544.
- Ben Hamed S, Duhamel JR, Bremmer F, Graf W (2002) Visual receptive field modulation in the lateral intraparietal area during attentive fixation and free gaze. *Cereb Cortex* 12(3):234-45.
- Bermant RI, Welch RB (1976) Effect of degree of separation of visual-auditory stimulus and eye position upon spatial interaction of vision and audition. *Percept Mot Skills* 42:487-493.
- Bernstein LE, Takayanagi S, Auer ET Jr (2004) Auditory speech detection in noise enhanced by lipreading. *Speech Commun* 44, 5–18.
- Bertelson P, Radeau M (1981) Cross-modal bias and perceptual fusion with auditory-visual spatial discordance. *Percept Psychophys* 29:578-584.
- Besle J, Fort A, Delpuech C, Giard MH (2004) Bimodal speech: early suppressive visual effects in human auditory cortex. *Eur J Neurosci* 20:2225-2234.
- Bieser A, Muller-Preuss P (1996) Auditory responsive cortex in the squirrel monkey: neural responses to amplitude-modulated sounds. *Exp Brain Res* 108:273–284.
- Bieser A (1998) Processing of twitter-call fundamental frequencies in insula and auditory cortex of squirrel monkeys. *Exp Brain Res* 122:139–148.
- Blake R, Sobel KV, James TW (2004) Neural synergy between kinetic vision and touch. *Psychol Sci* 15:397-402.
- Blanke O, Arzy S (2005) The out-of-body experience: disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *Neuroscientist* 11:16-24.
- Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR (1990) Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *J Comp Neurol* 299:421-445.
- Blum PS, Gilman S (1979) Vestibular, somatosensory, and auditory input to the thalamus of the cat. *Exp Neurol* 65:343-354.
- Boussaoud D (1995) Primate premotor cortex: Modulation of preparatory neuronal activity by gaze angle. *J Neurophysiol* 73:886-890.

- Boussaoud D, Ungerleider LG, Desimone R (1990) Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *J Comp Neurol* 296:462-495.
- Boussaoud D, Barth TM, Wise SP (1993) Effects of gaze on apparent visual responses of frontal cortex neurons. *Exp Brain Res* 93:423-434.
- Boussaoud D, Wise SP (1993b) Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp Brain Res* 95:15-27.
- Boussaoud D, Wise SP (1993a) Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Exp Brain Res* 95:28-40.
- Boussaoud D, di PG, Wise SP (1995) Frontal lobe mechanisms subserving vision-for-action versus vision-for-perception. *Behav Brain Res* 72:1-15.
- Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR (2001) Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29:287-296.
- Bremmer F, Klam F, Duhamel JR, Ben HS, Graf W (2002) Visual-vestibular interactive responses in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *Eur J Neurosci* 16:1569-1586.
- Brett-Green B, Fifkova E, Larue DT, Winer JA, Barth DS (2003) A multisensory zone in rat parietotemporal cortex: intra- and extracellular physiology and thalamocortical connections. *J Comp Neurol* 460:223-237.
- Brosch M, Selezneva E, Scheich H (2005) Nonauditory events of a behavioral procedure activate auditory cortex of highly trained monkeys. *J Neurosci* 25:6797-6806.
- Bruce C, Desimone R, Gross CG (1981) Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol* 46:369-384.
- Bruce CJ, Desimone R, Gross CG (1986) Both striate cortex and superior colliculus contribute to visual properties of neurons in superior temporal polysensory area of macaque monkey. *J Neurophysiol* 55:1057-1075.
- Brugge JF, Merzenich MM (1973) Responses of neurons in auditory cortex of the macaque monkey to monaural and binaural stimulation. *J Neurophysiol* 36:1138-1159.
- Bulkin DA, Groh JM (2006) Seeing sounds: visual and auditory interactions in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 16(4):415-9. Review.
- Bullier J (2001) Feedback connections and conscious vision. *Trends Cogn Sci* 5:369-370.

- Bullier J, Hupe JM, James AC, Girard P (2001) The role of feedback connections in shaping the responses of visual cortical neurons. *Prog Brain Res* 134:193-204.
- Bullier J (2003) Communications between cortical areas of the visual system. In Werner, J & Chalupa L (Eds), *The Visual Neurosciences*. MIT Press, Cambridge, MA, pp. 522-540.
- Burton H, Jones EG (1976) The posterior thalamic region and its cortical projection in New World and Old World monkeys. *J Comp Neurol* 168:249-301.
- Bushara KO, Grafman J, Hallett M (2001) Neural correlates of auditory-visual stimulus onset asynchrony detection. *J Neurosci* 21:300-304.
- Calvert GA, Bullmore ET, Brammer MJ, Campbell R, Williams SC, McGuire PK, Woodruff PW, Iversen SD, David AS (1997) Activation of auditory cortex during silent lipreading. *Science* 276:593-596.
- Calvert GA, Campbell R, Brammer MJ (2000) Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex. *Curr Biol* 10:649-657.
- Calvert GA (2001) Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 11:1110-1123.
- Calvert GA, Thesen T (2004) Multisensory integration: methodological approaches and emerging principles in the human brain. *J Physiol Paris* 98:191-205.
- Cappe C, Barone P (2005) Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur J Neurosci* 22:2886-2902.
- Cappe C, Barone P, Rouiller EM (2005) Anatomical support for a role of the thalamo-cortical pathway in the multisensory integration in monkeys. 35th meeting of the Society for Neuroscience (SFN), Washington (USA), abstr 617.9-T.
- Cappe C, Morel A, Rouiller EM (2007) Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience*, in press.
- Carmichael ST, Price JL (1995) Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:642-664.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 287:422-445.
- Champoux F, Tremblay C, Mercier C, Lassonde M, Lepore F, Gagne JP, Theoret H (2006) A role for the inferior colliculus in multisensory speech integration. *Neuroreport* 17:1607-1610.

- Cheung SW, Bedenbaugh PH, Nagarajan SS, Schreiner CE (2001) Functional organization of squirrel monkey primary auditory cortex: responses to pure tone. *J Neurophysiol* 85:1732–1749.
- Chudler EH, Sugiyama K, Dong WK (1995) Multisensory convergence and integration in the neostriatum and globus pallidus of the rat. *Brain Res* 674:33-45.
- Clarey JC, Irvine DR (1990) The anterior ectosylvian sulcal auditory field in the cat: I. An electrophysiological study of its relationship to surrounding auditory cortical fields. *J Comp Neurol* 301:289-303.
- Clemo HR, Stein BE (1983) Organization of a fourth somatosensory area of cortex in cat. *J Neurophysiol* 50:910-925.
- Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22:319-349.
- Cooke DF, Taylor CS, Moore T, Graziano MS (2003) Complex movements evoked by microstimulation of the ventral intraparietal area. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6163-6168.
- Cooke DF, Graziano MS (2003) Defensive movements evoked by air puff in monkeys. *J Neurophysiol*, 90, 3317–3329.
- Cooke DF, Graziano MS (2004) Sensorimotor integration in the precentral gyrus: polysensory neurons and defensive movements. *J Neurophysiol*, 91, 1648–1660.
- Corballis MC (1998) Interhemispheric neural summation in the absence of the corpus callosum. *Brain* 121 (Pt 9):1795-1807.
- Corneil BD, Van WM, Munoz DP, Van Opstal AJ (2002) Auditory-visual interactions subserving goal-directed saccades in a complex scene. *J Neurophysiol* 88:438-454.
- Crick F, Koch C (1998) Constraints on cortical and thalamic projections: The no-strong-loops hypothesis. *Nature* 391:245-250.
- Cusick CG, Seltzer B, Cola M, Griggs E (1995) Chemoarchitectonics and corticocortical terminations within the superior temporal sulcus of the rhesus monkey: evidence for subdivisions of superior temporal polysensory cortex. *J Comp Neurol* 360:513-535.
- Darian-Smith C, Tan A, Edwards S (1999) Comparing thalamocortical and corticothalamic microstructure and spatial reciprocity in the macaque ventral posterolateral nucleus (VPLc) and medial pulvinar. *J Comp Neurol* 410:211-234.
- Desimone R, Gross CG (1979) Visual areas in the temporal cortex of the macaque. *Brain Res* 178:363-380.

- Diamond ME, Armstrong-James M, Budway MJ, Ebner FF (1992) Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the rat thalamus: dependence on the barrel field cortex. *J Comp Neurol* 319: 66-84.
- Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: A neurophysiological study. *Exp Brain Res* 91:176-180.
- Disbrow E, Litinas E, Recanzone GH, Padberg J, Krubitzer L (2003) Cortical connections of the second somatosensory area and the parietal ventral area in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 462:382-399.
- Divac I, Lavail JH, Rakic P, Winston KR (1977) Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. *Brain Res* 123:197-207.
- Dixon NF, Spitz L (1980) The detection of auditory visual desynchrony. *Perception* 9:719-721.
- Driver J (1996) Enhancement of selective listening by illusory mislocation of speech sounds due to lip-reading. *Nature* 381:66-68.
- Driver J, Spence C (1998a) Attention and the crossmodal construction of space. *TICS* 2:254-262.
- Driver J, Spence C (1998b) Cross-modal links in spatial attention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353(1373):1319-31. Review.
- Dubose C, Cardello A, Maller O (1980) Effects of colorants and flavorants on identification, perceived flavor intensity, and hedonic quality of fruit-flavored beverages and cake. *Journal of Food Science*, 45: 1393-1418.
- Dufour A (1999) Importance of attentional mechanisms in audiovisual links. *Exp Brain Res* 126:215-222.
- Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME (1998) Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. *J Neurophysiol* 79:126-136.
- Durif C, Jouffrais C, Rouiller EM (2003) Single-unit responses in the auditory cortex of monkeys performing a conditional acousticomotor task. *Exp Brain Res* 153:614-627.
- Ehrsson HH, Spence C, Passingham RE (2004) That's my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 305:875-877.
- Eimer M (2001) Crossmodal links in spatial attention between vision, audition, and touch: evidence from event-related brain potentials. *Neuropsychologia* 39:1292-1303.

- Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704-716.
- Engel AK, Singer W (2001) Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* 5:16-25.
- Fabre-Thorpe M, Vievard A, Buser P (1986) Role of the extra-geniculate pathway in visual guidance. II. Effects of lesioning the pulvinar-lateral posterior thalamic complex in the cat. *Exp Brain Res* 62:596-606.
- Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H (2002) Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22:5749-5759.
- Feig S, Harting JK (1998) Corticocortical communication via the thalamus: Ultrastructural studies of corticothalamic projections from area 17 to the lateral posterior nucleus of the cat and inferior pulvinar nucleus of the owl monkey. *J Comp Neurol* 395:281-295.
- Felleman DJ, Van E (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1:1-47.
- Finney EM, Fine I, Dobkins KR (2001) Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. *Nat Neurosci* 4:1171-1173.
- Fishman YI, Reser DH, Arezzo JC, Steinschneider M (2000) Complex tone processing in primary auditory cortex of the awake monkey. I. Neural ensemble correlates of roughness. *J Acoust Soc Am* 108:235-246.
- Fogassi L, Gallese V, Fadiga L, Luppino G, Matelli M, Rizzolatti G (1996) Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *J Neurophysiol* 76:141-157.
- Forster B, Cavina-Pratesi C, Aglioti SM, Berlucchi G (2002) Redundant target effect and intersensory facilitation from visual-tactile interactions in simple reaction time. *Exp Brain Res* 143:480-487.
- Fort A, Delpuech C, Pernier J, Giard MH (2002a) Dynamics of cortico-subcortical cross-modal operations involved in audio-visual object detection in humans. *Cereb Cortex* 12:1031-1039.
- Fort A, Delpuech C, Pernier J, Giard MH (2002b) Early auditory-visual interactions in human cortex during nonredundant target identification. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:20-30.
- Foxe JJ, Morocz IA, Murray MM, Higgins BA, Javitt DC, Schroeder CE (2000) Multisensory auditory-somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Brain Res Cogn Brain Res* 10:77-83.

- Foxe JJ, Wylie GR, Martinez A, Schroeder CE, Javitt DC, Guilfoyle D, Ritter W, Murray MM (2002) Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study. *J Neurophysiol* 88:540-543.
- Frens MA, Van Opstal AJ (1995) A quantitative study of auditory-evoked saccadic eye movements in two dimensions. *Exp Brain Res* 107:103-117.
- Frens MA, Van Opstal AJ, Van der Willigen RF (1995) Spatial and temporal factors determine auditory-visual interactions in human saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 57:802-816.
- Frens MA, Van Opstal AJ (1998) Visual-auditory interactions modulate saccade-related activity in monkey superior colliculus. *Brain Res Bull* 46:211-224.
- Fu KM, Johnston TA, Shah AS, Arnold L, Smiley J, Hackett TA, Garraghty PE, Schroeder CE (2003) Auditory cortical neurons respond to somatosensory stimulation. *J Neurosci* 23:7510-7515.
- Fu KM, Shah AS, O'Connell MN, McGinnis T, Eckholdt H, Lakatos P, Smiley J, Schroeder CE (2004) Timing and laminar profile of eye-position effects on auditory responses in primate auditory cortex. *J Neurophysiol* 92:3522-3531.
- Fujii N, Mushiake H, Tanji J (2000) Rostrocaudal distinction of the dorsal premotor area based on oculomotor involvement. *J Neurophysiol* 83:1764-1769.
- Fulton JF, Sheehan D (1935) The Uncrossed Lateral Pyramidal Tract in Higher Primates. *J Anat* 69:181-187.
- Fuster JM (1997) Network memory. *Trends Neurosci* 20:451-459.
- Fuster JM, Bodner M, Kroger JK (2000) Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 405:347-351.
- Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119 (Pt 2):593-609.
- Galletti C, Battaglini PP, Fattori P (1993) Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. *Exp Brain Res* 96:221-229.
- Galletti C, Gamberini M, Kutz DF, Fattori P, Luppino G, Matelli M (2001) The cortical connections of area V6: an occipito-parietal network processing visual information. *Eur J Neurosci*, 13, 1572–1588.
- Gattass R, Oswaldo-Cruz E, Sousa AP (1979) Visual receptive fields of units in the pulvinar of cebus monkey. *Brain Res* 160:413-430.
- Ghazanfar AA, Neuhoff JG, Logothetis NK (2002) Auditory looming perception in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:15755-15757.

- Ghazanfar AA, Maier JX, Hoffman KL, Logothetis NK (2005) Multisensory integration of dynamic faces and voices in rhesus monkey auditory cortex. *J Neurosci* 25:5004-5012.
- Ghazanfar AA, Schroeder CE (2006) Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10:278-285.
- Ghosh S, Gattera R (1995) A comparison of the ipsilateral cortical projections to the dorsal and ventral subdivisions of the macaque premotor cortex. *Somatosens Mot Res* 12:359-378.
- Giard MH, Peronnet F (1999) Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J Cogn Neurosci* 11:473-490.
- Gibson JR, Maunsell JH (1997) Sensory modality specificity of neural activity related to memory in visual cortex. *J Neurophysiol* 78:1263-1275.
- Girard P, Bullier J (1989) Visual activity in area V2 during reversible inactivation of area 17 in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 62:1287-1302.
- Giray M, Ulrich R (1993) Motor coactivation revealed by response force in divided and focused attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 19:1278-1291.
- Glass I, Wollberg Z (1979) Lability in the responses of cells in the auditory cortex of squirrel monkeys to species-specific vocalizations. *Exp Brain Res* 34:489-498.
- Gobbele R, Schurmann M, Forss N, Juottonen K, Buchner H, Hari R (2003) Activation of the human posterior parietal and temporoparietal cortices during audiotactile interaction. *Neuroimage* 20:503-511.
- Godschalk M, Lemon RN, Nijs HG, Kuypers HG (1981) Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Exp Brain Res* 44:113-116.
- Godschalk M, Lemon RN, Kuypers HG, Runday HK (1984) Cortical afferents and efferents of monkey postarcuate area: an anatomical and electrophysiological study. *Exp Brain Res* 56:410-424.
- Godschalk M, Lemon RN, Kuypers HG, van der SJ (1985) The involvement of monkey premotor cortex neurones in preparation of visually cued arm movements. *Behav Brain Res* 18:143-157.
- Goldman-Rakic PS, Porrino LJ (1985) The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol* 242:535-560.
- Goldring JE, Dorris MC, Corneil BD, Ballantyne PA, Munoz DP (1996) Combined eye-head gaze shifts to visual and auditory targets in humans. *Exp Brain Res* 111:68-78.

- Graham J, Lin CS, Kaas JH (1979) Subcortical projections of six visual cortical areas in the owl monkey, *Aotus trivirgatus*. *J Comp Neurol* 187:557-580.
- Graziano MS, Gross CG (1993) A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields. *Exp Brain Res* 97:96-109.
- Graziano MS, Yap GS, Gross CG (1994) Coding of visual space by premotor neurons. *Science* 266:1054-1057.
- Graziano MS, Hu XT, Gross CG (1997a) Coding the locations of objects in the dark. *Science* 277:239-241.
- Graziano MS, Hu XT, Gross CG (1997b) Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J Neurophysiol* 77:2268-2292.
- Graziano MS, Reiss LA, Gross CG (1999) A neuronal representation of the location of nearby sounds. *Nature* 397:428-430.
- Graziano MS (1999) Where is my arm? The relative role of vision and proprioception in the neuronal representation of limb position. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:10418-10421.
- Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS (2000) Coding the location of the arm by sight. *Science* 290:1782-1786.
- Graziano MS, Gandhi S (2000) Location of the polysensory zone in the precentral gyrus of anesthetized monkeys. *Exp Brain Res* 135:259-266.
- Graziano MS (2001) A system of multimodal areas in the primate brain. *Neuron* 29:4-6.
- Graziano MS, Taylor CS, Moore T (2002) Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex. *Neuron* 34:841-851.
- Grunewald A, Linden JF, Andersen RA (1999) Responses to auditory stimuli in macaque lateral intraparietal area. I. Effects of training. *J Neurophysiol* 82:330-342.
- Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1998a) Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 394:475-495.
- Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1998b) Thalamocortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 400:271-286.
- Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1999) Prefrontal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *Brain Res* 817:45-58.

- Hagen MC, Franzen O, McGlone F, Essick G, Dancer C, Pardo JV (2002) Tactile motion activates the human middle temporal/V5 (MT/V5) complex. *Eur J Neurosci* 16:957-964.
- Hendry SH, Jones EG, Graham J (1979) Thalamic relay nuclei for cerebellar and certain related fiber systems in the cat. *J Comp Neurol* 185:679-713.
- Hershenson M (1962) Reaction time as a measure of intersensory facilitation. *J Exp Psychol* 63:289-293.
- Hikosaka K, Iwai E, Saito H, Tanaka K (1988) Polysensory properties of neurons in the anterior bank of the caudal superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J Neurophysiol* 60:1615-1637.
- Hilgetag CC, O'Neill MA, Young MP. (1996) Indeterminate organization of the visual system. *Science* 9;271(5250):776-7.
- Hirsch MW (1989) Convergent activation dynamics in continuous time networks. *Neural Networks* 2, 331– 349.
- Huerta MF, Krubitzer LA, Kaas JH (1987) Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys. II. Cortical connections. *J Comp Neurol* 265:332-361.
- Huffman KJ, Krubitzer L (2001) Area 3a: topographic organization and cortical connections in marmoset monkeys. *Cereb Cortex*, 11, 849–867.
- Hughes HC, Reuter-Lorenz PA, Nozawa G, Fendrich R (1994) Visual-auditory interactions in sensorimotor processing: saccades versus manual responses. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20:131-153.
- Hupe JM, James AC, Payne BR, Lomber SG, Girard P, Bullier J (1998) Cortical feedback improves discrimination between Figure and background by V1, V2 and V3 neurons. *Nature* 394:784-787.
- Hyvarinen J, Shelepin Y (1979) Distribution of visual and somatic functions in the parietal associative area 7 of the monkey. *Brain Res* 169:561-564.
- Imig TS, Ruggero MA, Kitzes LM, Javel E, Brugge JF (1977) Organization of auditory cortex in the owl monkey. *J Comp Neurol* 171:111–128.
- Jain R, Shore S (2006) External inferior colliculus integrates trigeminal and acoustic information: unit responses to trigeminal nucleus and acoustic stimulation in the guinea pig. *Neurosci Lett* 395(1):71-5.
- Jiang H, Lepore F, Ptito M, Guillemot JP (1994a) Sensory interactions in the anterior ectosylvian cortex of cats. *Exp Brain Res* 101:385-396.

- Jiang H, Lepore F, Ptito M, Guillemot JP (1994b) Sensory modality distribution in the anterior ectosylvian cortex (AEC) of cats. *Exp Brain Res* 97:404-414.
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R (1996) Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6:102-119.
- Jones EG (1985) *The Thalamus*. Plenum Press, New York.
- Jones EG (1998) Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience* 85:331-345.
- Jones EG (2002) Thalamic circuitry and thalamocortical synchrony. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357(1428):1659-73. Review.
- Jones EG, Wise SP, Coulter JD (1979) Differential thalamic relationships of sensory-motor and parietal cortical fields in monkeys. *J Comp Neurol* 183:833-881.
- Jones EG, Hendry SHC (1989) Differential calcium binding protein immunoreactivity distinguishes classes of relay neurons in monkey thalamic nuclei. *Europ J Neurosci* 1:222-246.
- Jones EG (1990) Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotact Funct Neurosurg* 54-55:1-20.
- Jones JA, Callan DE (2003) Brain activity during audiovisual speech perception: an fMRI study of the McGurk effect. *Neuroreport* 14:1129-1133.
- Joseph JP, Barone P (1987) Prefrontal unit activity during a delayed oculomotor task in the monkey. *Exp Brain Res* 67:460-468.
- Jousmaki V, Hari R (1998) Parchment-skin illusion: sound-biased touch. *Curr Biol* 8:R190.
- Kaas JH, Pons TP (1988) The somatosensory system of primates. *Comparative Primate Biology, Volume 4: Neurosciences*, 421-468.
- Kaas JH, Morel A (1993) Connections of visual areas of the upper temporal lobe of owl monkeys: the MT crescent and dorsal and ventral subdivisions of FST. *J Neurosci* 13:534-546.
- Kaas JH, Hackett TA (1999) 'What' and 'where' processing in auditory cortex. *Nat Neurosci* 2:1045-1047.
- Kaas JH, Collins CE (2004) The resurrection of multisensory cortex in primates: connection pattern that integrate modalities. From the handbook of multisensory processes. The MIT press, Cambridge, Massachusetts. London, England 285-293.

- Kadunce DC, Vaughan JW, Wallace MT, Benedek G, Stein BE (1997) Mechanisms of within- and cross-modality suppression in the superior colliculus. *J Neurophysiol* 78:2834-2847.
- Takei S, Na J, Shinoda Y (2001) Thalamic terminal morphology and distribution of single corticothalamic axons originating from layers 5 and 6 of the cat motor cortex. *J Comp Neurol* 437: 170-185.
- Kalil RE, Chase R (1970) Corticofugal influence on activity of lateral geniculate neurons in the cat. *J Neurophysiol* 33:459-474.
- Kaufman EFS, Rosenquist AC, Raczkowski D (1984) The projections of single thalamic neurons onto multiple visual cortical areas in the cat. *Brain Res* 298, 171–174.
- Kayser C, Petkov CI, Augath M, Logothetis NK (2005) Integration of touch and sound in auditory cortex. *Neuron* 48:373-384.
- Kennett S, Taylor-Clarke M, Haggard P (2001) Noninformative vision improves the spatial resolution of touch in humans. *Curr Biol* 11:1188-1191.
- Kermadi I, Liu Y, Tempini A, Rouiller EM (1997) Effects of reversible inactivation of the supplementary motor area (SMA) on unimanual grasp and bimanual pull and grasp performance in monkeys. *Somatosens Mot Res* 14, 268-280.
- Kermadi I, Liu Y, Tempini A, Calciati E, Rouiller EM (1998) Neuronal activity in the primate supplementary motor area and the primary motor cortex in relation to spatiotemporal bimanual coordination. *Somatosens Mot Res* 15, 287-308.
- Keysers C, Kohler E, Umiltà MA, Nanetti L, Fogassi L, Gallese V (2003) Audiovisual mirror neurons and action recognition. *Exp Brain Res* 153:628-636.
- Kimura A, Hamada Y, Kawai Y, Tamai Y (1996) Sensory response properties of cortical neurons in the anterior ectosylvian sulcus of cats: intracellular recording and labeling. *Neurosci Res* 26(4):357-67.
- Kitada R, Kito T, Saito DN, Kochiyama T, Matsumura M, Sadato N, Lederman SJ (2006) Multisensory activation of the intraparietal area when classifying grating orientation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 26:7491-7501.
- Klemm O (1909) Localisation von sinneneindrücken bei disparaten nebenreizen (localization of sensory impressions with disparate distractors). *Psychologische Studien (Wundt)* 5: 73-161.
- Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (2002) Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science* 297:846-848.

- Komura Y, Tamura R, Uwano T, Nishijo H, Ono T (2005) Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains. *Nat Neurosci* 8:1203-1209.
- Kosaki H, Hashikawa T, He J, Jones EG (1997) Tonotopic organization of auditory cortical field delineated by parvalbumin immunoreactivity in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 386:304–316.
- Krubitzer LA, Kaas JH (1990) The organization and connections of somatosensory cortex in marmosets. *J Neurosci*, 10, 952–974.
- Krubitzer L, Clarey J, Tweedale R, Elston G, Calford M (1995) A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys. *J Neurosci* 15:3821-3839.
- Kurata K (1991) Corticocortical inputs to the dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of macaque monkeys. *Neurosci Res* 12:263-280.
- Kurata K (1993) Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J Neurophysiol* 69:187-200.
- Kuan CM, Hornik K, White H (1994) A convergence result for learning in recurrent Neural Networks. *Neural Comp* 6, 420–440.
- Lamme VA (1995) The neurophysiology of Figure-ground segregation in primary visual cortex. *J Neurosci* 15:1605-1615.
- Lamme VA, Roelfsema PR (2000) The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neurosci* 23:571-579.
- Laurienti PJ, Kraft RA, Maldjian JA, Burdette JH, Wallace MT (2004) Semantic congruence is a critical factor in multisensory behavioral performance. *Exp Brain Res* 158:405-414.
- Leinonen L (1980) Functional properties of neurones in the parietal retroinsular cortex in awake monkey. *Acta Physiol Scand* 108:381-384.
- Leinonen L, Hyvarinen J, Sovijarvi AR (1980) Functional properties of neurons in the temporo-parietal association cortex of awake monkey. *Exp Brain Res* 39:203-215.
- Leonard CM (1969) The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Res* 12(2):321-43.
- Leonard CM (1972) The connections of the dorsomedial nuclei. *Brain Behav Evol* 6(1):524-41.
- Lewis JW, Van E (2000b) Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J Comp Neurol* 428:79-111.

- Lewis JW, Van E (2000a) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 428:112-137.
- Lewkowicz DJ (1996) Perception of auditory-visual temporal synchrony in human infants. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22:1094-1106.
- Lewkowicz DJ (2000) The development of intersensory temporal perception: an epigenetic systems/limitations view. *Psychol Bull* 126:281-308.
- Liang L, Lu T, Wang X (2002) Neural representation of sinusoidal amplitude and frequency modulations in the primary auditory cortex of awake primates. *J Neurophysiol* 87:2237-2261.
- Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T (1999) The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb Cortex* 9:815-823.
- Liu Y, Rouiller EM (1999) Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res* 128:149-159.
- Liu J, Morel A, Wannier T, Rouiller EM (2002) Origins of callosal projections to the supplementary motor area (SMA): A direct comparison between pre-SMA and SMAproper in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 443:71-85.
- Lloyd DM, Shore DI, Spence C, Calvert GA (2003) Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nat Neurosci* 6(1):17-8.
- Love JA, Scott JW (1969) Some response characteristics of cells of the magnocellular division of the medial geniculate body of the cat. *Can J Physiol Pharmacol* 47:881-888.
- Lovelace CT, Stein BE, Wallace MT (2003) An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection. *Brain Res Cogn Brain Res* 17:447-453.
- Luethke LE, Krubitzer LA, Kaas JH (1989) Connections of primary auditory cortex in the new world monkey (*Saguinus*). *J Comp Neurol* 285:487-513.
- Luppino G, Murata A, Govoni P, Matelli M (1999) Largely segregated parietofrontal connections linking rostral intraparietal cortex (areas AIP and VIP) and the ventral premotor cortex (areas F5 and F4). *Exp Brain Res* 128:181-187.
- Macaluso E, Frith CD, Driver J (2001) A reply to McDonald JJ, Teder-Salejarvi WA, Ward LM Multisensory integration and crossmodal attention effects in the human brain. *Science* 292:1791.

- Maier JX, Neuhoff JG, Logothetis NK, Ghazanfar AA (2004) Multisensory integration of looming signals by rhesus monkeys. *Neuron* 43:177-181.
- Manley JA, Muller-Preuss P (1978) Response variability of auditory cortex cells in the squirrel monkey to constant acoustic stimuli. *Exp Brain Res* 32:171-180.
- Martuzzi R, Murray MM, Michel CM, Thiran JP, Maeder PP, Clarke S, Meuli RA (2006) Multisensory Interactions within Human Primary Cortices Revealed by BOLD Dynamics. *Cereb Cortex*.
- Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G (1985) Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behav Brain Res* 18:125-136.
- Matelli M, Camarda R, Glickstein M, Rizzolatti G (1986) Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 251:281-298.
- Matelli M, Govoni P, Galletti C, Kutz DF, Luppino G (1998) Superior area 6 afferents from the superior parietal lobule in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 402: 327-352.
- Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M (2001) Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *J Neurophysiol* 85:960-976.
- Maunsell JH, Van Essen (1983) The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci* 3:2563-2586.
- Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S, Andersen RA (1996) Spatially tuned auditory responses in area LIP of macaques performing delayed memory saccades to acoustic targets. *J Neurophysiol* 75:1233-1241.
- McDonald JJ, Teder-Salejarvi WA, Ward LM (2001) Multisensory integration and crossmodal attention effects in the human brain. *Science* 292:1791.
- McGurk H, MacDonald J (1976) Hearing lips and seeing voices. *Nature* 264:746-748.
- Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE (2000a) Intermodal selective attention in monkeys. I: distribution and timing of effects across visual areas. *Cereb Cortex* 10:343-358.
- Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE (2000b) Intermodal selective attention in monkeys. II: physiological mechanisms of modulation. *Cereb Cortex* 10:359-370.
- Meredith MA (2004) Corticocortical connectivity of cross-modal circuits. From the handbook of multisensory processes. The MIT press, Cambridge, Massachusetts. London, England 343-355.

- Meredith MA, Stein BE (1986a) Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol* 56:640-662.
- Meredith MA, Stein BE (1986b) Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Res* 365:350-354.
- Meredith MA, Nemitz JW, Stein BE (1987) Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J Neurosci* 7:3215-3229.
- Meredith MA, Stein BE (1996) Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons. *J Neurophysiol* 75:1843-1857.
- Meredith MA, Miller LK, Ramoa AS, Clemo HR, Behan M (2001) Organization of the neurons of origin of the descending pathways from the ferret superior colliculus. *Neurosci Res* 40:301-313.
- Merzenich MM, Knight PL, Roth GL (1975) Representation of the cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J Neurophysiol* 38:231-249.
- Merzenich MM, Brugge JF (1973) Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Res* 50:275-296.
- Miller J (1982) Divided attention: evidence for coactivation with redundant signals. *Cognit Psychol* 14:247-279.
- Miller J (1986) Timecourse of coactivation in bimodal divided attention. *Percept Psychophys* 40:331-343.
- Miller J (1991) Channel interaction and the redundant-targets effect in bimodal divided attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 17:160-169.
- Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H, Taub E (1999) Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature* 397:434-436.
- Minciacchi D, Tassinari G, Antonini A (1987) Visual and somatosensory integration in the anterior ectosylvian cortex of the cat. *Brain Res* 410:21-31.
- Mitani A, Itoh K, Mizuno N (1987) Distribution and size of thalamic neurons projecting to layer I of thauditory cortical fields of the cat compared to those projecting to layer IV. *J comp Neurol* 257, 105-121.
- Miyata M, Sasaki K (1983) HRP studies on thalamocortical neurons related to the cerebellocerebral projection in the monkey. *Brain Res* 274:213-224.
- Molholm S, Ritter W, Murray MM, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ (2002) Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in

- humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:115-128.
- Molholm S, Sehatpour P, Mehta AD, Shpaner M, Gomez-Ramirez M, Ortigue S, Dyke JP, Schwartz TH, Foxe JJ (2006) Audio-visual multisensory integration in superior parietal lobule revealed by human intracranial recordings. *J Neurophysiol* 96:721-729.
- Morel A, Kaas JH (1992) Subdivisions and connections of auditory cortex in owl monkeys. *J Comp Neurol* 318:27-63.
- Morel A, Garraghty PE, Kaas JH (1993) Tonotopic organization, architectonic fields, and connections of auditory cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 335:437-459.
- Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM (2005) Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in the macaque monkey. *Eur J Neurosci* 21:1007-1029.
- Morrell F (1972) Visual system's view of acoustic space. *Nature* 238:44-46.
- Morrot G, Brochet F, Dubourdieu D (2001) The color of odors. *Brain Lang* 79:309-320.
- Mottonen R, Krause CM, Tiippana K, Sams M (2002) Processing of changes in visual speech in the human auditory cortex. *Brain Res Cogn Brain Res* 13:417-425.
- Murray MM, Foxe JJ, Higgins BA, Javitt DC, Schroeder CE (2001) Visuo-spatial neural response interactions in early cortical processing during a simple reaction time task: a high-density electrical mapping study. *Neuropsychologia* 39:828-844.
- Murray MM, Molholm S, Michel CM, Heslenfeld DJ, Ritter W, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ (2005) Grabbing your ear: rapid auditory-somatosensory multisensory interactions in low-level sensory cortices are not constrained by stimulus alignment. *Cereb Cortex* 15:963-974.
- Nagarajan SS, Cheung SW, Bedenbaugh P, Beitel RE, Schreiner CE, Merzenich MM (2002) Representation of spectral and temporal envelope of twitter vocalizations in common marmoset primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 87:1723-1737.
- Nakamura H, Kuroda T, Wakita M, Kusunoki M, Kato A, Mikami A, Sakata H, Itoh K (2001) From three-dimensional space vision to prehensile hand movements: the lateral intraparietal area links the area V3A and the anterior intraparietal area in macaques. *J Neurosci* 21:8174-8187.
- Neal JW, Pearson RC, Powell TP (1988) The organization of the cortico-cortical connections between the walls of the lower part of the superior temporal sulcus and the inferior parietal lobule in the monkey. *Brain Res* 438:351-356.

- Nishijo H, Ono T, Nishino H (1988) Single neuron responses in amygdala of alert monkey during complex sensory stimulation with affective significance. *J Neurosci* 8:3570-3583.
- Nishimura H, Hashikawa K, Doi K, Iwaki T, Watanabe Y, Kusuoka H, Nishimura T, Kubo T (1999) Sign language 'heard' in the auditory cortex. *Nature* 397:116.
- Ojima H (1994) Terminal morphology and distribution of corticothalamic fibers originating from layers 5 and 6 of cat primary auditory cortex. *Cereb Cortex* 4(6): 646-63.
- Ojima H, Murakami K, Kishi K (1996) Dual termination modes of corticothalamic fibers originating from pyramids of layers 5 and 6 in cat visual cortical area 17. *Neurosci Lett* 208: 57-60.
- Orman SS, Humphrey GL (1981) Effects of changes in cortical arousal and of auditory cortex cooling on neuronal activity in the medial geniculate body. *Exp Brain Res* 42(3-4):475-82.
- Pandya DN, Seltzer B (1982) Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 204: 196-210.
- Pavani F, Spence C, Driver J (2000) Visual capture of touch: Out-of-thebody experiences with rubber gloves. *Psychol Sci* 11:353--359.
- Paxinos G, Huang XF, Toga AW (2000) The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. Academic Press.
- Pearson RC, Powell TP (1978) The cortico-cortical connections to area 5 of the parietal lobe from the primary somatic sensory cortex of the monkey. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 200:103-108.
- Pekkola J, Ojanen V, Autti T, Jaaskelainen IP, Mottonen R, Tarkiainen A, Sams M (2005) Primary auditory cortex activation by visual speech: an fMRI study at 3 T. *Neuroreport* 16:125-128.
- Pelleg-Toiba R, Wollberg Z (1991) Discrimination of communication calls in the squirrel monkey: "call detectors" or "cell ensembles"? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2:257-272.
- Petrides M, Pandya DN (1988) Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 273:52-66.
- Pons TP, Kaas JH (1985) Connections of area 2 of somatosensory cortex with the anterior pulvinar and subdivisions of the ventroposterior complex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 240:16-36.

- Populin LC, Yin TC (2002) Bimodal interactions in the superior colliculus of the behaving cat. *J Neurosci* 22:2826-2834.
- Poremba A, Saunders RC, Crane AM, Cook M, Sokoloff L, Mishkin M (2003) Functional mapping of the primate auditory system. *Science* 299:568-572.
- Pouget A, Sejnowski TJ (1997) A new view of hemineglect based on the response properties of parietal neurones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352(1360):1449-59.
- Powell TP, Cowan WM, Raisman G (1965) The central olfactory connexions. *J Anat* 99:791-813.
- Qi HX, Lyon DC, Kaas JH (2002) Cortical and thalamic connections of the parietal ventral somatosensory area in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*). *J Comp Neuro* 443(2):168-82.
- Raab DH (1962) Statistical facilitation of simple reaction times. *Trans N Y Acad Sci* 24:574-590.
- Radeau M (1994) Ventriloquism against audio-visual speech: or, where Japanese-speaking barn owls might help. *Curr Psychol Cogn* 13:124-140.
- Reale RA, Imig TJ (1980) Tonotopic organization in auditory cortex of the cat. *J Comp Neurol* 192:265-291.
- Rempel-Clower NL, Barbas H (2000) The laminar pattern of connections between prefrontal and anterior temporal cortices in the Rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cereb Cortex*, 10, 851-865.
- Rasmussen K, Heym J, Jacobs BL (1984) Activity of serotonin-containing neurons in nucleus centralis superior of freely moving cats. *Exp Neurol* 83:302-317.
- Rauschecker JP, Tian B, Hauser M (1995) Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science* 268:111-114.
- Rauschecker JP, Tian B, Pons T, Mishkin M (1997) Serial and parallel processing in rhesus monkey auditory cortex. *J Comp Neurol* 382:89-103.
- Rauschecker JP (1998a) Cortical processing of complex sounds. *Curr Opin Neurobiol* 8:516-521.
- Rauschecker JP (1998b) Parallel processing in the auditory cortex of primates. *Audio Neurootol* 3:86-103.
- Rauschecker JP, Tian B (2000) Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in the auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(22):11800-11806.

- Rausell E, Avendano C (1985) Thalamocortical neurons projecting to superficial and to deep layers in parietal, frontal and prefrontal regions in the cat. *Brain Res* 347, 159–165.
- Rausell E, Jones EG (1991a) Histochemical and immunocytochemical compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys and their relationship to the representational map. *J Neurosci* 11, 210–225.
- Rausell E, Jones EG (1991b) Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J Neurosci* 11:226-237.
- Rausell E, Bae CS, Vinuela A, Huntley GW, Jones EG (1992) Calbindin and parvalbumin cells in monkey VPL thalamic nucleus: distribution, laminar cortical projections, and relations to spinothalamic terminations. *J Neurosci* 12:4088-4111.
- Recanzone GH, Schreiner CE, Sutter ML, Beitel RE, Merzenich MM (1999) Functional organization of spectral receptive fields in the primary auditory cortex of the owl monkey. *J Comp Neurol* 415:460–481.
- Recanzone GH (2000a) Response profiles of auditory cortical neurons to tones and noise in behaving macaque monkeys. *Hear Res* 150:104–118.
- Recanzone GH, Guard DC, Phan ML (2000b) Frequency and intensity response properties of single neurons in the auditory cortex of the behaving macaque monkey. *J Neurophysiol* 83:2315–2331.
- Rempel-Clower NL, Barbas H (2000) The laminar pattern of connections between prefrontal and anterior temporal cortices in the Rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cereb Cortex*, 10, 851–865.
- Reisberg, D., McLean, J. and Goldfield, A. (1987). Easy to hear but hard to understand : a lipreading advantage with intact auditory stimuli. *Hearing by eye : The psychology of lipreading*. Campbell, R. London, Lawrence Erlbaum Associates. 93-113.
- Rizzolatti G, Scandolara C, Matelli M, Gentilucci M (1981a) Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. I. Somatosensory responses. *Behav Brain Res* 2:125-146.
- Rizzolatti G, Scandolara C, Matelli M, Gentilucci M (1981b) Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. Visual responses. *Behav Brain Res* 2:147-163.
- Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G, Matelli M (1988) Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res* 71:491-507.

- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3:131-141.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (1997) Parietal cortex: from sight to action. *Curr Opin Neurobiol* 7:562-567.
- Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M (1998) The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106:283-296.
- Robertson RT (1977) Thalamic projections to parietal cortex. *Brain Behav Evol* 14:161-184.
- Rockland KS (1996) Two types of corticopulvinar terminations: round (type 2) and elongate (type 1). *J Comp Neurol* 368:57-87.
- Rockland KS, Pandya DN (1979) Laminar origins and terminations of cortical connections of the occipital lobe in the rhesus monkey. *Brain Res* 179:3-20.
- Rockland KS, Ojima H (2003) Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol* 50:19-26.
- Romanski LM, Clugnet MC, Bordi F, LeDoux JE (1993) Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behav Neurosci* 107:444-450.
- Romanski LM, Bates JF, Goldman-Rakic PS (1999) Auditory belt and parabelt projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 403:141-157.
- Rose JE, Woosley CN (1948) The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. *Res Publ Ass Res Nerv Ment Dis* 27:210-232.
- Ross LA, Saint-Amour D, Leavitt VM, Javitt DC, Foxe JJ (2006) Do You See What I Am Saying? Exploring Visual Enhancement of Speech Comprehension in Noisy Environments. *Cereb Cortex*.
- Rouger J, Lagleyre S, Fraysse B, Deneve S, O Deguine, Barone P (2007) Evidence that cochlear implanted deaf patients are better multisensory integrators. *PNAS USA*, in revision.
- Rouiller EM, Tanné J, Moret V, Kermadi I, Boussaoud D, Welker E (1998) Dual morphology and topography of the corticothalamic terminals originating from the primary, supplementary motor, and dorsal premotor cortical areas in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 396:169-185.
- Rouiller EM, Welker E (2000) A comparative analysis of the morphology of corticothalamic projections in mammals. *Brain Res Bull* 53:727-741.

- Rouiller EM, Wannier T, Morel A (2003) The dual pattern of corticothalamic projection of the premotor cortex in macaque monkeys. pp 189-197.
- Rouiller EM, Durif C (2004) The dual pattern of corticothalamic projection of the primary auditory cortex in macaque monkey. *Neurosci Lett* 358:49-52.
- Ryugo DK, Weinberger NM (1976) Corticofugal modulation of the medial geniculate body. *Exp Neurol*. 51(2):377-91.
- Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber MP, Dold G, Hallett M (1996) Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380:526-528.
- Sakata H, Takaoka Y, Kawarasaki A, Shibutani H (1973) Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey. *Brain Res* 64: 85-102.
- Saleem KS, Suzuki W, Tanaka K, Hashikawa T (2000) Connections between anterior inferotemporal cortex and superior temporal sulcus regions in the macaque monkey. *J Neurosci* 20:5083-5101.
- Salin PA, Bullier J (1995) Corticocortical connections in the visual system: structure and function. *Physiol Rev* 75:107-154.
- Sathian K, Zangaladze A (2002) Feeling with the mind's eye: contribution of visual cortex to tactile perception. *Behav Brain Res* 135:127-132.
- Schall JD, Morel A, King DJ, Bullier J (1995) Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *J Neurosci* 15:4464-4487.
- Schlack A, Sterbing-D'Angelo SJ, Hartung K, Hoffmann KP, Bremmer F (2005) Multisensory space representations in the macaque ventral intraparietal area. *J Neurosci* 25:4616-4625.
- Schiff W, Caviness JA, Gibson JJ (1962) Persistent fear responses in rhesus monkeys to the optical stimulus of "looming". *Science* 136:982-983.
- Schroeder CE, Lindsley RW, Specht C, Marcovici A, Smiley JF, Javitt DC (2001) Somatosensory input to auditory association cortex in the macaque monkey. *J Neurophysiol* 85:1322-1327.
- Schroeder CE, Foxe JJ (2002) The timing and laminar profile of converging inputs to multisensory areas of the macaque neocortex. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:187-198.
- Schroeder CE, Foxe JJ (2004) Multisensory convergence in early cortical processing. The MIT press, Cambridge, Massachusetts. London, England 295-309.

- Schroeder CE, Foxe JJ (2005) Multisensory contributions to low-level, 'unisensory' processing. *Curr Opin Neurobiol*, 15, 454-458.
- Schroger E, Widmann A (1998) Speeded responses to audiovisual signal changes result from bimodal integration. *Psychophysiology* 35:755-759.
- Schwarz DWF, Tomlinson RWW (1990) Spectral response patterns of auditory cortex neurons to harmonic complex tones in alert monkey (*Macaca mulatta*). *J Neurophysiol* 64:282-298.
- Schwartz JL, Berthommier F, Savariaux C (2004) Seeing to hear better: evidence for early audio-visual interactions in speech identification. *Cognition* 93(2):B69-78.
- Sekiyama K, Kanno I, Miura S, Sugita Y (2003) Auditory-visual speech perception examined by fMRI and PET. *Neurosci Res* 47:277-287.
- Sekuler R, Sekuler AB, Lau R (1997) Sound alters visual motion perception. *Nature* 385:308.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1988) Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 8:4049-4068.
- Seltzer B, Pandya DN (1978) Afferent cortical connections and architectonics of the superior temporal sulcus and surrounding cortex in the rhesus monkey. *Brain Res* 149:1-24.
- Seltzer B, Pandya DN (1980) Converging visual and somatic sensory cortical input to the intraparietal sulcus of the rhesus monkey. *Brain Res* 192:339-351.
- Seltzer B, Pandya DN (1984) Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 55(2): 301-12.
- Seltzer B, Pandya DN (1986) Posterior parietal projections to the intraparietal sulcus of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 62(3): 459-69.
- Seltzer B, Pandya DN (1994) Parietal, temporal, and occipital projections to cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey: a retrograde tracer study. *J Comp Neurol* 343:445-463.
- Sereno MI, Huang RS (2006) A human parietal face area contains aligned head-centered visual and tactile maps. *Nat Neurosci* 9(10):1337-43.
- Shams L, Kamitani Y, Shimojo S (2000) Illusions. What you see is what you hear. *Nature* 408:788.

- Shams L, Kamitani Y, Shimojo S (2002) Visual illusion induced by sound. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:147-152.
- Sherman SM, Guillery RW (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 357:1695-1708.
- Sherman SM, Guillery RW (2005) Exploring the thalamus and its role in cortical function. The MIT press, Cambridge (USA).
- Shipp S, Zeki S (1989) The organization of connections between areas V5 and V1 in macaque monkey visual cortex. *Eur J Neurosci*, 1, 309–332.
- Shipp S, Blanton M, Zeki S (1998) A visuo-somatomotor pathway through superior parietal cortex in the macaque monkey: cortical connections of areas V6 and V6A. *Eur J Neurosci* 10:3171-3193.
- Shipp S (2003) The functional logic of cortico-pulvinar connections. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358:1605-1624.
- Shore SE (2005) Multisensory integration in the dorsal cochlear nucleus: unit responses to acoustic and trigeminal ganglion stimulation. *Eur J Neurosci* 21:3334-3348.
- Sillito AM, Jones HE (2002) Corticothalamic interactions in the transfer of visual. *Phil Trans R Soc Lond B* 357: 1739–1752.
- Slutsky DA, Recanzone GH (2001) Temporal and spatial dependency of the ventriloquism effect. *Neuroreport* 12:7-10.
- Soto-Faraco S, Lyons J, Gazzaniga M, Spence C, Kingstone A (2002) The ventriloquist in motion: illusory capture of dynamic information across sensory modalities. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:139-146.
- Spence C (2002) Multisensory attention and tactile information-processing. *Behav Brain Res* 135:57-64.
- Spence C, Driver J (2000) Attracting attention to the illusory location of a sound: reflexive crossmodal orienting and ventriloquism. *Neuroreport* 11:2057-2061.
- Spence C, Driver J (1997) Audiovisual links in exogenous covert spatial orienting. *Percept Psychophys* 59:1-22.
- Stein BE (1998) Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Exp Brain Res* 123:124-135.
- Stein BE, Meredith MA, Huneycutt WS, Mcdade L (1989) Behavioral indices of multisensory integration: orientation to visual cues is affected by auditory stimuli. *J Cog Neurosc* 1:12-24.

- Stein BE, Meredith MA (1993) The merging of the senses. Cambridge, MA, USA, The MIT Press.
- Stein BE, Wallace MT (1996) Comparisons of cross-modality integration in midbrain and cortex. *Prog Brain Res* 112:289-299.
- Stein BE, London N, Wilkinson LK, Price DD (1996) Enhancement of perceived visual intensity by auditory stimuli: a psychophysical analysis. *J Cog Neurosc* 8:497-506.
- Stepniewska I (2004) Chapter 3 The pulvinar complex. The primate visual system. CRC Press. 53-79.
- Sugita Y, Suzuki Y (2003) Audiovisual perception: Implicit estimation of sound-arrival time. *Nature* 421(6926):911.
- Sumby W, Pollack I (1954) Visual contribution to speech intelligibility in noise. *J Am Soc Audiol* 26: 212-215.
- Summerfield Q (1987) Speech perception in normal and impaired hearing. *Br Med Bull* 43:909-925.
- Taktakishvili O, Sivan-Loukianova E, Kultas-Ilinsky K, Ilinsky IA (2002) Posterior parietal cortex projections to the ventral lateral and some association thalamic nuclei in *Macaca mulatta*. *Brain Res Bull* 59:135-150.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999) Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3:151-162.
- Tanné-Gariépy J, Rouiller EM, Boussaoud D (2002) Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Exp Brain Res* 145:91-103.
- Thomas GJ (1941) Experimental study of the influence of vision on sound localization. *J. Exp. Psychol.* 28: 167-77.
- Tian B, Reser D, Durham A, Kustov A, Rauschecker JP (2001) Functional specialization in rhesus monkey auditory cortex. *Science* 292:290–293.
- Vaadia E (1989) Single-unit activity related to active localization of acoustic and visual stimuli in the frontal cortex of the rhesus monkey. *Brain Behav Evol* 33:127-131.
- van Atteveldt N, Formisano E, Goebel R, Blomert L (2004) Integration of letters and speech sounds in the human brain. *Neuron* 43:271-282.
- Van Horn SC, Sherman SM (2004) Differences in projection patterns between large and small corticothalamic terminals. *J Comp Neurol* 475:406-415.
- van Wassenhove, V, Grant KW, Poeppel D (2005) Visual speech speeds up the neural processing of auditory speech. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:1181-1186.

- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239.
- Villa AE, Rouiller EM, Simm GM, Zurita P, de Ribaupierre Y, de Ribaupierre F (1991) Corticofugal modulation of the information processing in the auditory thalamus of the cat. *Exp Brain Res* 86(3):506-17.
- von Kriegstein K, Kleinschmidt A, Giraud AL (2006) Voice recognition and cross-modal responses to familiar speakers' voices in prosopagnosia. *Cereb Cortex* 16:1314-1322.
- von Stein A, Rappelsberger P, Sarnthein J, Petsche H (1999) Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb Cortex* 9:137-150.
- Vroomen J, de Gelder (2000) Sound enhances visual perception: cross-modal effects of auditory organization on vision. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26:1583-1590.
- Wallace MT, Wilkinson LK, Stein BE (1996) Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 76:1246-1266.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE (1993) Converging influences from visual, auditory, and somatosensory cortices onto output neurons of the superior colliculus. *J Neurophysiol* 69:1797-1809.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE (1992) Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Exp Brain Res* 91:484-488.
- Wallace MT, Stein BE (1994) Cross-modal synthesis in the midbrain depends on input from cortex. *J Neurophysiol* 71:429-432.
- Wallace MT, Stein BE (2000) Onset of cross-modal synthesis in the neonatal superior colliculus is gated by the development of cortical influences. *J Neurophysiol* 83:3578-3582.
- Wang X, Merzenich MM, Beitel R, Schreiner CE (1995) Representation of a species-specific vocalization in the primary auditory cortex of the common marmoset: temporal and spectral characteristics. *J Neurophysiol* 74:2685-2706.
- Wang X, Kadia SC (2001) Differential representation of species-specific primate vocalizations in the auditory cortices of marmoset and cat. *J Neurophysiol* 86:2616-2620.
- Wang Y, Celebrini S, Trotter Y, Barone P (2005) Multisensory integration in the behaving monkey: behavioral analysis and electrophysiological evidence in the primary visual cortex. 35th meeting of the Society for Neuroscience (SfN), Washington (USA), abstr 509.2-W.

- Watanabe K, Shimojo S (1998) Attentional modulation in perception of visual motion events. *Perception*, 27 (9): 1041-1054.
- Weeks R, Horwitz B, Ziz-Sultan A, Tian B, Wessinger CM, Cohen LG, Hallett M, Rauschecker JP (2000) A positron emission tomographic study of auditory localization in the congenitally blind. *J Neurosci* 20:2664-2672.
- Weinrich M, Wise SP (1982) The premotor cortex of the monkey. *J Neurosci* 2:1329-1345.
- Weinrich M, Wise SP, Mauritz KH (1984) A neurophysiological study of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* 107 (Pt 2):385-414.
- Welch, R.B. and Warren, D.H. (1986). Intersensory interactions. *Handbook of Perception and Human Performance, Volume I: Sensory Processes and Perception*. Thomas, J. P. New York, Wiley. 25-21-25-36.
- Weller RE, Steele GE, Kaas JH (2002) Pulvinar and other subcortical connections of dorsolateral visual cortex in monkeys. *J Comp Neurol* 450:215-240.
- Werner-Reiss U, Kelly KA, Trause AS, Underhill AM, Groh JM (2003) Eye position affects activity in primary auditory cortex of primates. *Curr Biol* 13:554-562.
- Wilson FA, Scaldie SP, Goldman-Rakic PS (1993) Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*. 260(5116):1955-8.
- Winer JA, Larue DT (1987) Patterns of reciprocity in auditory thalamocortical and corticothalamic connections: study with horseradish peroxidase and autoradiographic methods in the rat medial geniculate body. *J Comp Neurol* 257:282-315.
- Winer JA, Sally SL, Larue DT, Kelly JB (1999) Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex. *Hear Res* 130: 42-61.
- Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R (1997) Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 20:25-42.
- Wise SP, Weinrich M, Mauritz KH (1986) Movement-related activity in the premotor cortex of rhesus macaques. *Prog Brain Res* 64:117-131.
- Yeterian EH, Pandya DN (1997) Corticothalamic connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 378:562-585.
- Yeterian EH, Pandya DN (1985) Corticothalamic connections of the posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 237:408-426.

- Yirmiya R, Hocherman S (1987) Auditory- and movement-related neural activity interact in the pulvinar of the behaving rhesus monkey. *Brain Res* 402:93-102.
- Zald DH, Kim SW (2001) The orbitofrontal cortex. In SP Salloway, PF Malloy, JD Duffy (Eds), *The frontal lobes and neuropsychiatric illness* pp 33-70. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Zhou YD, Fuster JM (2000) Visuo-tactile cross-modal associations in cortical somatosensory cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9777-9782.
- Zhou YD, Fuster JM (2004) Somatosensory cell response to an auditory cue in a haptic memory task. *Behav Brain Res* 153:573-578.
- Zipser K, Lamme VA, Schiller PH (1996) Contextual modulation in primary visual cortex. *J Neurosci* 16:7376-7389.
- Zwiers MP, Van Opstal AJ, Paige GD (2003) Plasticity in human sound localization induced by compressed spatial vision. *Nat Neurosci* 6:175-181.

Abréviations

Concernant le cortex :

Aires corticales

A1	cortex auditif primaire
AIP	aire antérieure intrapariétale
CAC	partie caudale du cortex auditif
CC	corps calleux
CL	aire caudolatérale
CM	aire caudomédiale
CP	aire de la parabelt caudale
DM	aire dorsomédiale
E	eye field
FEF	frontal eye field
FST	aire du fond du sillon temporal
LIP	aire latérale intrapariétale
M1	cortex moteur primaire
MIP	aire médiale intrapariétale
MST	medial superior temporal (complexe)
MT	aire médiane temporale
PE	aire pariétale PE
PEa	aire pariétale PEa
PIP	aire postérieure intrapariétale
PMd	aire prémotrice dorsale
PMv	aire prémotrice ventrale
PO	aire pariétale-occipitale
PR	aire pariétale PR
PV	aire pariétale ventrale
PY	cortex piriforme
R	aire auditive R
RAC	partie rostrale du cortex auditif
Ri	aire rétroinsulaire
RP	aire de la parabelt rostrale
S2	aire secondaire somatosensorielle (complexe)
SMA	aire supplémentaire motrice
Toc	aire temporale operculaire caudale
Tpt	aire temporopariétale
V1	aire visuelle 1
V2	aire visuelle 2
V3	aire visuelle 3
V3A	aire visuelle V3A
V4	aire visuelle 4
VIP	aire ventrale intrapariétale (complexe)
VOT	aire ventrale occipitotemporale
VP	aire ventrale postérieure

1, 2	aires somatosensorielles 1 et 2
3a, 3b	aires somatosensorielles 3a et 3b
5	aire 5
5a	aire 5a
7a	aire visuelle 7a
7b	aire somatosensorielle 7b

Sillons corticaux

AS	sillon arqué
CaS	scissure calcarine
CgS	sillon cingulaire
CeS	sillon central
IOS	sillon inférieur occipital
IPS	sillon intrapariétal
LaS	sillon latéral (Sylvien)
LuS	sillon luné
OTS	sillon occipital temporal
POS	sillon pariéto-occipital
PS	sillon principal
STS	sillon temporal supérieur

Concernant le thalamus :

AD	noyau antérodorsal
AM	noyau antéromédial
AV	noyau antéroventral
CeM	noyau central médial
CL	noyau central latéral
CM	noyau centre médian
CT	corticothalamique
Hb	noyau habénula
LD	noyau latéral dorsal
LGN	noyau latéral geniculé
Li	noyau limitans
LP	noyau latéral postérieur
MD	noyau médiodorsal
MGN	noyau médial geniculé
MTT	noyau de la région mammillothalamique
Pf	noyau parafasciculaire
Po	noyau postérieur
PuA	pulvinar antérieur
PuI	pulvinar inférieur
PuL	pulvinar latéral
PuM	pulvinar médial
R	noyau réticulé
Rh	noyau rhomboïde

Sg noyau supragéniculé
TC thalamocortical
VA noyau ventral antérieur
VAmc noyau ventral antérieur, division magnocellulaire
VLa noyau ventral latéral antérieur
VLp noyau ventral latéral postérieur
VLpd noyau ventral latéral postérieur, division dorsale
VLpv noyau ventral latéral postérieur, division ventrale
VM noyau ventral médial
VPI noyau ventral postérieur inférieur
VPL noyau ventral postérieur latéral
VPM noyau ventral postérieur médial
ZI zona incerta
X aire X

Céline Cappe

Née le 11 mars 1979

Nationalité française

Celine.Cappe@unifr.ch

Formation universitaire

2003 : Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) en Neurosciences, Comportement et Cognition, mention Bien, Université de Toulouse et **Magistère Européen en Biologie Intégrative**, Université de Rouen.

2002 : 2^{ème} année de Magistère et Maîtrise de Biologie Cellulaire et Physiologie, mention Assez Bien, Université de Rouen.

2001 : 1^{ère} année de Magistère et Licence, mention Assez Bien, Université de Rouen.

2000 : DEUG Sciences de la Vie, Université de Poitiers.

1997 : Baccalauréat Scientifique, lycée de Poitiers.

Expérience dans la recherche

2006 : 3^{ème} année de Thèse de Doctorat en Neurosciences en cotutelle avec l'Université de Fribourg, Suisse (Institut de Physiologie ; Prof. Eric M. Rouiller) et l'Université de Toulouse, France (CNRS UMR 5549, Centre de recherche Cerveau et Cognition (CerCo) ; Dr Pascal Barone).

Sujet : **Processus d'intégration multisensorielle chez le primate : approches anatomo-fonctionnelle et électrophysiologique.**

↳ *techniques : injections de traceurs rétrogrades et antérogrades, microscopie photonique et à fluorescence, analyse et quantification (logiciels Mercator et Neurolucida), techniques immunohistochimiques, entraînement et apprentissage comportemental avec des singes macaques, techniques d'enregistrements électrophysiologiques.*

2003 : Stage de DEA au CerCo, responsables : Dr P. Barone et Dr J. Bullier, Toulouse :
- Intégration multisensorielle chez le marmouset : études anatomo-fonctionnelles.
Délimitation des régions abritant des projections dirigées simultanément vers les différents systèmes sensoriels et définition du motif anatomique de leurs connexions.

↳ *techniques : injections de traceurs rétrogrades, microscopie photonique et à fluorescence, analyse et quantification (logiciel Mercator 4), techniques immunohistochimiques.*

2002 : Stage de maîtrise au laboratoire de neurologie et thérapeutique expérimentale, INSERM U289, responsable : Dr E. Hirsch, 4 mois, Paris:
- Etude de la neurogenèse chez l'adulte à travers un modèle animal de la maladie de Parkinson.

↳ *techniques : immunohistochimiques, Western Blot, culture cellulaire*

Stage : 3 mois de formation à l'Université de Leicester, Angleterre (Magistère).

↳ *anglais et informatique (programmation Fortran 90, IDL, Maple)*

2001 : Stage au CerCo, responsables : Dr C. Fonta et Dr P. Barone, 2 mois, Toulouse :
- analyse de la vascularisation du noyau du tractus optique et du noyau vestibulaire chez le rat durant le vieillissement, dans le cadre de l'étude du réflexe optocinétique.

- localisation de différentes aires corticales en vue d'une étude sur le rôle des connexions entre ces aires, chez le marmouset.

↳ *techniques : histochimiques, immunohistochimiques, analyses d'images (logiciel Optimas)*

2000 : **Stage** à l'Institut de Biologie Moléculaire, resp. : Prof. Berges, et **Stage** au laboratoire des Interactions Cellulaires, resp. : Prof. Müller, 1 mois, Poitiers.

↳ *techniques : clonage de gène, électrophorèse, PCR, chromatographie, spectrophotométrie.*

Communications scientifiques

Publication

Cappe C. & Barone P. Heteromodal connections supporting multisensory integration at early stages of cortical processing in the monkey. *European Journal of Neuroscience* - 2005 Dec; 22(11):2886-902

Cappe C., Morel A. & Rouiller E.M. Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience* – sous presse

Cappe C., Morel A., Barone P. & Rouiller E.M. The thalamus: an alternative pathway for multisensory and motor integration? En préparation

Communication orale

Cappe C. Multisensory integration in the non human primates. *Journée des étudiants en doctorat de la société Suisse des Neurosciences*, Fribourg (Suisse), 16 octobre 2006

Cappe C. Intégration multisensorielle chez le primate non humain : approches anatomiques, comportementales et électrophysiologiques. *Conférencier invité au CerCo*, Toulouse (France), 5 octobre 2006

Cappe C. Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Conférencier invité au Nathan Kline Institute for Psychiatric Research*, New York (USA), 18 novembre 2005

Cappe C. & Barone P. Intégration multisensorielle chez le primate non humain : approches anatomo-fonctionnelles. *Journée jeune de l'IFR "Sciences du Cerveau"*, Toulouse (France), 14 avril 2005

Posters

Cappe C., Barone P. & Rouiller E.M. A psychophysical study of multisensory and motor integration in stimulus detection in monkeys. *5th forum of the Federation of the European Neuroscience Societies*, Vienne (Autriche), 8-12 juillet 2006

Cappe C., Barone P. & Rouiller E.M. Multisensory and motor integration in stimulus detection in monkeys. *7th International Multisensory Research Forum*, Dublin (Irlande), 18-21 juin 2006

Cappe C., Barone P. & Rouiller E.M. Thalamo-cortical connectivity for multisensory and motor integration in monkeys. *Congrès annuel de la société Suisse des neurosciences*, Bâle (Suisse), 28 janvier 2006, Prix du meilleur poster

Cappe C., Barone P. & Rouiller E.M. Anatomical support for a role of the thalamo-cortical pathway in the multisensory integration in monkeys. *35th meeting of the Society for Neuroscience (SFN)*, Washington (USA), 12-16 novembre 2005

Cappe C., Barone P. & Rouiller E.M. Thalamo-cortical connectivity for multisensory and motor integration in the macaque monkey. *6th International Multisensory Research Forum*, Rovereto (Italie), 5-8 juin 2005

Cappe C. & Barone P. Cortical connectivity for multisensory integration in the marmoset. *5th International Multisensory Research Forum*, Barcelona (Espagne), 2-5 juin 2004

Bourses et récompenses

2006 : Prix du meilleur poster du congrès annuel de la société suisse des neurosciences

Bourse de voyage de la Société Suisse des Neurosciences pour le 5ème congrès de la fédération des sociétés européennes de Neurosciences, Vienne (Autriche), 8-12 juillet 2006

2005 : Bourse de l'ANPP (association pour la neuro-psycho-pharmacologie) pour le congrès de la société américaine des neurosciences du 12 au 16 novembre 2005 à Washington

2004-2006 : Aide à la mobilité du ministère français délégué à la recherche dans le cadre de la thèse en cotutelle

2004-2005 : Bourse de mobilité de l'université de Fribourg

2004 : Bourse ATUPS de l'université Paul Sabatier, Toulouse III

Enseignements

2005 : Enseignements de travaux pratiques de neurophysiologie en 2^{ème} année de médecine (Fribourg, Suisse)

2003-2004 : Enseignements de travaux dirigés de biophysique en 1^{ère} année de médecine (Toulouse, France)

2002-2003 : Cours particuliers d'anglais

Renseignements complémentaires

- Membre de la société suisse des neurosciences (2004-2007)

- Formation à l'expérimentation animale, niveau I et spécialisation chirurgie

- Apprécie les voyages à l'étranger (Anglais courant, bonnes notions en Allemand)

Résumé :

Afin d'interagir avec le monde multimodal qui nous entoure, nous devons intégrer simultanément différentes sources d'informations sensorielles (vision, audition, somesthésie...). Une question fondamentale est donc de savoir comment le cerveau intègre les éléments séparés d'un objet défini par plusieurs composantes sensorielles pour former un percept unifié. Le colliculus supérieur a été le principal modèle d'étude de l'intégration polymodale. Au niveau cortical, jusqu'à récemment, les phénomènes d'intégration polymodale paraissaient être une caractéristique que seules possédaient les aires associatives situées au sommet de la hiérarchie du traitement de l'information. Tout d'abord, notre première étude a porté sur les connexions cortico-corticales et a montré l'existence de projections directes entre aires corticales de sensorialités différentes chez le primate non humain. Ensuite, l'étude des projections entre différentes aires corticales sensorielles et motrices et le thalamus nous a permis de mettre en évidence l'existence de noyaux thalamiques qui, par leurs connexions, pourraient représenter une voie alternative pour le transfert des informations de différentes aires corticales sensorielles et/ou motrices. Le thalamus pourrait permettre un transfert plus rapide et même une intégration des informations. Par ailleurs, au niveau comportemental, l'intégration multisensorielle permet une amélioration de la perception. Une expérience que nous avons menée chez des singes macaques dans une tâche de détection de stimuli unimodaux et bimodaux a montré la présence d'un gain multisensoriel significatif qui est le plus marqué près du seuil, qui diminue pour des intensités croissantes au-dessus du seuil et qui, enfin, disparaît à fortes intensités. Enfin, chez ces animaux montrant sur le plan comportemental ce gain multisensoriel, nous avons exploré les mécanismes sous-jacents de l'intégration multisensorielle au niveau des neurones du cortex auditif. Nous avons trouvé des neurones dont les propriétés de décharges reflètent une synergie multisensorielle entre audition et vision. Ainsi, par des approches anatomiques, comportementales et électrophysiologiques, nos résultats apportent des éléments fondamentaux sur les structures cérébrales impliquées dans l'intégration multisensorielle, leurs connexions et les mécanismes existant dans le cerveau pour traiter de façon efficace les différentes informations sensorielles, en vue de la genèse d'une réponse motrice.

Mots clés : intégration multisensorielle et motrice, connexions cortico-corticales, connexions entre le cortex cérébral et le thalamus, comportement, détection sensorielle, vision et audition, enregistrements électrophysiologiques unitaires, primates non humains.

Summary :

In order to interact with the multimodal world which surrounds us, we must integrate simultaneously various sources of sensory information (vision, hearing, body sensation...). A fundamental question is thus to know how the brain integrates the separate elements of an object defined by several sensory components to form a unified percept. The superior colliculus was the main model to study the polymodal integration. At the cortical level, until recently, polymodal integration appeared to be a characteristic that only had the associative areas located at the top of the information processing hierarchy. First of all, our first study related to cortico-cortical connections and showed the existence of direct projections between cortical areas of different sensorialities in the non human primate. Then, the study of projections between different sensory and motor cortical areas and the thalamus enabled us to highlight the existence of thalamic nuclei which, by their connections, could represent an alternative pathway for the information transfer of different sensory and/or motor cortical areas. The thalamus could allow a faster transfer and even an integration of information. In addition, at the behavioral level, multisensory integration allows an improvement of perception. An experiment conducted in macaques monkeys in a detection task of unimodal and bimodal stimuli showed the presence of a significant multisensory gain which is highest at threshold level, which decreases for increasing intensities above threshold and which disappears at high intensities. Lastly, in these animals showing this multisensory gain on the behavioral side, we explored the mechanisms underlying multisensory integration at the neuronal level in the auditory cortex. Thus, using anatomical, behavioral and electrophysiological approaches, our results provide fundamental elements on the cerebral structures implied in multisensory integration, their connections and the mechanisms existing in the brain to treat in an effective way different sensory information, in order to initiate a motor response.

Keywords: multisensory and motor integration, cortico-cortical connections, connections between the cortex and the thalamus, behavioral, sensory detection, vision and audition, electrophysiological units recordings, non human primates.