



**HAL**  
open science

# Rôle des inhibitions corticales dans la dynamique temporelle des réponses neuronales dans le cortex auditif aux signaux de communication acoustiques

Quentin Gaucher

► **To cite this version:**

Quentin Gaucher. Rôle des inhibitions corticales dans la dynamique temporelle des réponses neuronales dans le cortex auditif aux signaux de communication acoustiques. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA11T099 . tel-01413961

**HAL Id: tel-01413961**

**<https://theses.hal.science/tel-01413961>**

Submitted on 12 Dec 2016

**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.



Comprendre le monde,  
construire l'avenir®



UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 419 : *Signalisations et Réseaux Intégratifs en Biologie*,  
Laboratoire : Centre de Neurosciences Paris-Sud (CNRS UMR 8195)

DISCIPLINE : Neurosciences

THÈSE DE DOCTORAT SUR TRAVAUX

soutenue le 11/12/2013

par

Quentin Gaucher

**Rôle des inhibitions corticales dans la dynamique temporelle des réponses neuronales dans le cortex auditif aux signaux de communication acoustiques**

Directeur de thèse :

Jean-Marc EDELIN

Chercheur DR1 (CNRS - UMR8195)

Composition du jury :

Président du jury :  
Rapporteurs :

Hervé DANIEL  
Jan SCHNUPP  
Clément LENA  
Valérie EGO-STENGEL  
Jean-Marc EDELIN

Professeur (Université Paris-Sud)  
Professeur (Université d'Oxford)  
Chercheur CR1 (IBENS - UMR8197)  
Chercheur CR1 (UNIC - UPR3293)  
Chercheur DR1 (CNRS - UMR8195)

Examineurs :

*A mes parents,*

*A mon frère,*

*Pour leur soutien inconditionnel.*

## Remerciements

*J'ai eu la chance d'être autorisé à réaliser mon travail de recherche au sein du Centre de Neurosciences Paris-Sud, ce dont je tiens à remercier chaleureusement le directeur M. Serge Laroche.*

*Je remercie également les différents membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail de thèse. Je remercie en particulier mes rapporteurs, M. Clément Léna et M. Jan Schnupp, et mon examinatrice, Mme Valérie Ego-Stengel. Enfin je remercie chaleureusement M. Hervé Daniel qui a accepté de présider ce jury et qui a toujours marqué un intérêt particulier envers mon travail.*

*Je tiens également à remercier ici mon directeur de thèse, M. Jean-Marc Edeline, pour tout ce qu'il a pu m'apprendre sur la recherche en biologie, tant sur le plan expérimental que sur le plan humain. Merci de m'avoir appris la chirurgie et l'électrophysiologie, et de m'avoir fait découvrir la complexité du fonctionnement cortical, ainsi que la surprenante beauté d'un match de foot arrosé d'une bonne bière. Plus sérieusement, merci de m'avoir appris à réfléchir. Dans notre métier, ça sert toujours !*

*Ces remerciements ne seraient pas complets si j'omettais Boris Gourévitch et Chloé Huetz, auprès de qui j'ai eu le plaisir de m'initier aux joies de la programmation sous MatLab, à l'analyse de données et aux statistiques. Vous avez tous deux fait preuve d'une patience remarquable face à mes questions parfois naïves, souvent redondantes. Sans leurs précieux conseils, seul un tiers des analyses présentées dans cette thèse aurait pu voir le jour, c'est vous dire la mesure de leur contribution à ma formation.*

*La thèse n'est malheureusement pas un chemin de pétales de roses ombragé par des rangées d'arbres à loukoums. Ou disons plutôt que si elle s'en approche parfois, la plupart du temps elle ferait passer un chemin de croix pour une promenade de santé. Fort heureusement, la bonne ambiance et la solidarité entre thésards du CNPS -ou d'ailleurs- fut d'un soutien sans faille. Je tiens donc à remercier, chaleureusement et dans le désordre, la joyeuse bande d'aventurier à la recherche du savoir que j'ai pu côtoyer : Steve rude boy 971 gwada, Pilou le méchant moniteur, Memel et ses perruches, l'inspecteur Alex et ses blagues quotidiennes, Amina et ses pâtisseries, Lucette la bûche, Yaya et ses poissons, Florence et nos pauses cafés, Florian le mélomane, Thomas le discret qui n'en pensait pas moins, Claire la patcheuse, Charlotte et sa campagne, Elsa la tueuse au Famas, Romain les gros biceps, Rémi le philosophe maudit et probablement d'autres que j'oublie... Vous avez tous contribué à faire de ces trois années une expérience tout à fait plaisante.*

*Je remercie également les différents animaliers qui ont pris soin de gérer notre colonie de cobayes avec dévouement et compétence : Calette, Nathalie, Fabien et Céline.*

*Enfin, je tiens à adresser une pensée à ceux qui furent le support de mes travaux expérimentaux et sans qui aucun des résultats présentés ici n'aurait pu voir le jour. La recherche en biologie passe par l'utilisation et le sacrifice d'animaux, et je trouve juste de leur adresser ici une pensée.*

**Gaucher Quentin**  
**Birth: 03/01/1987, Paris (11<sup>e</sup>)**

**gaucher.quentin@gmail.com**

---

**Present situation:**

Third year graduate student at the Center of Neuroscience of Paris Sud (CNPS).

**Education :**

2009-2010: Master 2 Signalisation cellulaire/Neurosciences, Orsay University (Paris 11)

2008 -2009: Master 1 Neurosciences Ludwig Maximilians Universität  
(Munich) within the Erasmus exchange program

2007-2008: Licence biologie moléculaire et cellulaire, Orsay University

2005-2007: DEUG biologie, Orsay University.

2005 : Baccalauréat scientifique

*Languages :* - English – spoken and written  
- Spanish – spoken and written  
- German – spoken

*Computational skills :* MatLab programming

---

**Professional experiences:**

2009 : Laboratory training (2 months). Munich University (LMU) Department of  
Neurosciences.  
*Sound source localization in gerbil and bat*

2009 : Laboratory training (1 month). Augenklinikum (Munich)  
*Histochemical characterization of internuclear and extraocular neurons in the  
abducens nucleus in monkey*

2008 : Laboratory training (3 months). Orsay University  
*Cloning and expression pattern of fgf3 gene in teleost fish *Astyanax mexicanus**

2007 : Laboratory training (6 weeks). Pierre et Marie Curie University  
*Steroid hormones secreted by the ring gland in *drosophila melanogaster**

---

## Liste de publications

### Articles dans des revues internationales à comité de lecture

1. Gaucher Q, Edeline J-M & Gourévitch B (2012). How different are the local field potentials and spiking activities ? Insights from multielectrodes arrays. *Journal of Physiology (Paris)*, 106, 93-103.
2. De Cheveigné, Alain, Jean-Marc Edeline, Quentin Gaucher, & Boris Gourévitch. Component Analysis Reveals Sharp Tuning of the Local Field Potential in the Guinea Pig Auditory Cortex. *Journal of Neurophysiology* 109, no. 1 (January 2013): 261–272.
3. Gaucher, Quentin, Chloé Huetz, Boris Gourévitch, & Jean-Marc Edeline. Cortical Inhibition Reduces Information Redundancy at Presentation of Communication Sounds in the Primary Auditory Cortex. *J. Neurosci.* (2013).
4. Gaucher, Quentin, Chloé Huetz, Boris Gourévitch, Jonathan Laudanski, Florian Occelli, & Jean-Marc Edeline. How Do Auditory Cortex Neurons Represent Communication Sounds? *Hearing Research* (2013).

### Communications affichées

- Edeline J-M, Huetz C, Gourevitch B & Gaucher Q. (2010) Responses to communication sounds in the guinea pig auditory cortex during partial removal of intracortical inhibitions. Soc Neurosci Abstr 40, 275.18.
- Gaucher Q, Gourévitch B, Huetz C, Edeline J-M (2011) Effects of partial removal of intracortical inhibitions on spectrotemporal receptive fields and on response to communication sounds in the guinea pig auditory cortex. 10e Colloque de la Société des Neurosciences, Marseille.
- Edeline J-M, Gaucher Q, Gourévitch B, Huetz, C. (2011) Spike-timing reliability and cross correlations are enhanced by a partial blockage of GABAA inhibitions in the guinea pig auditory cortex. Soc Neurosci Abstr 41, 692.22.
- Gaucher Q, Adenis V, Huetz C, Gourévitch B, Edeline J-M (2012) Rising vs. falling sweeps categorization modifies the functional properties and the temporal precision of auditory cortex neurons. 35th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, San Diego, USA.
- Gaucher Q, Gourévitch B, Huetz C, Edeline J-M (2012) Noradrenergic modulation of spectrotemporal receptive fields (STRF) and responses to vocalizations in the guinea pig auditory cortex 35th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, San Diego, USA.
- deCheveigné A, Edeline J-M, Gaucher Q, Gourévitch B (2012) Sharp LFP tuning revealed by component analysis in guinea pig auditory cortex. 35th Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, San Diego, USA.
- Gaucher Q, Huetz C, Tith C, Adenis V, Gourévitch B & Edeline JM. (2012) Categorization between Rising vs. Falling sweeps: Does it affect similarly the functional properties and temporal precision of auditory cortex neurons after an aversive and an appetitive task? 4th International Conference on Auditory Cortex, Lausanne.
- Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B & Edeline JM. (2012) Modulation of spectrotemporal receptive fields (STRF) and of responses to vocalizations by norepinephrine in the guinea pig primary auditory cortex. 4th International Conference on Auditory Cortex, Lausanne. Switzerland.
- Arkadiusz Stasiak, Jean-Marc Edeline<sup>1</sup>, Quentin Gaucher<sup>1</sup>, Christian Lorenzi<sup>2</sup> and Ian M. Winter. (2013) The temporal responses of single units in the ventral cochlear nucleus to conspecific vocalisations in normal hearing or following a mild sensorineural hearing loss. Association for Research in Otolaryngology

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction générale</b>	9
1.1	Organisation générale des systèmes sensoriels	9
1.2	Organisation générale des cortex sensoriels	9
1.2.1	Champ récepteur cortical	10
1.2.2	Organisation générale des voies ascendantes	11
1.3	Anatomie du système auditif	12
1.3.1	Cochlée	12
1.3.2	Relais sous thalamiques	13
1.3.3	Cortex auditif primaire	15
1.4	Réseau inhibiteur cortical	19
1.4.1	Types cellulaires	19
1.4.2	Récepteurs GABAergiques	26
1.4.3	Circuits corticaux	28
1.4.4	Rôle fonctionnel des inhibitions dans le cortex auditif	33
1.5	Codage cortical de l'information auditive	41
1.5.1	Des réponses corticales à des stimuli simples aux réponses à des stimuli naturels	41
1.5.2	Codage neuronal : définition	42
1.5.3	Les différentes méthodes d'étude du code neuronal	46
1.5.4	Codage par population de neurones	49
1.5.5	Codage des signaux de communication acoustique	51
1.5.6	Implications du réseau cortical dans l'élaboration des motifs temporels	53
1.5.7	Article : Comment les neurones du cortex auditif représentent les signaux de communication acoustique ?	55
1.6	Neuromodulation et traitement sensoriel cortical	67
1.6.1	Systèmes neuromodulateurs	67
1.6.2	Rôles des neuromodulateurs dans les systèmes sensoriels	72
1.7	Intermède	78
<b>2</b>	<b>Méthodes</b>	79
2.1	Animaux	79
2.2	Réponses du tronc cérébral auditif (ABR)	79
2.3	Chirurgie	79
2.4	Enregistrements	80
2.5	Stimuli	80
2.5.1	Stimuli artificiels	80
2.5.2	Stimuli naturels	81

2.6	Protocole.....	82
2.6.1	Modulation GABAergique .....	82
2.6.2	Modulation Noradrénergique.....	82
2.7	Analyses .....	82
2.7.1	Réponse aux sons purs.....	82
2.7.2	Réponses aux vocalisations.....	83
2.7.3	Corrélation d'activité entre sites corticaux.....	83
2.7.4	Information mutuelle.....	83
2.7.5	Redondance des réponses .....	84
3	<b>Résultats</b> .....	85
3.1	Effets d'une réduction des inhibitions corticales sur le traitement de l'information sensorielle dans le cortex auditif primaire. ....	85
3.1.1	Rappel du contexte de l'expérience .....	85
3.1.2	Résultats.....	85
3.1.3	Effets sur les réponses aux vocalisations .....	86
3.1.4	Discussion de cette étude .....	87
3.1.5	Article : Les inhibitions corticales réduisent la redondance d'information corticale ...	90
3.2	Effets d'une modulation noradrénergique sur les réponses corticales aux vocalisations .	108
3.2.1	Contexte de l'expérience .....	108
3.2.2	Résultats.....	109
3.2.3	Discussion de cette étude.....	124
4	<b>Discussion générale</b> .....	130
4.1	Stratégie utilisée : pertinence et limitations.....	130
4.2	Information corticale .....	130
4.2.1	Information mutuelle et modulation pharmacologique de l'activité corticale .....	131
4.2.2	Motifs temporels et code neuronal .....	133
4.3	Rôle du cortex .....	135
4.3.1	Spécificité de l'activité corticale .....	135
4.3.2	Motifs temporels et représentations neuronales.....	137
4.3.3	Régulation des entrées thalamo-corticales .....	138
4.4	Conclusion.....	139
5	<b>Bibliographie</b> .....	141
6	<b>Annexe</b> : Quelles sont les différences entre le potentiel de champ local et l'activité multi-unitaire ? .....	158

## Liste des abbreviations

AAF : Anterior Auditory Field  
ACh : Acetylcholine  
BF : Basal Forebrain, prosencéphale basal  
BF : Best Frequency  
BIC : Bicuculine  
CB : Calbinbine (protéine de liaison au calcium)  
CCK : Cholécystokinine  
CF: Characteristic Frequency  
CR : Calréinine (protéine de liaison au calcium)  
dB SPL : decibel Sound Pressure Level  
DMR : Dynamic Moving Ripple  
EEG : Electroencéphalogramme  
FFI : Feed Forward Inhibition - inhibition antérograde  
FR : Firing Rate, taux de décharge évoqué  
FS : Fast Spiking  
GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique  
GBZ : Gabazine  
HRP : Horseradish Peroxidase  
ip : intra-peritoneal  
LC : Locus Coeruleus  
LI : Lateral Inhibition  
mChR : Récepteur Cholinergique muscarinique  
MI : Mutual Information  
MUA : Multi-Unit-Activity, Activité multi-unitaire  
NA : Noradrénaline  
NBM : Nucleus Basalis Magnocellularis, Noyau basal de Meynert  
NCD : Noyau Cochléaire Dorsal  
nChR : Récepteur Cholinergique nicotinique  
NCV : Noyau Cochléaire Ventral  
NPY : Neuropeptide Y  
PA : Potentiel d'Action.  
PLC : Phospholipase C  
PPS : Potentiel Post-Synaptique  
PPSE / I : Potentiel Post-Synaptique Excitateur / Inhibiteur. (EPSP / IPSP en anglais).  
PPSI/PPSE : Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur/Excitateur  
PSTH : Post Stimulus Time Histogram  
PV : Parvalbumine (protéine de liaison au calcium)  
RS : Regular Spiking  
SOM : Somatostatine  
STRF : Spectro-Temporal Receptive Field  
VIP : Peptide Vasoactif Intestinal

# 1 Introduction générale

## 1.1 Organisation générale des systèmes sensoriels

Percevoir son environnement est une tâche indispensable à la survie des organismes vivants. Ce constat est vrai des organismes les plus simples –une bactérie est capable de percevoir et d'intégrer la signature chimique d'une source de nutriments– aux plus complexes. Chez les mammifères terrestres, la perception de l'environnement passe par cinq modalités sensorielles différentes (vision, audition, tact, olfaction, gustation). Ces modalités reposent toutes sur la détection d'un signal physique ou chimique par un organe récepteur spécialisé et sur la transduction de ce signal en un signal physiologique invariant : le potentiel d'action. Les trains de potentiels d'action produits par ces organes sont ensuite traités de manière indépendante et parallèle par le système nerveux central. A l'exception du bulbe olfactif et de la rétine, les organes récepteurs des différentes modalités sensorielles envoient des projections nerveuses vers des noyaux du tronc cérébral. Ces noyaux projettent ensuite vers le thalamus, qui est la structure cérébrale centralisant les entrées vers le cortex. Les noyaux thalamiques des différentes modalités sensorielles projettent chacune vers une région dédiée du néocortex. Les régions corticales recevant une majorité d'entrées sensorielles du thalamus sont appelées cortex sensoriels primaires. Il existe également des régions corticales attenantes qui reçoivent des projections en provenance du cortex sensoriel primaire et du thalamus. Ces régions sont appelées cortex sensoriels secondaires. Dans le système visuel, auditif et somesthésique, il existe une organisation similaire du système thalamo-cortical. Les neurones du noyau thalamique au sein desquels la topographie de la périphérie est préservée (le LGN, le MGv, le VB) projettent sur l'aire corticale primaire, alors que les noyaux thalamiques où cette topographie n'est pas préservée (le pulvinar, le MGd) projettent sur des aires corticales secondaires (revu dans Lee and Sherman, 2008, 2011; Sherman and Guillery, 1996, 2002). Une revue détaillée des aires auditives primaires et non-primaires sera proposée au chapitre 1.3.3.

De par son caractère archaïque, le système olfactif constitue une exception à ce schéma d'organisation. Les neurones olfactifs projettent vers les glomérules du bulbe olfactif, qui est une structure indépendante du cortex mais faisant également partie du télencéphale. Les projections efférentes du bulbe olfactif se séparent en deux catégories : (i) les projections directes vers le cortex olfactif et des régions avoisinantes du lobe temporal ou (ii) un tractus à deux relais passant par les neurones du tubercule olfactif puis par le noyau médiodorsal du thalamus avant d'innervier le cortex orbitofrontal. Cette configuration anatomique unique place le système olfactif à part des autres systèmes sensoriels.

## 1.2 Organisation générale des cortex sensoriels

Les différentes aires sensorielles du néocortex partagent un certain nombre de caractéristiques communes. La caractéristique la plus notable du néocortex est d'être divisé en six couches anatomiquement distinctes. L'organisation laminaire du néocortex a été décrite par Ramon y Cajal dès le début du XXème siècle, et cette convention a été conservée depuis. Ces couches sont différenciées les unes des autres par la cytoarchitecture des neurones qui les composent, ainsi que par leurs projections. Ces dernières sont organisées et peuvent cibler certaines couches en particulier, ou certains neurones en particulier. L'organisation en six couches est considérée être une caractéristique spécifique du néocortex des mammifères. Le fait que cette organisation soit conservée chez tous les mammifères dont le néocortex a été étudié montre qu'une pression évolutive importante est maintenue sur ce paramètre. En particulier, le fait d'organiser les projections neuronales pour les contraindre à suivre une organisation (laminaire, ou sous forme de

structures cérébrales de manière plus générale) permet de limiter la quantité de fibres nerveuses utilisées par le cerveau, et *in fine* de limiter la taille de celui-ci (Mitchison, 1991, 1992). De plus, le fait que les projections des neurones corticaux soient guidées au cours du développement du cortex suggère que des micro-circuits corticaux existent, et qu'ils soient semblables dans les différentes régions du néocortex. Pour cette raison, de nombreuses études se sont attachées à décortiquer l'anatomie des connexions corticales, et à déterminer les relations entre l'architecture de ces connexions et leur fonction. La circuiterie de base des cortex sensoriels sera détaillé plus loin.

L'organisation laminaire en six couches est tirée d'observations d'anatomistes du début du XX<sup>ème</sup> siècle (Ramon y Cajal, Brodmann), et cette organisation est toujours admise de nos jours. Cependant il convient de noter qu'il existe quelques entorses à cette règle, qui sont masquées par des choix de nomenclature. Par exemple la couche IV du cortex visuel est subdivisée en 3 sous couches A, B et C.

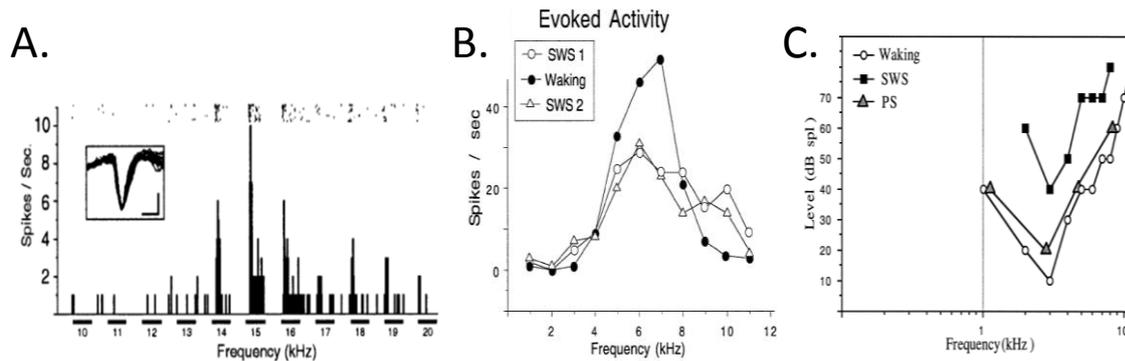
### 1.2.1 Champ récepteur cortical

Dans toutes les modalités sensorielles, on peut définir par le concept de champ récepteur<sup>1</sup> la partie de l'espace sensoriel (visuel, auditif somesthésique, olfactif, gustatif) qui est capable d'activer un neurone du système nerveux central. Dans le système auditif, les champs récepteurs des neurones correspondent à une gamme de fréquence. Les stimuli acoustiques (l'équivalent pour le système visuel de l'espace) sont décomposés en bandes de fréquence par la cochlée grâce aux propriétés biomécaniques de la membrane basilaire puis la précision des connexions anatomiques permet de préserver la tonotopie existant dans la cochlée à chaque étage du système auditif (voir chapitre 1.3.1).

Concrètement, les tests des champs récepteurs des neurones du système auditif consistent à présenter une large gamme de fréquence pour déterminer la fréquence caractéristique des neurones c'est-à-dire la fréquence pour laquelle le neurone émet des potentiels d'action à la plus basse intensité possible. Lorsque l'on détermine le seuil de réponse pour l'ensemble des fréquences testées on obtient le champ récepteur complet du neurone enregistré qui est parfois aussi appelé « courbe d'accord aux fréquences ». Lorsque les réponses sont simplement quantifiées en fonction de la fréquence du stimulus à une seule intensité, on parle de « courbe de réponse iso-intensité » (voir Figure 1B et C). Comme nous le verrons plus loin ces courbes de réponses iso-intensité ou ces champs récepteurs ont été maintenant remplacées par des champs récepteurs spectro-temporels (appelés STRF) afin d'ajouter une dimension temporelle à la réponse aux fréquences. Le désavantage du STRF est de ne pas présenter la dimension intensité. Le STRF est donc une représentation uni-intensité d'une réponse en fonction du temps et de la fréquence. C'est cette représentation que nous avons utilisé lors de nos expériences.

---

<sup>1</sup> Si ce terme a été utilisé pour la première fois par Sherrington en 1906, c'est Hartline qui a proposé l'acceptation actuel de ce terme en 1938 lorsqu'il étudiait les réponses des cellules ganglionnaires de la rétine: *"Responses can be obtained in a given optic nerve fiber only upon illumination of a certain restricted region of the retina, termed the receptive field of the fiber"*.



**Figure 1: Différentes représentations des champs récepteurs du système auditif. A. Représentation en rasters et péri-stimulus time histogram (PSTH) : Durant une expérience, les décharges du neurone enregistré peuvent être représentées sous formes d'un raster (ou dot-display) où chaque point figure l'apparition d'un potentiel d'action (PA) au fur et à mesure des présentations (20 ici) d'une série de fréquences (11 ici). Le PSTH présente la somme des PA évoqués par les différentes fréquences avec des classes de temps de 5ms. (Extrait de Manunta et Edeline 1999). B. Courbe d'accord iso-intensité : les PSTH présentés en A sont quantifiés en sommant le nombre de PA apparu au cours de la présentation de chaque fréquence. (Extrait de Edeline et al. 2000). C. Lorsque des courbes d'iso-intensité sont obtenues à une série d'intensité allant du seuil de décharge évoquée du neurone (ici 10dB SPL) à l'intensité maximale testée (ici 80 dB SPL), on obtient le champs récepteur du neurone (ou l'aire de réponse du neurone au travers des fréquences et des intensités). (Extrait de Edeline et al., 2000) .**

### 1.2.2 Organisation générale des voies ascendantes

Quelle que soit la modalité sensorielle considérée, la topographie de l'organe récepteur est préservée jusqu'au niveau du cortex sensoriel primaire. A cette organisation laminaire se superpose une organisation en colonne, qui est dépendante de la modalité sensorielle considérée. Cette organisation en colonne est étroitement dépendante de la structure même des systèmes sensoriels. En effet, les organes récepteurs des différents systèmes sensoriels sont organisés de manière à cartographier l'information sensorielle qu'ils traduisent. Dans le système visuel, les cellules ganglionnaires de la rétine sont activées par l'arrivée de photons à différentes longueurs d'ondes, et l'emplacement des cellules ganglionnaires activées reflète l'endroit du champ visuel d'où ont été émis les photons. Cette organisation spatiale est conservée dans les différents relais du système. De fait, les cellules ganglionnaires d'une région précise de la rétine projettent spécifiquement sur les neurones d'une région donnée d'un noyau thalamique : le corps genouillé latéral. En d'autres termes, des cellules voisines de la rétine innervent des cellules voisines du corps genouillé latéral. Cette propriété est appelé rétinotopie, et est conservée jusqu'au cortex visuel primaire (V1). De la même manière, les neurones du système somesthésique sont organisés spatialement en fonction de la localisation des récepteurs somesthésiques cutanés. De fait, la localisation spatiale des neurones du cortex somesthésique recevant des informations de régions contiguës est elle-aussi contiguë. Le cas particulier du système auditif sera détaillé dans le chapitre 1.3.3.1 (cortex auditif primaire). Cette organisation particulière des systèmes sensoriels fait que des neurones d'une colonne donnée d'un cortex sensoriel primaire répondent tous aux mêmes caractéristiques du stimulus.

## 1.3 Anatomie du système auditif

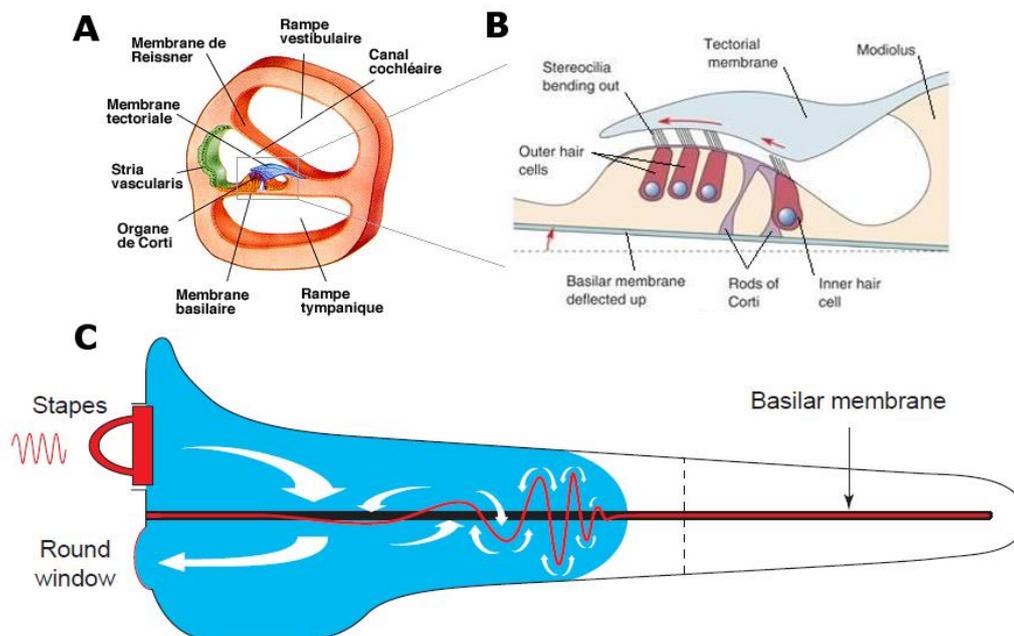
### 1.3.1 Cochlée

Comme dans le cas de d'autres systèmes sensoriels, l'intégration d'un son débute par la transduction d'un signal physique en un signal physiologique. Dans le cas du système auditif, cette étape est assurée par la cochlée, un organe situé dans l'oreille interne. Cet organe est composé d'un canal osseux enroulé sur lui-même en contact avec l'étrier au niveau de la fenêtre ronde. Ce canal est subdivisé en trois compartiments : la rampe vestibulaire, la rampe tympanique et le canal cochléaire. La rampe tympanique et le canal cochléaire sont séparés par la membrane basilaire, sur laquelle repose l'organe de Corti (voir Figure 2A). Cet organe contient les cellules ciliées responsables de la transduction du signal. À l'apex de la cochlée, le canal cochléaire se referme alors que la rampe vestibulaire et la rampe tympanique sont reliées par un orifice : l'hélicotrème. La vibration produite par un son est transmise par l'étrier à la périlymphe (liquide présent dans les rampes vestibulaire et tympanique, voir Figure 2C), ce qui induit un mouvement de la membrane basilaire. Ce mouvement induit un déplacement de l'organe de Corti par rapport à la membrane tectoriale, ce qui provoque une déflexion (de l'ordre de la dizaine de nm) des cils des cellules ciliées de l'organe de Corti (Figure 2B). Cette déflexion induit une dépolarisation de la cellule ciliée via des canaux  $K^+$  mécanosensibles<sup>2</sup> et des canaux calciques voltage-dépendants, qui conduit à une libération de glutamate. *In fine*, ce mécanisme conduit à l'émission de potentiels d'action par les neurones du ganglion spiral. La propriété fondamentale de la cochlée est que la distance de propagation d'une onde sonore dans les rampes tympanique et vestibulaire dépend de sa fréquence. Les sons à haute fréquence se propagent peu, et induisent une déflexion maximale de la membrane basilaire proche de la base de la cochlée. À l'inverse, les sons à basse fréquence se propagent plus loin et induisent une déformation maximale de la membrane basilaire proche de l'apex de la cochlée. L'amplitude de la déformation étant proportionnelle à la quantité de neurotransmetteur libéré, on voit que la cochlée agit comme un filtre découpant le son en bandes de fréquence (Nobili et al., 1998; revue dans Bear et al., 1996). Cette organisation spatiale correspondant à l'organisation en fréquence du stimulus est nommée tonotopie, et est une propriété qui est conservée tout au long des voies auditives.

Cependant, la cochlée ne se limite pas à un filtre linéaire des fréquences. Les cellules ciliées de l'organe de Corti forment deux populations, les cellules ciliées internes et externes. Les cellules ciliées internes sont spécialisées dans la détection d'une déflexion des cils, et les cellules ciliées externes peuvent amplifier le mouvement de la membrane basilaire, augmentant ainsi le contraste entre différentes fréquences (Ashmore and Kolston, 1994). Ce phénomène, suspecté de longue date (Davis, 1983; Gold, 1948) est aujourd'hui clairement admis, même si il n'y a pas encore de consensus quant aux mécanismes mis en œuvre au niveau cellulaire (revue dans Ashmore et al., 2010).

---

<sup>2</sup> Dépolarisation rendue possible par le fait que la concentration en  $K^+$  de la périlymphe est bien supérieure à celle du milieu intracellulaire. Voir pour détail la revue de Anniko and Wróblewski (1986).



**Figure 2: Organisation anatomo-fonctionnelle de la cochlée. (A) Coupe transversale de cochlée. (B) Schéma de l'organe de Corti. La déflexion de la membrane basilaire entraîne une déflexion des cils des cellules ciliées fixés à la membrane tectoriale. (C) Schéma d'une coupe latérale d'une cochlée déroulée. Flèches blanches : mouvements de la périlymphe induits par un son à 3KHz. Tracé rouge : mouvements de la membrane basilaire, agrandi  $10^6$  fois. La déflexion de la membrane basilaire est maximale à une distance donnée de la fenêtre ovale, qui est dépendante de la fréquence du son. A et B d'après (Bear et al., 1996), C d'après (Nobili et al., 1998).**

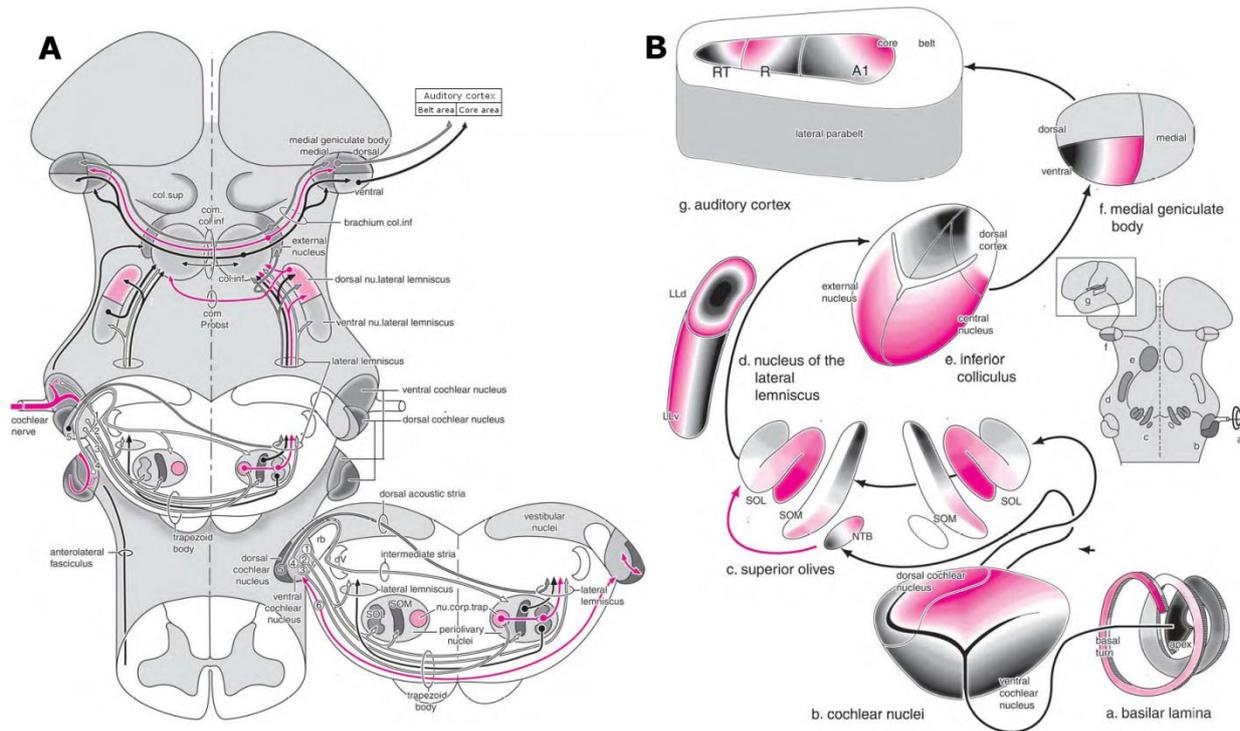
La cochlée permet donc la décomposition d'un signal acoustique en fonction de sa fréquence, de son intensité et de son décours temporel. Ces informations se reflètent respectivement dans la localisation des cellules ciliées dépolarisée, la force et la synchronisation de cette dépolarisation (Heil et al., 2011) et son décours temporel ; ces informations sont conservées dans les différents étages du système auditif.

### 1.3.2 Relais sous thalamiques

Le faisceau d'axones des neurones du ganglion spiral forme le nerf auditif (nerf VIII) et innerve le noyau cochléaire ipsilatéral. Le noyau cochléaire est divisé en deux régions, le noyau cochléaire dorsal (NCD) et le noyau cochléaire ventral (NCV). La tonotopie créée au niveau de la cochlée est conservée dans ces deux régions : les neurones innervant la base de la cochlée projettent vers les neurones dorsaux du NCV et du NCD. A l'inverse, les neurones innervant l'apex de la cochlée projettent vers les neurones ventraux du NCV et du NCD (voir Figure 3). Il a longtemps été admis que le noyau cochléaire recevait exclusivement une innervation ipsilatérale. Des études récentes semblent cependant montrer que le NCD et le NCV reçoivent des projections du noyau cochléaire contralatéral, ainsi que des projections centrifuges de noyaux supérieurs intégrant des entrées ipsi- et contra-latérales (Davis, 2005; Doucet et al., 2009).

Au-delà du noyau cochléaire, les voies auditives sont relativement dispersées. Il est important de noter que toutes ces voies convergent vers le colliculus inférieur où elles forment des synapses sur les cellules relais. Une vision répandue est que le rôle des différentes voies en amont du colliculus

consiste à séparer les différentes informations extraites du signal acoustique et à les traiter de manière parallèle, avant de les réunifier au niveau du colliculus inférieur. Cette réunification concerne avant tout les indices liés à la détection de sources sonores (Bear et al., 1996; Grothe et al., 2010; Huijzen et al., 2008; Irvine, 1992). Dans un souci de concision, nous ne décrivons que la voie dite principale, qui ne comporte que des relais organisés de manière tonotopique (Figure 3B) et qui représente la majorité des projections en termes de nombre de fibres nerveuses. L'anatomie de ces voies est décrites en détail dans le livre de Huijzen et collègues (2008). Une partie des axones des neurones du NCV projette sur un ensemble ipsilatéral de noyaux appelé complexe olivaire supérieur. Un autre ensemble de fibres innerve le complexe olivaire contralatéral soit directement via des synapses glutamatergiques, soit indirectement via un relais par les neurones glycinergiques du corps trapézoïdal. Le complexe olivaire est composé de trois noyaux principaux et d'un noyau périphérique. Les interactions excitatrices et inhibitrices entre les complexes olivaires ipsi- et contralatéraux font que le complexe olivaire est considéré comme le siège de l'élaboration d'indices binauraux impliqués dans la localisation de sources sonores (revue dans Grothe et al., 2010). Le relais suivant de la voie principale est le lemnisque latéral, composé d'un noyau dorsal et d'un noyau ventral, tous deux tonotopiques. Le lemnisque latéral dorsal reçoit des projections excitatrices et inhibitrices de l'olive supérieure (du MSO et du LSO respectivement, voir Figure 3A). Le lemnisque latéral ventral reçoit la majorité de son innervation directement du noyau cochléaire contralatéral et du noyau du corps trapézoïdal ipsilatéral. Les projections du lemnisque latéral dorsal sont inhibitrices, celles du lemnisque latéral ventral sont excitatrices et toutes deux ciblent entre autre le colliculus inférieur. Notons également qu'une partie de l'innervation en provenance du complexe olivaire cible directement le colliculus inférieur. Ce dernier est subdivisé en trois régions : le noyau central, le cortex dorsal et le cortex latéral. La totalité des voies auditives ascendantes forme un relais dans un de ces noyaux. Le noyau central reçoit des projections du lemnisque latéral ventral et dorsal, ainsi que du complexe olivaire. Le cortex dorsal reçoit des projections du lemnisque latéral dorsal. Le cortex latéral reçoit des projections du lemnisque latéral dorsal ainsi que du noyau central du colliculus inférieur. Les projections du colliculus inférieur ciblent principalement le corps genouillé médian, dernier relai sous-cortical de l'information auditive. Le noyau central projette sur le corps genouillé médian ventral (MGv), le cortex dorsal projette sur le corps genouillé dorsal (MGd) et le cortex latéral projette sur le corps genouillé médial (MGm). Les projections thalamo-corticales seront abordées au chapitre suivant.



**Figure 3: Schéma de voie auditive ascendante principale, de la cochlée au cortex auditif primaire chez l'homme. (A) Détail des projections des noyaux auditifs du tronc cérébral. (B) Les noyaux tonotopiques de cette voie sont représentés en dégradé de couleur, le noir correspondant aux régions répondant aux basses fréquences, le violet aux hautes fréquences. Flèches noires : projections excitatrices, flèches roses : projections inhibitrices. SOL : Olive Supérieure Latérale. SOM : Olive supérieure Médiale. NTB : Noyau du corps trapézoïdal. LLD : Lemnisque Latéral dorsal. LLv : Lemnisque Latéral ventral. D'après Huijzen et al., 2008.**

Seul l'aspect anatomique des connexions entre les différents relais sous-thalamiques a été abordé dans le paragraphe précédent. Le rôle fonctionnel des différents noyaux, ainsi que leur implication dans différents aspects du traitement de l'information auditive (localisation de sources sonores, extraction de paramètres, interactions multimodales...) fait l'objet d'une littérature aussi intéressante que diversifiée. Faire la revue exhaustive de ces processus serait trop long dans le cadre de cette thèse, mais il est important de garder à l'esprit que la réponse corticale à un stimulus acoustique est conditionnée par l'ensemble des processus sous-corticaux.

### 1.3.3 Cortex auditif primaire

#### 1.3.3.1 Localisation et organisation anatomique

Le cortex auditif est localisé au niveau temporal, et est subdivisé en plusieurs aires corticales suivant des critères anatomiques et physiologiques. Le nombre d'aires identifiées est extrêmement variable suivant l'espèce étudiée : on en dénombre trois (Shi and Cassell, 1997) ou cinq (Polley et al., 2007) chez le rat, six chez la gerbille (Thomas and López, 2003), treize chez le chat (Lee and Winer, 2005), et jusqu'à douze ou plus chez le macaque (Kaas and Hackett, 1998). Dans tous les cas, chez l'ensemble des mammifères étudiés à ce jour, on distingue un cœur d'aires primaires organisées tonotopiquement au centre, et des aires secondaires organisées en ceintures autour. Suivant les espèces, les aires primaires sont au nombre de une (chauve-souris *Pteronotus personatus*, Tang and Suga, 2008) à trois (macaque, Kaas and Hackett, 2000), et le sens de la tonotopie est inversé d'une

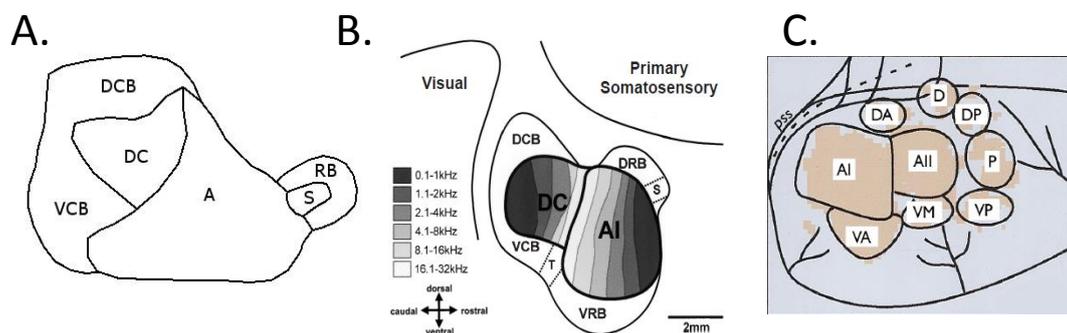
aire à l'autre. Les aires secondaires forment une ceinture autour des aires primaires, ou chez les mammifères dont le cortex est le plus développé, deux ceintures concentriques (belt et parabelt, chez le primate). Historiquement, la première expérience de cartographie des réponses corticales a utilisé une stimulation électrique de la cochlée (Woolsey and Walzl, 1942) avant que des stimuli auditifs ne soient utilisés (Rose and Woosley, 1949). A cette époque, la plupart des travaux étaient réalisés chez le chat, d'abord avec le recueil de potentiels évoqués (dans les années 50-60) puis le recueil des décharges des neurones corticaux soit en activité unitaire (un seul neurone, voir Evans and Whitfield, 1964) soit en activité multiunitaire (un petit groupe de neurones, voir Merzenich et al., 1975). Bien que certains auteurs, en se basant sur le modèle « chat », essaient actuellement d'imposer un schéma d'organisation comportant trois aires primaires tonotopiques et dix aires secondaires (Lee and Winer, 2005), le débat est loin d'être terminé. Par exemple chez le rat, les quatre travaux de cartographie électrophysiologique du cortex auditif ayant été publiés entre 1998 et 2007 s'accordent uniquement sur l'organisation rostro-caudal d'une aire primaire mais trouvent des nombres d'aires primaires et secondaires différents et des schémas d'organisation différents (Doron et al., 2002; Kilgard and Merzenich, 1999; Polley et al., 2007; Rutkowski et al., 2003) Notons, que les études en imagerie optique (signal intrinsèque cortical ou par cristaux sensibles au voltage) viennent encore complexifier les schémas d'organisation proposés par les travaux électrophysiologiques (Nelken et al., 2004, 2008).

Chez le cobaye, animal sur lequel j'ai effectué mon travail, les premiers travaux visant à diviser le cortex auditif en différentes aires datent de la fin des années 1970. Des enregistrements multi-unitaires de réponses à des sons purs ont permis d'isoler deux aires tonotopiques contiguës dans le cœur du cortex auditif. Par analogie avec les travaux précédents chez le chat, la plus postérieure de ces deux aires a été nommée AI, et la plus antérieure AAF, ces deux aires fusionnant au niveau des hautes fréquences comme cela est le cas chez le chat et chez de nombreuses espèces. Ces études ont occasionnellement remarqué différentes aires secondaires organisées en ceinture (Hellweg et al., 1977; Kayser and Legoux, 1963). De manière très surprenante, seule l'étude de Robertson et Irvine reprendra cette nomenclature (Robertson and Irvine, 1989). Les autres études, si elles ont confirmé les conclusions des études initiales quant à la composition du cœur, ont par contre proposé une autre nomenclature (Redies et al., 1989a, 1989b). Désormais, l'aire la plus antérieure du cœur est nommée AI (AAF initialement), et la plus postérieure DC (Dorso-Caudal field, AI initialement) par Redies et collègues. Une aire secondaire rostrale tonotopique très circonscrite (1mm<sup>2</sup>), le champ S (Small field) fait son apparition (Redies et al., 1989b). Ces études ont également délimité trois aires secondaires organisées en ceintures : deux aires caudales entourant DC, DCB (Dorso-Caudal Belt) et VCB (Ventro-Caudal Belt), et une aire rostrale qui entoure le champ S, RB (Rostral Belt, voir Figure 4A). Dans les aires primaires (AI et DC), les neurones ont des latences de réponse plus courtes que dans les aires secondaires. Communément à tous les mammifères, il existe chez le cobaye une différence d'afférentation thalamique entre les aires primaires et secondaires. A savoir, les aires primaires AI et DC sont innervées par la partie ventrale, tonotopique du thalamus auditif (le MGv), alors que les aires de la ceinture sont innervées par les aires non-tonotopiques du thalamus auditif à savoir le MGm et le MGs. Notons que dans cette étude, la délimitation des subdivisions du thalamus auditif diffère notablement de ce qui est décrit chez l'ensemble des autres espèces. En particulier, Redies et collègues ne décrivent pas de partie dorsale du thalamus auditif (alors cette subdivision est clairement identifiée sur la base de critère histochimique dans l'étude d'Edeline et collègues, 1999) mais ils décrivent des subdivisions qui ne sont que peu ou pas représentées chez les autres espèces comme le MGs. Selon Redies et collègues, les aires DCB et VCB sont innervées par le MGm ; RB est innervée par le MGs et le MGm. L'innervation du champ S provient également du MGv, mais de cellules anatomiquement distinctes de celles innervant AI et DC (Redies et al., 1989a). Deux études

plus récentes (Wallace et al., 2000, 2002) combinant enregistrements extra-cellulaires et marquages histochimiques (coloration de la myéline et de la cytochrome oxydase) corroborent les conclusions de Redies et collègues tout en apportant quelques modifications à la délimitation des aires secondaires. Dans ces études, le champ S est situé en position rostrale par rapport à la ceinture rostrale (rebaptisée DRB, qui vaut pour Dorso-rostral Belt) et une nouvelle aire secondaire ventrale par rapport à AI, appelée VRB (qui vaut pour Ventro-Rostral Belt), est caractérisée. Les auteurs considèrent également qu'il existe une zone T (Transition zone) à la jonction entre VRB et DRB, dans le prolongement de la jonction entre AI et DC (voir Figure 4B). Les neurones de cette zone répondent aux sons purs et au bruit blanc, mais ne font pas partie du gradient tonotopique de AI et de DC ce qui en fait une zone distincte des quatre régions avoisinantes (Wallace et al., 2000, 2002).

La cartographie des aires corticales du cobaye a également été étudiée par imagerie optique avec des colorants sensibles au voltage. Les études utilisant cette technique ont permis de confirmer l'existence de deux champs tonotopiques primaires fusionnant au niveau des hautes fréquences (AI/DC chez Nishimura et al., 2007 ; AI/AII chez Horikawa et al., 2001, voir Figure 4C). L'étude menée par Horikawa et collègues a également confirmé que la latence de réponse des neurones des aires primaires est plus courte que celle des aires secondaires. Au niveau des aires secondaires, ces études tendent à fractionner les aires de la ceinture en plusieurs zones séparées par des régions moins actives.

En conclusion, si des désaccords existent dans la littérature quant à la localisation et au nombre d'aires auditives secondaires du cobaye, un consensus clair est atteint concernant les deux aires primaires AI et DC. Dans cette thèse, nous conserverons la nomenclature utilisée par Wallace et collègues bien qu'elle ne respecte pas celle tirée des études chez le chat et le rat qui est la plus répandue. Les propriétés de réponse des neurones de AI et de DC sont similaires en terme de temps de latence et de champ récepteur, et l'afférence principale de ces deux régions provient de la partie tonotopique du thalamus auditif, le MGv. Notons qu'ici l'expression « afférence principale » désigne les afférences provenant de la structure provoquant les réponses évoquées les plus fortes dans le cortex auditif primaire. Cette distinction ne se reflète pas dans le nombre de fibres, puisque l'innervation du cortex auditif primaire provient à 15% du thalamus, à 15% du cortex contralatéral et à 70% du cortex ipsilatéral (Lee et al., 2004a, 2004b).



**Figure 4 : Subdivision et nomenclature des différentes aires du cortex auditif chez le Cobaye. A : Reproduction d'après Redies et al (1989b, Electrophysiologie). AI : Auditory I. DC : Dorsocaudal field. DCB : Dorsocaudal Belt. VCB : Ventrocaudal Belt. RB : Rostral Belt. S : Small field. B : d'après Wallace et al (2000, Electrophysiologie). DRB : Dorsorostral Belt. VRB : Ventro-rostral Belt. T : Transition zone. C : d'après Horikawa et al (2001, Imagerie optique).**

En plus des voies exclusivement auditives décrites dans les deux chapitres ci-dessus, différents noyaux du système auditif projettent vers d'autres systèmes. Par exemple, les parties non tonotopiques du corps genouillé médian (MGm, MGd) projettent vers l'amygdale et les ganglions de la base (revue dans Banks and Smith, 2011). Notons aussi qu'il existe un système de projections rétrogrades complexe depuis le cortex auditif vers chacun des noyaux décrits ci-dessus, ainsi que de chacun des noyaux sous-corticaux vers les noyaux qui lui sont inférieurs, système qui sera décrit ci-après.

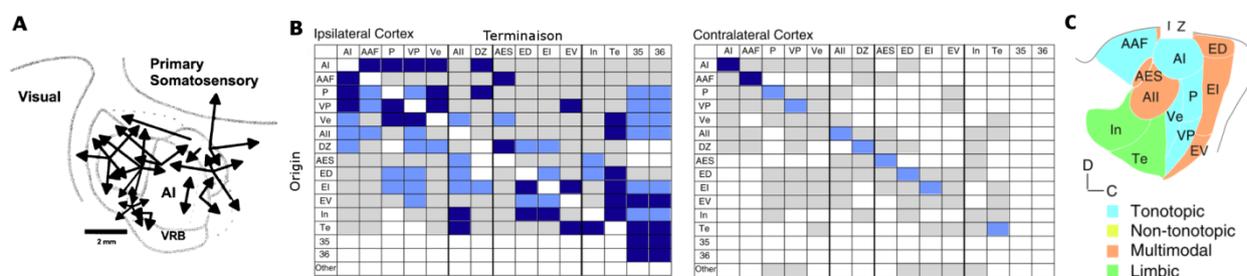
### 1.3.3.2 Projections du cortex auditif primaire

Les aires primaires AI et DC projettent en direction de nombreuses aires cérébrales. Ces projections peuvent être séparées en deux catégories : les projections descendantes qui ciblent des structures auditives sous-corticales ou des aires modulant l'activité de ces dernières ; et les projections ascendantes, qui ciblent des aires corticales non primaires.

#### 1.3.3.2.1 Projections ascendantes

Au-delà des aires primaires (A1 et DC chez le cobaye), le concept de voie principale (tonotopique) abordé au chapitre 1.3.2 devient caduque du fait du nombre de cibles afférentées et de leur absence de tonotopie claire. Les travaux d'anatomie des voies de projection les plus complets ont été réalisés chez le chat, et semblent indiquer que les aires primaires projettent majoritairement les unes vers les autres (25% des entrées de AI proviennent de AAF, et 30% des entrées de AAF proviennent de AI, Lee and Winer, 2008). Les aires primaires émettent également des projections plus diffuses vers les aires de la ceinture. De manière générale, l'analyse des projections cortico-corticales montre que ces dernières sont à la fois divergentes, convergentes, et réciproques ; que le nombre de fibres impliqué dans ces connexions est faible et qu'aucune aire ne semble dominer les autres (Lee and Winer, 2005; Lee et al., 2004a, 2004b). Toujours chez le chat, il a également été montré que les projections commissurales vers le cortex auditif contralatéral sont extrêmement spécifiques. Toutes les aires du cœur et la majorité des aires de la ceinture projettent exclusivement vers leur homologue contralatéral (Winer and Lee, 2007).

Chez le cobaye, bien que les études anatomiques soient moins nombreuses, les aires AI et DC semblent projeter de manière diffuse vers l'ensemble des aires de la ceinture, et fortement de l'une vers l'autre (Wallace et al., 2002, Figure 5). Ces auteurs notent également une absence de relation hiérarchique entre les aires secondaires, et qu'il existe des connexions entre les hautes et les basses fréquences dans DC qui ne se retrouvent pas dans AI.



**Figure 5: Projections cortico-corticales depuis les aires du cœur. A : projections cortico-corticales chez le cobaye (Wallace et al., 2002). B : Tableaux récapitulatifs des connexions cortico-corticales ipsi (gauche) et contra (droite) latérales chez le chat. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la force des projections (Winer and Lee, 2007). C : Cortex auditif chez le chat (Winer and Lee, 2007).**

#### 1.3.3.2.2 Descendantes

Les aires primaires projettent également vers un grand nombre de noyaux auditifs sous-corticaux ipsi-latéraux, dont elles peuvent moduler l'activité. Chez le chat l'aire AI projette vers le MGv, la partie externe du colliculus inférieur, le lemnisque latéral, la partie ventrale du corps trapézoïdal et la partie antéro-ventrale du noyau cochléaire (Winer and Lee, 2007). Des projections directes entre le cortex primaire et le noyau cochléaire ont également été observées chez le cobaye (Jacomme et al., 2003). Toujours sur ce modèle, il a été démontré que les projections du cortex auditif primaire modulent la sensibilité des neurones du colliculus inférieur aux indices de localisation de source sonore (Nakamoto et al., 2008). En plus de cette innervation directe des différents noyaux sous corticaux, il existe des boucles de régulation locales d'un noyau sur le précédant, formant une chaîne descendante du cortex auditif primaire vers les cellules ciliées de la cochlée. Plus précisément, un faisceau de fibres projette depuis le cortex auditif primaire vers le colliculus inférieur. De là deux groupes de fibres projettent vers l'olive supérieure et le noyau cochléaire respectivement. Depuis l'olive supérieure, un contingent de fibres innerve les cellules ciliées externes de la cochlée. En parallèle, un contingent de fibres émises depuis le noyau cochléaire innerve les cellules ciliées internes (Malmierca and Ryugo, 2011). Les connexions anatomiques descendantes du système auditif permettent donc une modulation rapide (3 synapses) de l'activité des récepteurs sensoriels. Cette modulation des récepteurs sensoriels par des régions corticales n'est pas présente dans les modalités visuelles et somesthésique (Nuñez and Malmierca, 2007).

Le rôle physiologique de ces projections ne sera pas abordé ici, mais le lecteur intéressé pourra se référer au chapitre 9 de l'ouvrage *The Auditory Cortex* (2012), ou à la monographie de Malmierca et Ryugo (2001).

## 1.4 Réseau inhibiteur cortical

Après avoir détaillé les différents noyaux qui composent le système auditif et leurs connexions, nous allons aborder l'architecture cellulaire du cortex auditif primaire, ainsi que les liens entre cette architecture et sa fonction.

### 1.4.1 Types cellulaires

Avant de décrire le réseau cortical inhibiteur, il est nécessaire de faire quelques rappels sur les types de neurones qui coexistent dans le néocortex en général. Historiquement, le premier type de classification reposait sur la forme de l'arbre dendritique des interneurones (et dans une moindre mesure sur la forme de leurs soma). Les types cellulaires rencontrés dans le néocortex peuvent être séparés en deux catégories : les neurones pyramidaux, et les interneurones, eux-mêmes séparés en interneurones excitateurs et inhibiteurs.

#### 1.4.1.1 Neurones pyramidaux

Initialement décrits par l'anatomiste espagnol Ramon y Cajal, ces neurones sont caractérisés par un soma en forme de pyramide et un arbre dendritique dense. Ces neurones représentent 70 à 80 % des neurones du néocortex et sont exclusivement excitateur (glutamate) (DeFelipe and Fariñas, 1992; Peters and Sethares, 1991). L'arborisation dendritique de ces neurones peut être soit exclusivement apicale, soit apicale et basale. Les axones de ces neurones peuvent s'auto-innover, innover des interneurones de la même région corticale ou bien faire des projections à longue distance vers d'autres régions du néocortex ou du thalamus. Dans le cortex visuel primaire et somesthésique, les neurones pyramidaux de couche IV ne reçoivent pas d'afférentation directe du thalamus mais sont innervés presque exclusivement par les interneurones excitateurs à épines

dendritiques (Feldmeyer et al., 2002; Thomson et al., 2002; Watts and Thomson, 2005). Au contraire, dans le cas du cortex auditif primaire, l'innervation thalamique atteint directement les neurones pyramidaux de couche III/IV dans la majorité des cas (Smith and Populin, 2001).

#### 1.4.1.2 Interneurones

Les interneurones représentent 20 à 30% des neurones du néocortex, mais leur diversité morphologique, physiologique, moléculaire et synaptique est bien plus importante que celle des neurones pyramidaux (Ascoli et al., 2008; Markram et al., 2004). Une séparation fonctionnelle selon le type de neurotransmetteur libéré conduit à classer les interneurones en deux grandes catégories : les interneurones excitateurs glutamatergiques et les interneurones inhibiteurs GABAergiques. Au niveau morphologique, les interneurones excitateurs ont généralement des dendrites à épines, alors que les interneurones inhibiteurs présentent des dendrites sans épines (Markram et al., 2004). Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement aux interneurones inhibiteurs. La grande diversité des interneurones inhibiteurs a donné lieu à différentes tentatives de classifications au cours de l'histoire des neurosciences. Ces classifications portent sur trois types de critères (revus en détail dans Ascoli et collègues, 2008):

##### 1.4.1.2.1 Des critères morphologiques

Historiquement, ce critère a été le premier à être utilisé dès le début du XXe siècle par S. de Ramon y Cajal. L'analyse morphologique d'un neurone peut porter sur trois compartiments distincts : le soma, l'arbre dendritique et les ramifications axonales. Le soma est caractérisé par sa forme (ronde, en fuseau, triangulaire ou polygonale), son diamètre et son orientation par rapport aux couches corticales (tangentielle ou radiale). La caractérisation de l'arbre dendritique repose sur plusieurs paramètres. La polarisation de l'arbre dendritique (monopolaire, bipolaire, multipolaire) correspond au nombre de dendrites principales connectées au soma. Pour les interneurones bipolaires, l'axe des dendrites principales (tangentielle ou radiale) est également pris en compte. Enfin certains neurones ont un arbre dendritique limité à une seule colonne ou couche (cellules en panier, cellules horizontales de couche I), alors que d'autres peuvent s'étendre à travers plusieurs couches ou colonnes corticales (neurones de Martinotti, neurones bipolaires, neurones à double bouquet). Les ramifications de l'arbre dendritique sont également utilisées pour différencier les types neuronaux. Les paramètres utilisés pour décrire ces embranchements sont leur fréquence (nombre de branches, bifurcations et terminaisons), et leur taille (longueur, diamètre et surface). Des mesures plus fines font également intervenir les variations de diamètre le long des dendrites, ou encore le nombre de bifurcations. Le nombre d'épines dendritiques et le type de synapses formées par les interneurones sont également utilisés pour classer les interneurones, bien que seule une minorité d'interneurones inhibiteurs présentent des épines dendritiques (Kubota et al., 2011).

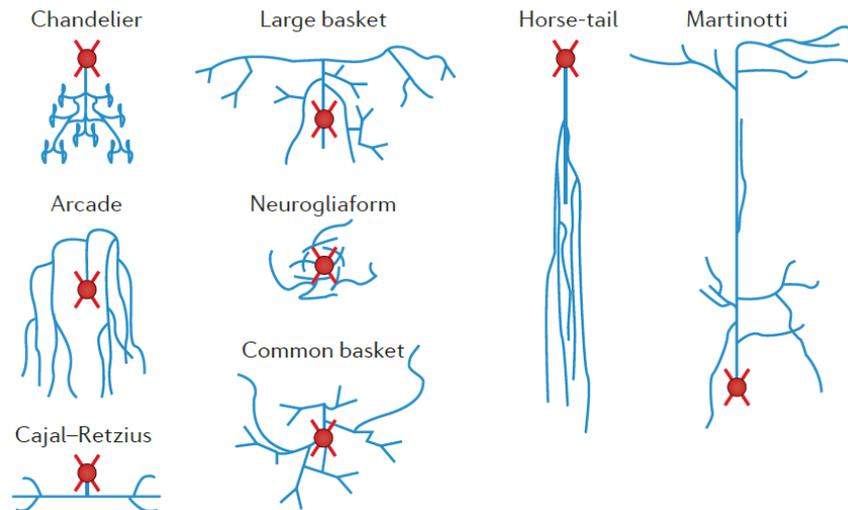
La morphologie de l'arborisation axonale est également un critère de classification des interneurones. Pour décrire cette arborisation, la distance entre la première collatérale et le soma, le point de départ de l'axone (directement du soma ou bien d'une dendrite primaire), la présence de gaines de myéline, le trajet (ascendant, descendant ou tangent) ou encore la localisation et la distance du neurone post-synaptique (même couche ou couche différente) sont des critères couramment utilisés. Dans le cas de la longueur de la projection axonale, notons qu'en règle générale les projections des interneurones GABAergiques ne dépassent pas l'aire corticale dans laquelle se trouve leur soma, même si (i) des exceptions existent (Tomioka and Rockland, 2007) et (ii) des inhibitions fonctionnelles à longue distance existent, même si elles ne sont pas nécessairement le fruit de connexions anatomiques directes (Moeller et al., 2010). La présence de

boutons sur l'axone, la densité synaptique de ses boutons ainsi que la forme de la partie terminale de l'axone varient également d'un type de neurone à l'autre. Différents paramètres permettant de décrire l'arborisation axonale ou dendritique d'un neurone sont illustrés Figure 6.

Metric	Definition or units	Low values	High values
Frequency	Number of branch-points per unit length		
Thickness	Micrometres		
Taper	Percentage narrowing per unit distance		
Angle	Bifurcation amplitude		
Tortuosity	Ratio of the distances between the branch end-points measured as a straight line and along the path		
Partition asymmetry	Ratio of the absolute difference and the sum of the numbers of bifurcations in the two daughter subtrees of a branch-point		
Fractal dimension	$1 - S$ , where $S$ is the slope of the line in the plot of $\log(\text{length})$ versus $\log(\text{resolvable size})$		
Sholl analysis	Number of intersections plotted against the distance from the soma		
Diameter power relation	$\frac{(\text{Diameter of parent branch})^{3/2}}{\sum (\text{Diameter of child branches})^{3/2}}$		

**Figure 6 : Exemples de différents paramètres permettant de décrire l'arborisation dendritique ou axonale d'un neurone (Ascoli et al., 2008).**

La conjonction de ces différents paramètres a conduit à l'élaboration de plusieurs archétypes d'interneurones inhibiteurs, et cette classification est toujours utilisée. Cependant, la classification d'un neurone donné reste dépendante de l'acuité visuelle et de l'expertise de l'expérimentateur, ce qui peut donner lieu à des erreurs. C'est ce que montrent les résultats d'une étude récente dans laquelle les auteurs demandent à 42 scientifiques de classer 320 interneurones inhibiteurs corticaux selon six critères morphologiques (Defelipe et al., 2013). Ces critères incluent l'extension de l'arbre dendritique par rapport aux couches et aux colonnes corticales, la localisation du soma par rapport à l'arbre dendritique, la direction dans laquelle s'étend l'arborisation axonale (dans le cas des interneurones translaminaires), et enfin le type d'interneurone. Un des objectifs de l'étude est de vérifier la concordance entre ces différents paramètres d'un auteur à l'autre. Les résultats montrent que la classification anatomique se révèle non fiable pour certains types neuronaux, comme les neurones en panier (basket cell) et les neurones de Cajal–Retzius. Cependant, un consensus clair existe pour certains types neuronaux, comme les neurones chandeliers et les neurones de Martinotti (voir Figure 7 pour une illustration de ces types neuronaux).



**Figure 7 : Schéma de différents types neuronaux utilisés dans l'étude de DeFelipe et collègues. Le point rouge représente le soma, la croix rouge l'arborisation dendritique, et les lignes bleues l'arborisation axonale. D'après (Defelipe et al., 2013).**

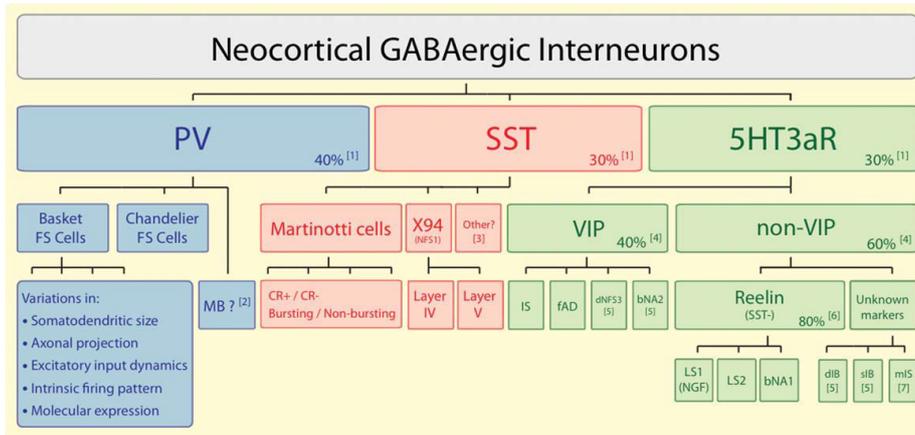
#### 1.4.1.2.2 Des critères moléculaires

Certaines protéines ne sont exprimées que par certains types de neurones, et cette spécificité pourrait permettre de catégoriser les interneurons de manière moins ambiguë qu'une classification anatomique pure. Ces protéines d'intérêt regroupent des facteurs de transcription, des neurotransmetteurs (ou leurs enzymes de synthèse), des neuropeptides, des protéines de liaison au calcium, des protéines de structure, des récepteur, des canaux ioniques, des connexines, des transporteurs ou des marqueurs de surface (Ascoli et al., 2008). En l'état actuel des connaissances, il est impossible de se faire une idée précise du nombre de protéines d'intérêt et de leur adéquation de leur répartition au sein des différents types de neurones car plusieurs protéines d'intérêt sont encore étudiées. Nous allons tout de même détailler les résultats de plusieurs études récentes qui ont mis en relation le type anatomique des interneurons inhibiteurs et les protéines exprimées. Dans leur revue de 2004, Markram et collègues récapitulent l'expression de trois protéines de liaison au calcium (Calbinine, CB ; Parvalbumine, PV et Calrétinine, CR) et de cinq neuropeptides (Neuropeptide Y, NPY ; Somatostatine, SOM ; Cholécystokinine, CCK et le Peptide Vasoactif Intestinal, VIP) dans différents types d'interneurones inhibiteurs. Les protéines de liaison au calcium tendent à être exprimées dans des populations séparées d'interneurones, même si il existe des interneurons exprimant une combinaison de PV et CB ou de CR et CB dans une moindre mesure. Pour les neuropeptides, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre neuropeptides et types d'interneurones, certaines combinaisons de neuropeptides sont propres à un type cellulaire donné (Figure 8). Enfin une revue de question dresse une liste de dix protéines d'intérêt exprimées dans plus de 95% des interneurons GABAergiques. Cette liste inclue les protéines déjà citées dans la revue de question de Markram (CB, PV, CR, NPY, SOM, CCK, VIP) en sus de la choline acétyltransférase (ChAT), la substance P (SP), et la corticolibérine (CRF) (Burkhalter, 2008).

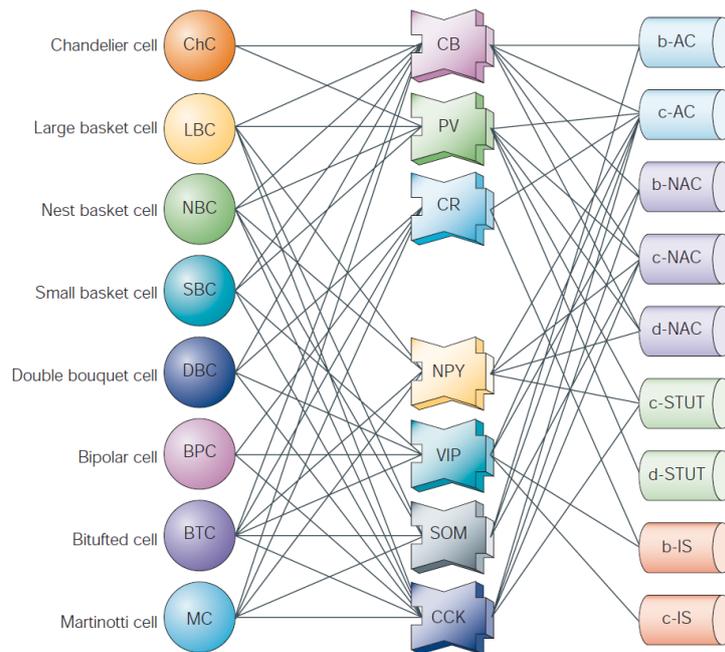
Une étude plus récente a montré que le récepteur de la Sérotonine (5HT3aR) est exprimé dans la majorité des interneurons inhibiteurs du cortex somesthésique de la souris (Lee et al., 2010). Ces travaux sont repris par les mêmes auteurs dans une méta-étude qui s'attache à démontrer que le récepteur 5HT3aR, la PV et la SOM sont exprimés de manière exclusive dans la quasi-totalité des interneurons inhibiteurs, constituant de fait un critère de séparation entre différents types

neuronaux (Rudy et al., 2011, voir Figure 8A). Au vu de ces études, il est clair qu'en l'état actuel de la recherche il est impossible d'associer un type morphologique donné avec un (ou un ensemble de) marqueur(s) moléculaire(s), bien que certains marqueurs soient associés préférentiellement à certains types morphologiques.

**A : Classification des interneurons inhibiteurs suivant trois marqueurs moléculaires**



**B : Synthèse des liens entre type cellulaire, marqueur moléculaire et motif de décharge**



**Figure 8 : (A) Classification des interneurons inhibiteurs corticaux suivant trois marqueurs moléculaires (Rudy et al., 2011). (B) Synthèse des liens entre type morphologique, marqueurs moléculaires et motifs de décharge des interneurons inhibiteurs corticaux, d'après (Markram et al., 2004). Pour la forme des motifs de décharge correspondant aux différentes abréviations, se référer à la Figure 9 et au paragraphe suivant.**

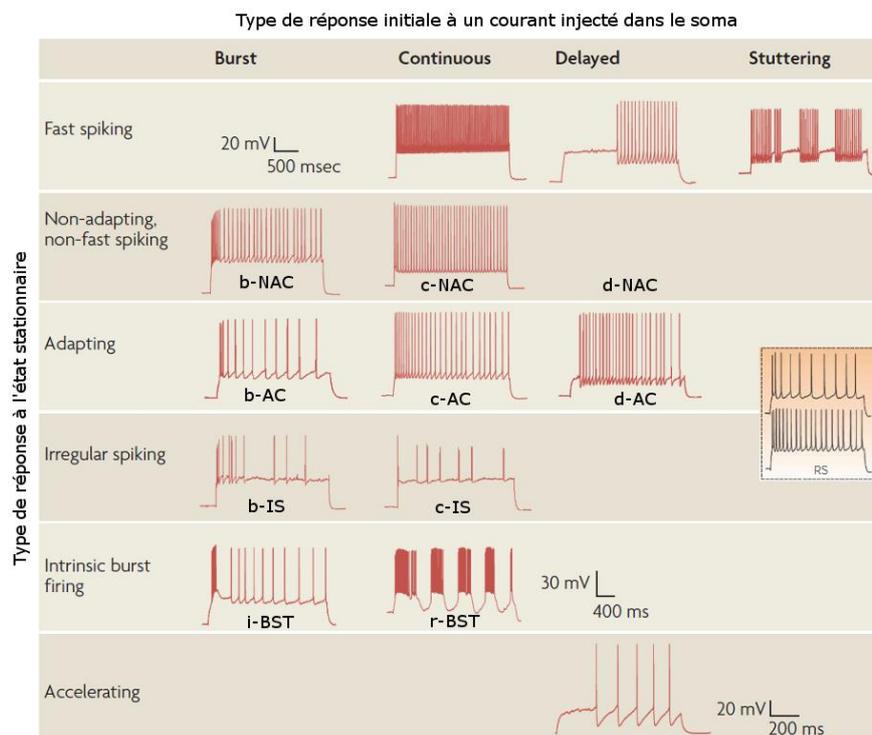
#### 1.4.1.2.3 Des critères électrophysiologiques

Les propriétés électriques des interneurons corticaux varient fortement d'un type cellulaire à l'autre, et ce dernier paramètre peut être utilisé pour séparer les interneurons corticaux entre eux. Ces propriétés électriques peuvent être divisées en quatre catégories, à savoir les propriétés passives et infraliminaire des neurones, les propriétés liées au potentiel d'action, les propriétés

liées au motif de décharge, et les propriétés liées à la réponse postsynaptique du neurone (Ascoli et al., 2008). Les propriétés électriques passives des neurones sont majoritairement étudiées via des techniques d'enregistrement intracellulaires et regroupent des paramètres comme le potentiel de membrane, la constante de temps de la membrane, ou sa résistance d'entrée. Les paramètres infraliminaire d'un neurone regroupent les différents changements d'activité électrique qui ne déclenchent pas l'apparition d'un potentiel d'action, comme la rhéobase ou la chronaxie. Les mesures liées à l'apparition de PA regroupent le seuil de décharge du neurone, l'amplitude et la durée du PA ainsi que la forme des variations du potentiel de membrane qui suivent le PA. Le sens de propagation du PA (uniquement du soma vers l'axone, ou couplé à une propagation rétrograde du soma vers les dendrites) est également un paramètre pris en compte par certains auteurs (Goldberg et al., 2003). Les propriétés électriques liées à la réponse postsynaptique du neurone passent par la caractérisation des potentiels postsynaptiques (excitateurs ou inhibiteurs) déclenchés dans le neurone étudié. De manière plus anecdotique, la plasticité synaptique du neurone peut aider à sa classification.

Tous les paramètres cités ci-dessus ont cependant été étudiés de manière moins systématique et complète que les propriétés de décharge des interneurons. Dans les années 90', les interneurons inhibiteurs étaient simplement considérés comme des neurones à décharge rapide (Fast Spiking, FS) par opposition aux neurones pyramidaux et aux interneurons excitateurs considérés comme des neurones à décharge normale (Regular Spiking, RS) ou à bouffées de décharges (Burst) (Connors and Gutnick, 1990; McCormick et al., 1985). Les décharges des neurones FS se caractérisent par l'apparition de trains de potentiels d'action courts (dus à une pente de repolarisation importante,  $> 300 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ ) à haute fréquence ( $>50 \text{ Hz}$  en potentiel imposé, voir Figure 9) (McCormick et al., 1985). Les bursts se caractérisent par une volée de PA rapides, émis sous forme de bouffé même en réponse à des courants injectés proches du seuil de décharge. Différentes études ont depuis caractérisé d'autres types de décharge des interneurons inhibiteurs corticaux, créant un besoin de classification plus élaboré. Des travaux récents se sont attachés à classer les motifs de décharge des interneurons corticaux en fonction de deux paramètres : la réponse initiale à un courant injecté dans le soma et la réponse à l'état stationnaire pour la même injection de courant (Gupta et al., 2000; Markram et al., 2004). Ces auteurs subdivisent la réponse à l'état stationnaire en cinq groupes : les neurones sans adaptation (non-accommodating, NAC); les neurones avec adaptation (accommodating, AC); les neurones « bégayant » (stuttering, STUT); les neurones à décharge irrégulière (irregular spiking, IS); et les neurones à bouffés de décharge (bursting, BST). La réponse initiale est à son tour subdivisée en trois groupes dans le cas des NAC, AC, STUT et IS : les neurones à réponse initial de type burst (b), les neurones classiques (classical, c) dont les PA de la réponse initiale ne diffèrent pas de ceux de la réponse soutenue, et les neurones retards (delay, d) qui n'émettent pas de PA lors de la réponse initiale. Le cas particulier des neurones BST est subdivisé en trois classes distinctes : les neurones à réponse initiale (initial, i) qui ne produisent plus de bursts pendant la réponse soutenue, les neurones répétitifs (repetitive, r) qui produisent une série de bursts séparés par des périodes d'hyperpolarisation post-PA et les neurones transitoires (transient, t). Ce classement basé sur les deux phases de la réponse du neurone à un courant imposé est reprise par les auteurs du groupe PING dans leur revue de question de 2008, avec une modification de la nomenclature de certains motifs de décharge ainsi que des modifications du classement de certains motifs (Ascoli et al., 2008). Les réponses de type t-BST ne sont plus pris en compte, et les réponses de type STUT sont considérées comme faisant partie des réponses de type FS (voir Figure 9 pour la concordance entre ces deux nomenclatures). Des travaux récents confirment par une analyse en composante principale que le motif de décharge est un critère efficace de séparation des interneurons. De plus, une classification automatique des interneurons par une analyse

discriminante donne des résultats corrects dans 94% des cas, ce qui montre que la nomenclature mise en place par le groupe PING peut être soutenue par des analyses de statistiques quantitatives (Druckmann et al., 2012). Cependant cette approche basée sur l'utilisation d'un classificateur artificiel semble inapte à résoudre certaines interrogations qui se posent à la lecture de la revue de Ascoli et collègues 2008 comme par exemple (i) Pourquoi la classe des t-BST (définie par Markram) n'est pas reprise ou (ii) pourquoi le caractère « stuttering » n'est plus une propriété de la réponse soutenue ? Aucune explication n'est fournie dans l'article d'Ascoli et collègues 2008.



**Figure 9 : motifs de décharge des différentes classes d'interneurones inhibiteurs. Ces classes sont basées sur la réponse initiale à un courant injecté (colonnes) et sur la réponse soutenue (lignes). Le texte sous les tracés électrophysiologique correspond à la nomenclature utilisée par H. Markram (Markram et al., 2004), le texte des entêtes de lignes et de colonne correspond à la nomenclature utilisée par les auteurs du groupe PING (Ascoli et al., 2008).**

Ces différentes études montrent que la classification des interneurones inhibiteurs du néocortex est un problème particulièrement complexe du fait de leur extrême diversité. Chacune des approches détaillées ci-dessus possède ses propres limitations, qui peuvent se résumer de la manière suivante :

« Chacun de ces ensembles de critères a ses propres limitations. Pour certains types cellulaires, une approche anatomique nécessite d'identifier les cibles postsynaptiques en plus du neurone d'intérêt. L'approche moléculaire n'apporte pas d'informations sur la fonction de l'interneurone car la fonction des principaux marqueurs utilisés reste inconnue. L'approche physiologique reste dépendante des conditions expérimentales et nécessiterait une spécification complète (ou une standardisation) des protocoles expérimentaux pour pouvoir être comparé d'une étude à l'autre. Par conséquent, chacun de ces modes de classification donne des informations parcellaires complémentaires, mais une classification qui unifierait ces trois types de mesures imposerait de grandes contraintes expérimentales. » (traduit depuis Defelipe et collègues, 2013)

Faisant suite au travail collaboratif des auteurs du groupe PING, plusieurs études ont cherché à caractériser des populations d'interneurones inhibiteurs corticaux sur la base d'une approche multifactorielle. Certains travaux ont permis de caractériser les propriétés anatomiques et électrophysiologiques des interneurones exprimant le NPY, et de les diviser en trois sous-classes (Karagiannis et al., 2009). Une autre classification basée sur la « logique floue » (Zadeh, 1965) a permis de faire émerger quatre archétypes d'interneurones inhibiteurs vers lesquels convergent la majorité des neurones analysés (Battaglia et al., 2013). A la jonction de ces archétypes se trouvent des interneurones atypiques aux propriétés intermédiaires, qui font écho à la problématique de l'existence de classes, par opposition à un continuum, abordée par Markram (2004). Les auteurs concluent par une mise en perspective intéressante sur l'existence d'un continuum structuré d'interneurones pour les propriétés définies par le groupe PING. Ce concept rejette l'idée de la corrélation d'une classe avec une fonction, mais suggère que (i) un groupe de neurones homogènes peut assurer des fonctions différentes et (ii) que des neurones hétérogènes peuvent assurer des fonctions semblables (Battaglia et al., 2013). Enfin d'autres travaux ont montré que les propriétés de réponse des interneurones sont bien plus labiles *in vivo* qu'*in vitro*. En particulier, certains neurones peuvent être classifiés comme RS, FS ou FRB selon que les pulses de courant soit appliqués pendant ou en dehors de spindles (Steriade et al., 1998). Ces auteurs affirment également que ces changements de motifs de réponses s'observent lors de transitions de sommeil à onde lente à l'éveil ou au sommeil paradoxal (Steriade et al., 2001). Ces observations sont trop ponctuelles pour remettre en question la classification du groupe PING, mais incitent à la circonspection.

En conclusion, bien que les travaux remarquables du groupe PING aient permis de créer un cadre de travail commun pour tous les chercheurs travaillant sur la classification des interneurones inhibiteurs, certaines questions restent en suspens. Premièrement, si le cadre de travail est assez bien défini et admis, les résultats de différents types de classifications basés sur les paramètres du PING restent encore débattus. L'existence de classes bien distinctes d'interneurones, ou au contraire d'un continuum pondéré duquel émerge des archétypes, est encore une question en débat. Enfin, le rôle des différents types d'interneurones ainsi définis dans le fonctionnement des réseaux corticaux reste mal connu. Bien que le rôle de certains archétypes d'interneurones inhibiteurs dans des fonctions définies soit connu (revue dans Burkhalter, 2008), il n'y a pas à l'heure actuelle de schéma unifié et généraliste du rôle des différents types d'interneurones. Si tant est qu'un tel schéma puisse exister.

#### 1.4.2 Récepteurs GABAergiques

Après avoir décrit la diversité des interneurones inhibiteurs corticaux, il est nécessaire de décrire brièvement les différents récepteurs de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) dans les cortex sensoriels. Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majoritaire dans le néocortex. Il agit principalement *via* trois grandes familles de récepteurs :

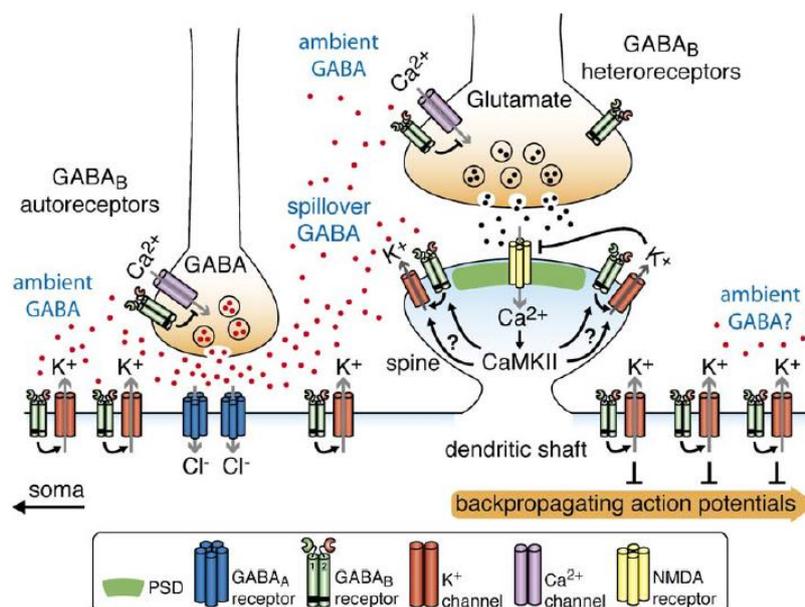
##### 1.4.2.1 Les récepteurs GABA<sub>A</sub>

Ces récepteurs sont des canaux ioniques ligand-dépendant sélectifs pour l'ion chlorure ( $\text{Cl}^-$ ). Ce récepteur est un hétéro-oligomère pentamérique, dont les propriétés varient en fonction des sous-unités qui le composent. Dix-neuf sous-unités réparties en 7 familles ( $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\Phi$ ,  $\pi$ ,  $\rho 1-3$ ) ont été décrites pour ce récepteur. Bien que toutes les combinaisons de sous-unités soient concevables, la plus fréquente est  $\alpha 1\beta 2\alpha 1\beta 2\gamma 2$  qui représente 50% à 60% des récepteurs corticaux (revue dans Burt, 2003). Deux autres combinaisons fréquentes sont  $\alpha 2\beta 3\alpha 2\beta 3\gamma 2$  (15-20%, couches I-VI) et  $\alpha 3\beta n\alpha 3\beta n\gamma 2$  (10-15%, couches V-VI). Ces trois combinaisons sont localisées au niveau de la fente synaptique, mais il existe une quatrième combinaison localisée hors des synapses :

$\alpha 5\beta 3\alpha 5\beta 3\gamma 2$  (5%) (Fritschy and Brünig, 2003; Möhler, 2006). Une étude plus récente chez l'homme a montré que la composition des récepteurs varie en fonction de la couche considérée dans le cortex auditif primaire, bien que ce récepteur soit exprimé dans toutes les couches et par tous les types cellulaires (Sacco et al., 2009).

### 1.4.2.2 Les récepteurs GABA<sub>B</sub>

Les récepteurs GABA<sub>B</sub> sont des récepteurs hétérodimériques métabotropiques couplés à une protéine G. Les deux protéines GABA<sub>B1</sub> et GABA<sub>B2</sub> doivent être liées pour former un récepteur fonctionnel. La diversité de ces récepteurs est bien moindre que celle du récepteur GABA<sub>A</sub> puisqu'il n'existe qu'une seule protéine GABA<sub>B2</sub> et seulement deux protéines de la famille GABA<sub>B1</sub> : GABA<sub>B1a</sub> et GABA<sub>B1b</sub>. La protéine GABA<sub>B1</sub> contient le site de reconnaissance du ligand et la protéine GABA<sub>B2</sub> le domaine couplé à la protéine G. L'activation de ce récepteur déclenche l'inhibition de l'adénylate cyclase (Hill, 1985). Les effets physiologiques de cette inhibition ne sont pas connus dans le détail, mais impliquent des effets sur des facteurs de transcription et des protéines kinases. Il a été montré que les récepteurs GABA<sub>B</sub> sont exprimés au niveau pré-synaptique et au niveau postsynaptique à la fois sur les synapses glutamatergiques et GABAergiques (voir Figure 10). Au niveau pré-synaptique, les récepteurs GABA<sub>B</sub> réduisent la transmission synaptique via une inhibition des canaux Ca<sup>2+</sup> sensibles au voltage. Une influence sur la maturation des vésicules par ces récepteurs a également été proposée. Au niveau post-synaptique, l'activation des récepteurs GABA<sub>B</sub> déclenche des courants post-synaptiques inhibiteurs lents via une activation de canaux K<sup>+</sup> de type Kir3. Ces récepteurs sont également présents hors des synapses au niveau des dendrites et des axones (revu dans Bettler and Tiao, 2006).



**Figure 10: Localisation et mode d'action des récepteurs GABA<sub>B</sub> synaptiques. Ces récepteurs sont localisés aux niveaux pré- et post-synaptiques, sur des synapses GABAergiques (autorécepteur) ou Glutamatergiques (hétérorécepteur). Leur action au niveau pré-synaptique passe par une diminution du relargage de neurotransmetteur via une inhibition de l'activité de canaux Ca<sup>2+</sup> sensibles au voltage. Au niveau post-synaptique, ces récepteurs déclenchent une hyperpolarisation lente sous-tendue par des récepteurs K<sup>+</sup> Kir3. (Bettler and Tiao, 2006)**

### 1.4.2.3 Les récepteurs GABA<sub>C</sub>

Un troisième récepteur du GABA, insensible aux agonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> (Bicuculine, benzodiazépines, stéroïdes, barbituriques), a été mis en évidence dans le milieu des années 1980, et baptisé GABA<sub>C</sub> (Drew et al., 1984). Des études subséquentes ont permis d'isoler les gènes codant pour les sous-unités de ce récepteur, au nombre de trois ( $\rho_1$ ,  $\rho_2$  et  $\rho_3$ ). Structuellement proches des récepteurs GABA<sub>A</sub>, les récepteurs GABA<sub>C</sub> sont des canaux homo- ou hétéro-pentamériques sélectifs au Cl<sup>-</sup>. Comparés aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, les récepteurs GABA<sub>C</sub> sont plus sensibles au GABA, conduisent moins de courant, restent ouvert plus longtemps et sont moins désensibilisés par une application prolongée d'agoniste. De plus, les protéines d'ancrage au cytosquelette de ces deux récepteurs sont différentes, ce qui suggère une séparation spatiale et des rôles différents (études menées sur des neurones bipolaires de rétines, revue dans Chebib and Johnston, 1999). Des études menées ces vingt dernières années ont permis d'identifier plusieurs modulateurs spécifiques de ces récepteurs, ouvrant la voie à des études axées sur leurs rôles fonctionnels (pour une revue de ces modulateurs, voir Johnston et al., 2010). Ces récepteurs ont été identifiés dans de nombreux tissus, incluant la rétine, l'hippocampe, la moelle épinière, le colliculus supérieur et les intestins (Ng et al., 2011). Bien que la présence de ces récepteurs au niveau du néocortex soit avérée et qu'ils semblent jouer un rôle important lors de sa maturation (Denter et al., 2010), il n'existe pas à l'heure actuelle de données montrant une implication de ces récepteurs dans le traitement des informations sensorielles.

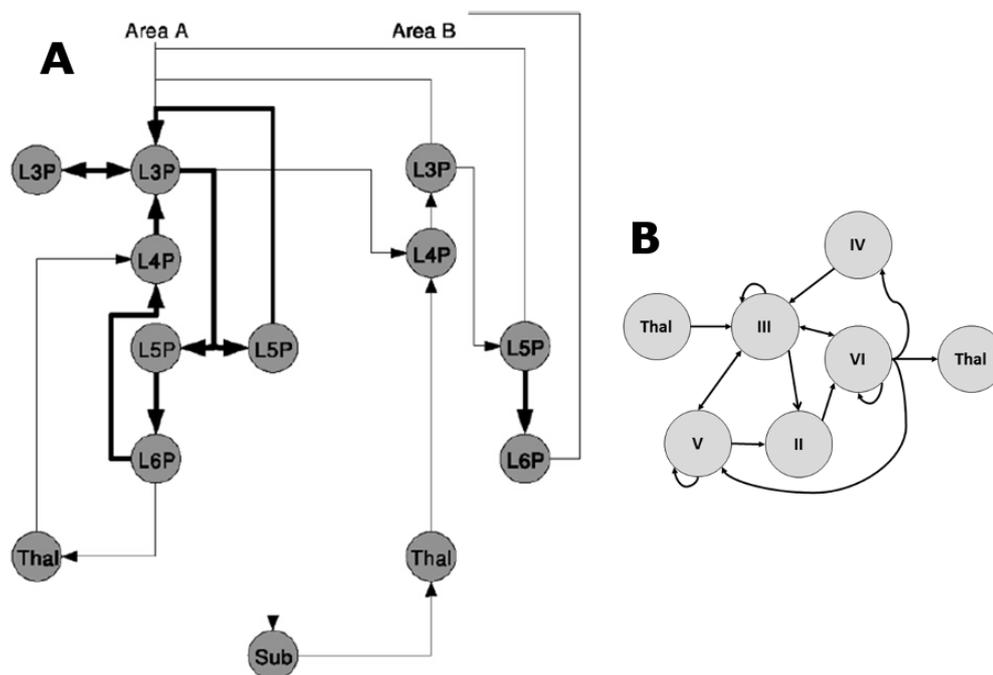
Une question importante serait de déterminer si ces différents récepteurs sont présents dans le cortex auditif, dans quelles couches, dans quelles proportions et quel est leur rôle fonctionnel dans le cortex auditif. Au niveau synaptique, plusieurs études ont montré que les variations du potentiel de membrane de neurones du cortex auditif de rat et de cobaye après une stimulation des fibres afférente sont sous-tendues par les récepteurs NMDA, GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> (Cox et al., 1992; Metherate and Ashe, 1994, 1995). L'implication de ces récepteurs dans la réponse thalamocorticale montre que ces derniers ont un rôle dans l'élaboration de la réponse corticale à un stimulus, et que leur activité peut avoir un impact sur la capacité de codage du cortex. Bien que le GABA soit le neurotransmetteur majoritaire du cortex, notons qu'il existe des récepteurs glycinergiques corticaux sur les neurones pyramidaux de couche III/IV (Naas et al., 1991). Ces récepteurs ont également un rôle important lors de la maturation du système nerveux (Kunz et al., 2012; Nimmervoll et al., 2011), mais ne semblent pas impliqués dans les réponses sensorielles corticales à ce jour. De fait, dans le cadre de cette thèse nous nous limiterons à l'étude des inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>.

### 1.4.3 Circuits corticaux

L'origine anatomique des entrées du cortex auditif primaire ont été abordées au chapitre 1.3.3, et les différents types de neurones présents dans cette structure ont été présentés au chapitre 1.4.1. Cependant, pour comprendre le fonctionnement du cortex auditif il est nécessaire de s'attarder sur les projections entre ces différents types cellulaires afin de déterminer l'organisation des flux d'information dans cette structure. La présentation des circuits corticaux se fera suivant trois axes : (i) les projections des neurones pyramidaux, (ii) les projections des interneurons inhibiteurs et (iii) les synapses électriques entre interneurons.

### 1.4.3.1 Organisation des projections excitatrices

Historiquement, des travaux dans le cortex visuel du chat ont couplé marquages anatomiques à la HRP et électrophysiologie pour délimiter un circuit de connexion excitatrices entre les différentes couches corticales. Ces études montrent que les projections du corps genouillé latéral (thalamus visuel) innervent les neurones corticaux de couche IV. Les neurones pyramidaux de couche IV projettent ensuite vers les neurones des couches superficielles (II/III). Ces derniers innervent les neurones de couche V, qui projettent eux-mêmes vers les neurones de couche VI. Une partie des projections des neurones de couche VI innervent les neurones de couche IV, l'autre est responsable de projections rétrogrades en direction du corps genouillé latéral. Les projections vers la couche IV d'autres régions corticales se font à partir des axones des neurones de couche III (Gilbert, 1983; Gilbert and Wiesel, 1983). D'autres études ont par la suite ajouté des connexions à ce schéma initial de connectivité du cortex visuel du chat. Une classe particulière de neurones pyramidaux de couche V projette vers les couches II/III ; Certains neurones pyramidaux de couche VI projettent vers la couche III ; et enfin une dernière classe de neurones pyramidaux de couche VI projette exclusivement en couche VI (voir Figure 11A). Ces observations se vérifient dans le cortex visuel primaire du macaque, dans le cortex moteur de différents mammifères (chat : Ghosh et al., 1988; macaque : Ghosh et Porter, 1988; Huntley et Jones, 1991) ainsi que dans le cortex auditif du chat (Ojima et al., 1991, 1992). Spécifiquement au niveau du cortex auditif, le chapitre de Wallace et He dans l'ouvrage « The Auditory Cortex » passe en revue les différentes études caractérisant les projections spécifiques des neurones pyramidaux des différentes couches (Wallace and He, 2011). Un schéma récapitulatif de ces projections est présenté Figure 11B.

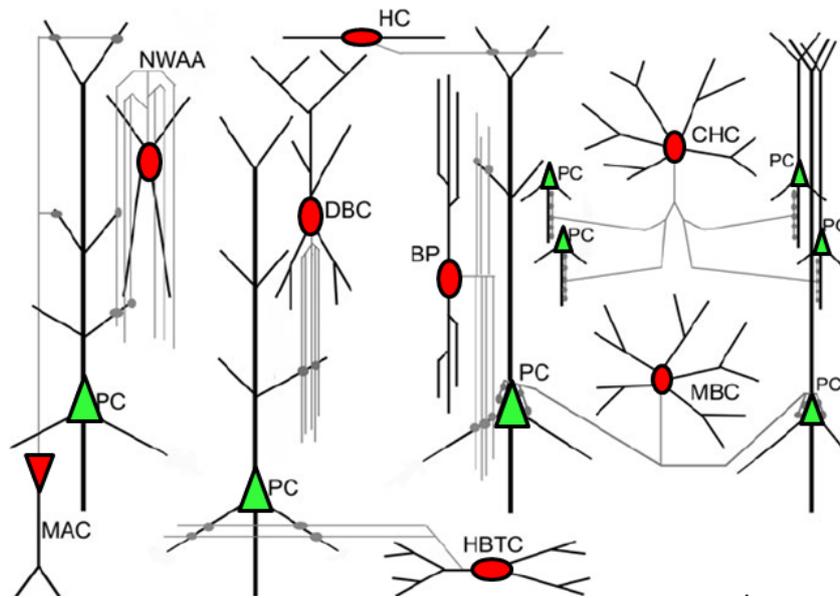


**Figure 11: Schéma de connectivité des neurones pyramidaux du cortex en fonction de leur origine laminaire. (A) Schéma dérivé d'études principalement réalisées au niveau du cortex visuel (Douglas and Martin, 2004). (B) Schéma réalisé d'après les données présentées par Wallace et He (2011).**

Ce type de schéma, bien qu'utile pour donner une vue d'ensemble des projections, souffre de plusieurs limitations. Premièrement, la diversité des neurones pyramidaux n'est pas prise en compte. Par exemple, il existe six types de neurones pyramidaux au niveau de la couche V (Winer and Prieto, 2001) et huit types au niveau de la couche VI (Prieto and Winer, 1999). Ces neurones diffèrent à la fois en termes cytoarchitectoniques et en terme de motif de décharge (Wallace and He, 2011). Deuxièmement, seules les projections thalamiques provenant de régions rétinotopiques (Figure 11A) ou tonotopiques (Figure 11B) vers les couches III/IV sont prises en compte. Cependant, dans le cas du système auditif, des entrées thalamiques provenant du MGm atteignent les couches corticales I et VI (Cruikshank et al., 2002). Plusieurs études supposent que les entrées corticales provenant du MGv entraînent l'activité du cortex, alors que celles provenant du MGm modulent cette activité. Notons que l'étendue de l'arbre dendritique des neurones pyramidaux de couche III et IV est suffisante pour que les entrées provenant du MGv et du MGm atteignent les mêmes neurones (revu dans Lee and Sherman, 2010). Troisièmement, le compartiment cellulaire ciblé par les projections des neurones pyramidaux n'est pas pris en compte dans ces schémas, et la simplification la plus courante consiste à considérer que le contact se fait au niveau du soma. Cependant étant donné que 90% de l'arbre dendritique d'un neurone pyramidal est constitué de dendrites basales (Larkman, 1991), cette simplification peut paraître acceptable. Enfin, les connexions décrites ci-dessus ne prennent en compte que les connexions à moyenne et longue distance assurée par les neurones pyramidaux. Toutes les connexions réalisés par les interneurons excitateurs ou inhibiteurs sont ignorées dans ces études, bien que les connexions excitatrices des neurones pyramidaux donnent une architecture de base sur laquelle viennent se greffer les connexions inhibitrices locales.

#### *1.4.3.2 Organisation des projections inhibitrices*

Les interneurons inhibiteurs sont présents dans toutes les couches du cortex auditif primaire, et représentent 20 à 30% des neurones des couches II à V, 95% des neurones de la couche I et 15% des neurones de la couche VI (Winer and Lee, 2007). Contrairement aux neurones pyramidaux, l'arbre dendritique des interneurons inhibiteurs est peu étendu et reste proche de leur soma. Leurs projections axonales peuvent être limitées à la couche dans laquelle se trouve leur soma (cellules en panier) ou se développer verticalement à travers plusieurs couches (cellules bipolaires, cellules de Martinotti) (Wallace and He, 2011). A cause de la grande diversité des interneurons inhibiteurs (et de l'absence de consensus sur une méthode de classification optimale), les projections de ces neurones ont été décrites au cas par cas et ne font pas l'objet de schémas de connectivité tels que ceux proposés Figure 11. Cependant plusieurs études ont permis de caractériser le compartiment cellulaire des neurones pyramidaux ciblé par les interneurons en fonction du type morphologique de ces derniers, qui est résumé Figure 12 (Wallace and He, 2011). Une étude récente s'est attachée à caractériser les projections des interneurons PV positif en particulier dans le cortex auditif primaire du rat par injection de traceur rétrograde. Cette étude montre que les neurones PV projettent à moins de 1 mm de leur soma (Yuan et al., 2011). Des études similaires pour d'autres familles d'interneurons seront nécessaires pour déterminer la connectivité des interneurons corticaux, et par extension pour déterminer s'il existe un circuit cortical global des inhibitions, sur le modèle de ceux présentés Figure 11 pour le réseau excitateur, ou plus simplement une juxtaposition de circuits inhibiteurs plus locaux.



**Figure 12: Cible des projections des interneurons inhibiteurs du cortex auditif primaire. Les neurones pyramidaux sont représentés en vert, les interneurons inhibiteurs en rouge. D'après Wallace & He, 2012.**

### 1.4.3.3 Synapses électriques entre interneurons corticaux

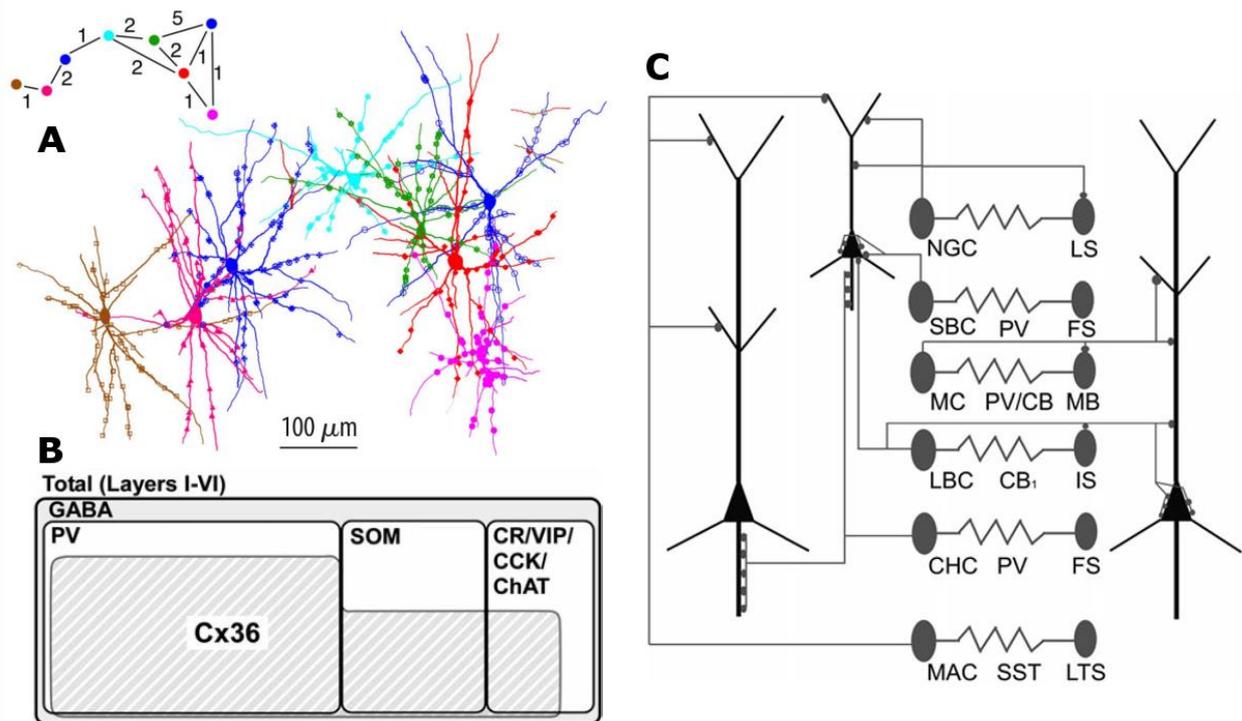
Les mécanismes de communications neuronales décrits dans les chapitres précédents reposent sur des synapses chimiques (fonctionnant par libération de neurotransmetteur). Il existe cependant d'autres processus permettant à une cellule de modifier le potentiel de membrane d'une autre cellule. En particulier, deux cellules adjacentes peuvent former une jonction communicante, qui relie leurs deux cytoplasmes. Une jonction communicante est formée de plusieurs canaux (150 à 380 entre interneurons matures, Fukuda and Kosaka, 2003), chacun formé de deux héli-canaux eux-mêmes composé de six sous-unités protéiques appartenant à la famille des connexines ou des pannexines. Le canal ainsi formé est perméable aux ions (et aux molécules de poids moléculaire inférieur à 1kDa), permettant une communication électrique directe entre les deux cellules. Notons que le concept de communication électrique directe entre neurones a été évoqué dès la découverte de la bioélectricité (voir pour revue Connors and Long, 2004), et que les jonctions communicantes lui ont donné corps à partir des années 50 chez l'écrevisse (Furshpan and Potter, 1957; Watanabe, 1958), et à partir des années 70 chez les mammifères (nerf V : Hinrichsen, 1970 ; Baker and Llinás, 1971 ; noyau vestibulaire : Wylie, 1973 ; Korn et al., 1973 ; noyau de l'olive inférieure : Llinas et al., 1974 ; cortex somesthésique Sloper and Powell, 1978).

La famille des connexines compte au moins 20 membres identifiés par leur poids moléculaire ; celle des pannexines en compte 3. De nombreuses études ont décrit des couplages électriques entre neurones au cours du développement cortical, qui sont sous-tendues par des familles de connexines différentes de celles présentes chez l'adulte (Connors and Long, 2004). Au niveau du néocortex adulte, seule les connexines Cx30.2, Cx36 et Cx45, ainsi que les pannexines 1 et 2 sont exprimées. Cx36 et Cx30.2 sont exprimées par les interneurons, Cx45 et les pannexines par les neurones pyramidaux (Connors and Long, 2004; Cruikshank et al., 2005). Cependant, il ne semble pas exister à ce jour de synapses électriques au niveau des neurones pyramidaux adultes (Galarreta and Hestrin, 1999). En revanche, un couplage électrique entre interneurons GABAergiques a été abondamment décrit dans le cortex mature et en développement (Cruikshank et al., 2005; Ma et al., 2011). Chez des souris knock-out pour le gène Cx36, le couplage électrique entre interneurons inhibiteurs est

drastiquement réduit (Deans et al., 2001; Hormuzdi et al., 2001), faisant de cette protéine un candidat idéal pour sous-tendre les synapses électriques entre interneurons GABAergiques. De fait, le peu d'études sur le sujet est focalisé sur cette connexine.

L'expression de Cx36 n'est pas limitée à un type d'interneurone inhibiteur, mais peut être détectée dans des interneurons exprimant la parvalbumine, la somatostatine, la cholecystokinine et la choline acetyltransferase. La proportion d'interneurons exprimant Cx36 varie d'un type à l'autre (PV : 80%, SOM : 52%, CCK/ChAT : 37% (Ma et al., 2011), voir Figure 13). Les interneurons PV forment en moyenne  $60 \pm 12$  jonctions communicantes avec les interneurons voisins, au niveau de leur soma ou de leurs dendrites, jusqu'à  $380 \mu\text{m}$  du soma. L'étendue des interneurons PV interconnectés de cette manière recouvre plusieurs colonnes corticales dans le cas du cortex visuel (Fukuda and Kosaka, 2003; Fukuda et al., 2006, Figure 13). Paradoxalement, bien que seule Cx36 soit impliquée, les jonctions communicantes semblent se former préférentiellement entre interneurons de mêmes types. Plusieurs études ont permis de mettre à jour l'existence de cinq réseaux d'interneurons distincts. Les interneurons de ces réseaux sont couplés entre eux par des synapses électriques et chimiques, mais ne forment pas de jonctions communicantes avec d'autres types d'interneurons (Hestrin and Galarreta, 2005). Les implications fonctionnelles de l'existence de réseaux d'interneurons synchronisés parallèles ne sont pas élucidées. Le fait que Cx36 soit à la base des jonctions communicantes de ces cinq réseaux semble montrer qu'il existe un mécanisme de régulation de ces connexions, qui n'est pas connu à ce jour (Ma et al., 2011).

Le rôle fonctionnel des jonctions communicantes n'est pas clairement établi, cependant plusieurs études pointent un rôle de ces connexions dans l'apparition d'oscillations et d'activité synchronisée dans le néocortex. Premièrement, ces oscillations sont fortement atténuées chez des souris mutantes pour le gène Cx36 (Deans et al., 2001; Buhl et al., 2003). Deuxièmement, une étude a montré que les interneurons FS sont interconnectés par des synapses chimiques et électriques (Gibson et al. 1999). Des expériences subséquentes ont montré que la stimulation de paires d'interneurons FS interconnectés par des synapses chimiques conduisait à l'apparition de motifs de décharge anti-synchrones (Gibson et al. 2004). Cependant, la présence d'un couplage électrique entre ces neurones favorise la synchronisation entre interneurons FS (Hestrin and Galarreta, 2005; Mancilla et al., 2007). Les implications de ces synchronisations neuronales ne sont pas claires, mais il est vraisemblable qu'une forte synchronisation du réseau inhibiteur conduise à des oscillations, et influence les motifs de décharge des neurones pyramidaux.



**Figure 13: Synapses électriques corticales. (A) Localisation des jonctions communicantes sur six interneurons inhibiteurs (Fukuda et al., 2006). (B) Proportion moyenne d'interneurons inhibiteurs de différentes classes exprimant la connexine Cx36 (Ma et al., 2011). Ces auteurs rapportent que les neurones PV représentent 47.1% des neurones GABAergiques, les neurones SOM 23.1%, et les neurones ChAT 17.7% en moyenne sous toutes les couches. Au sein de chacun de ces trois groupes, les interneurons exprimant Cx36 représentent 80%, 52% et 37% des neurones respectivement. Au total, 55% des interneurons inhibiteurs de cette étude expriment Cx36. (C) Différents groupes d'interneurons spécifiquement liés par des synapses électriques et leur principales cibles synaptiques sur les neurones pyramidaux (Wallace and He, 2011).**

#### 1.4.4 Rôle fonctionnel des inhibitions dans le cortex auditif

Différentes caractéristiques anatomiques et moléculaires des circuits inhibiteurs corticaux ont été abordées au cours des chapitres précédant. D'un autre côté, des études électrophysiologiques *in vivo* ont cherché à comprendre le rôle fonctionnel des inhibitions dans les propriétés fonctionnelles des neurones corticaux. Une littérature conséquente existe dans les modalités visuelles et somesthésiques, mais elle ne sera pas abordée ici. Cette littérature est plus restreinte dans le domaine auditif et les méthodologies utilisées peuvent être divisées en trois groupes : (i) les méthodes reposant sur des manipulations des stimuli acoustiques utilisées pour révéler les inhibitions, (ii) les méthodes reposant sur l'application d'agents pharmacologiques et (iii) les méthodes reposant sur l'analyse des conductances excitatrices et inhibitrices convergeant sur un neurone donné.

##### 1.4.4.1 Méthodes basées sur le stimulus

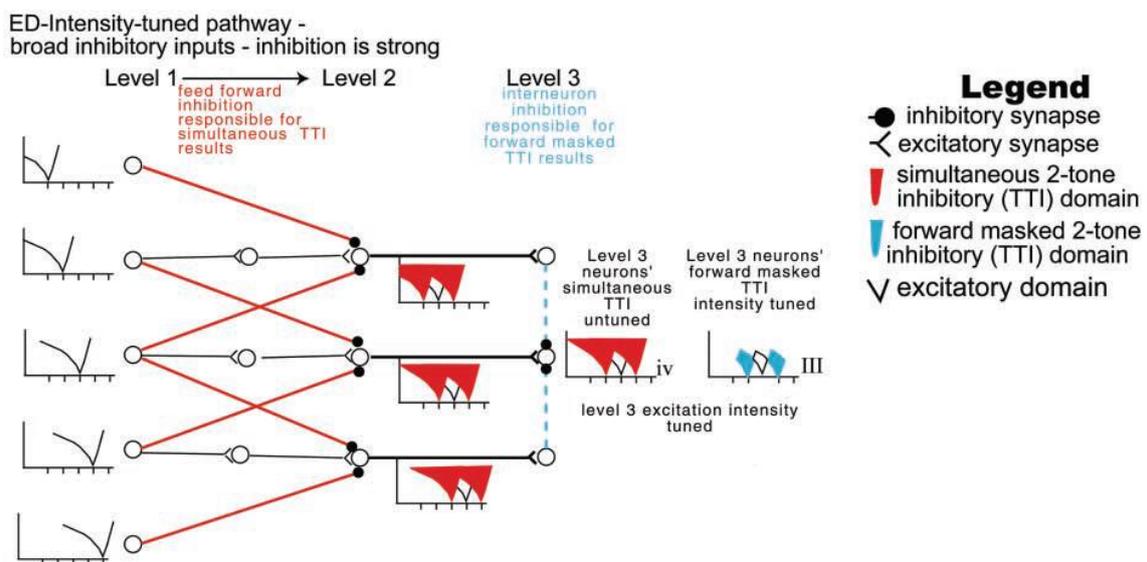
Un grand nombre d'études se sont basées sur la comparaison des réponses d'un même neurone (ou d'un petit groupe de neurones) à des paires de stimuli, et certaines études ont permis de mettre à jour des phénomènes potentiellement sous-tendus par des inhibitions corticales. En particulier, plusieurs études ont constaté à la fin des années 70 que, dans certains cas, la présentation de deux sons purs à intervalles rapprochés entraînait une diminution (ou une augmentation) d'activité évoquée en réponse au second stimulus. Ce phénomène, baptisé « two-tone suppression », ou « forward masking », a d'abord été observé au niveau du nerf VIII (Abbas and Sachs, 1976; Harris and Dallos, 1979) avant d'être détecté dans les différents relais sous corticaux (Brimijoin and O'Neill,

2005) et au niveau du cortex (Brosch and Schreiner, 1997; Brosch et al., 1999; Calford and Semple, 1995). L'amplitude et le sens de cette modification d'activité évoquée dépend de trois paramètres : la durée séparant les deux stimuli, l'écart de fréquence entre ces deux stimuli et l'intensité du premier stimulus. Des résultats convergents obtenus chez le macaque et chez le chat montrent que les diminutions de réponse sont obtenues dans la majorité des cas si le stimulus masquant est compris dans la zone excitatrice du champ récepteur du neurone considéré. Dans ces études, l'effet masquant du premier stimulus est plus important pour des délais courts entre les deux stimuli et pour des écarts de fréquences faibles. Une augmentation du délai entre les stimuli diminue la gamme de fréquence pour laquelle le stimulus masquant est efficace (Brosch and Schreiner, 1997; Calford and Semple, 1995). A l'inverse une autre étude a montré qu'avec une durée plus longue (120 msec en moyenne) et une séparation d'une octave entre les stimuli (la fréquence du stimulus masquant étant toujours dans le champ récepteur du neurone), un protocole similaire induit une augmentation de la réponse au second stimulus (Brosch et al., 1999). Le pourcentage de neurones enregistrés dont la réponse est modifiée par le stimulus masquant est de 100% chez Brosch et Schreiner (1997), de 38% chez Calford et Semple (1995) et de 65% chez Brosch et collègues (1999). En ce qui concerne les mécanismes sous-tendant ces effets corticaux, les auteurs concluent de ces deux études que les processus en œuvre impliquent différents réseaux inhibiteurs à différents étages du système auditif. En somme, l'effet sur le champ récepteur cortical est la résultante de l'ensemble du traitement ascendant de l'information sensorielle. De ce fait, ces auteurs reconnaissent plus ou moins implicitement, que les « inhibitions » dont ils parlent n'ont pas nécessairement une origine corticale, mais peuvent avoir leurs origines à tous les étages du système auditif.

Les études ci-dessus ont démontré que les propriétés de réponse des neurones corticaux dépendent fortement du contexte acoustique précédant le stimulus, si on peut qualifier de contexte un événement sonore qui précède le stimulus cible. Plusieurs études ont montré que les STRFs corticaux dépendent fortement du jeu de stimulus utilisé, de l'intensité des stimuli, de leur largeur de bande (dans le cas de TORC ou de ripple) ou de leur densité (voir paragraphe 1.5.1 et pour revue Eggermont, 2011). Les travaux concernant la dépendance des STRFs à la densité des stimuli peuvent être considérés comme la continuation des études de forward masking. Ces études, réalisées chez le macaque et chez le chat, montrent que l'augmentation de la densité des stimuli induit une réduction du taux de décharge évoqué, une réduction de la gamme de fréquence du STRF et une augmentation des « zones inhibitrices » en bordure du STRF (Blake and Merzenich, 2002; Noreña et al., 2008; Valentine and Eggermont, 2004). Ces effets semblent sous-tendus par des mécanismes similaires à ceux impliqués dans le phénomène de two-tone suppression (Eggermont, 2011). Ces résultats démontrant la dépendance des STRFs au jeu de stimuli utilisés ont conduit plusieurs auteurs à générer des STRFs à partir de stimuli naturels. Ces études seront abordées au paragraphe 1.5.1.

D'autres propriétés des réponses corticales dépendent des inhibitions. Par exemple, une portion importante des neurones du cortex auditif primaire présentent des fonctions non monotoniques à l'intensité, c'est-à-dire une préférence pour une intensité sonore donnée (Barone et al., 1996; Evans and Whitfield, 1964; Phillips and Irvine, 1981). Etant donné qu'il existe une relation linéaire entre l'activité du nerf VIII et l'intensité sonore, la réduction d'activité de ces neurones corticaux à de fortes intensités dépend d'inhibitions mis en jeu à un ou plusieurs étages du système auditif. La sensibilité à l'intensité peut exister indépendamment pour les régions excitatrices et inhibitrices du STRF. Une étude basée sur un protocole de « two tone suppression » s'est attaché à comprendre les liens entre la sensibilité à l'intensité des neurones et leur sensibilité au forward masking (Calford and Semple, 1995). Les résultats de cette étude montrent que les neurones présentant une région du

champ récepteur excitatrice avec une courbe intensité/réponse non monotone présentent des régions inhibitrices (révélée par forward masking) exclusivement monotone, et que ces dernières ne jouent donc aucun rôle dans l'élaboration de la sensibilité à l'intensité de la région excitatrice. Les auteurs en concluent que la sensibilité à l'intensité et au forward masking sont sous-tendus par des réseaux inhibiteurs distincts. Une étude plus récente (Sutter and Loftus, 2003) a permis d'approfondir ce résultat et de proposer un modèle des inhibitions mises en œuvre dans ces processus. Ces auteurs ont utilisé un protocole de two-tone suppression différent, dans lequel le stimulus masquant et le stimulus test sont présentés simultanément. Contrairement à l'étude de Calford et Semple (1995), les résultats de cette étude montrent que la sensibilité à l'intensité des régions excitatrices et inhibitrices des champs récepteurs est opposée. Les auteurs proposent un modèle expliquant cette différence entre les deux études. L'idée générale est que ces deux processus (l'effet du forward masking et la sensibilité à l'intensité) sont sous-tendus par deux mécanismes différents organisés en trois étapes successives (Figure 14). Une inhibition « feed-forward » rapide est responsable de la sensibilité à l'intensité, et une inhibition à longue latence sous-tendue par des interneurons est responsable du forward masking. Sur la Figure 14, les neurones du niveau 1 présentent les champs récepteurs de neurones classiques, organisées de façon tonotopique. Ces neurones projettent sur ceux du niveau 2 via deux circuits : (i) des projections inhibitrices directes ciblant des neurones à la BF proche, et (ii) des projections excitatrices plus lentes (passant par des interneurons relais) ciblant des neurones à la BF identique. Grâce à ce schéma de connexion, les neurones du niveau 2 présentent des champs récepteurs dont la partie excitatrice est sensible à l'intensité, au contraire de la partie inhibitrice (résultats de Sutter et Loftus). Ces neurones projettent ensuite vers des neurones du niveau 3 qui sont reliés entre eux par des synapses inhibitrices. Ces neurones présentent donc un champ récepteur dont les composantes excitatrices et inhibitrices sont sensibles à l'intensité (résultats de Calford et Semple). Notons que si ce modèle permet théoriquement de réconcilier les résultats des deux études, il n'existe pas de preuve anatomique de son existence dans le système auditif des mammifères.



**Figure 14: Modèle de connectivité expliquant l'apparition de zones d'inhibitions latérales au niveau de neurones du système auditif. Les couches 1, 2 et 3 peuvent représenter n'importe quel étage du système auditif. D'après Sutter et Loftus (2003)**

Les études abordées dans ce paragraphe sont uniquement basées sur une analyse des réponses corticales en fonction du stimulus présenté. Ces données permettent de mettre à jour des propriétés fonctionnelles dépendantes des inhibitions. Cependant, le réseau inhibiteur en question peut être localisé à n'importe quel étage du système auditif, ou être constitutif des connexions entre ces étages. De plus, comme nous le verrons plus loin, une suppression des réponses évoquées n'est pas nécessairement sous-tendue par des conductances inhibitrices, mais peut dépendre de mécanismes tels que la dépression synaptique (Wehr and Zador, 2005). Il est donc spéculatif de mettre les conclusions de ces études en rapport avec les conclusions d'études focalisées sur l'anatomie ou la connectivité des réseaux inhibiteurs.

#### 1.4.4.2 Méthodes basées sur l'utilisation d'agents pharmacologiques

Les méthodes décrites précédemment permettent de mettre à jour des propriétés de réponse des neurones corticaux, qui peuvent (ou non) être sous-tendues par l'activité du réseau inhibiteur cortical. Cependant, pour démontrer le rôle réel dudit réseau plusieurs études ont employé des agents pharmacologiques pour bloquer les synapses inhibitrices sur le neurone enregistré et analyser les propriétés de réponse de ce neurone dans ces conditions. La méthode la plus utilisée est l'application par iontophorèse, qui consiste à éjecter des molécules chargées (ici des antagonistes des récepteurs du GABA) contenues dans une pipette en verre par l'application d'un courant électrique. L'application iontophorétique est locale, mais il n'existe pas de moyen de connaître la concentration d'agent pharmacologique éjecté dans le milieu extracellulaire et dans la fente synaptique. Des études chez le chinchilla (Wang et al., 2000, 2002a) et chez la chauve-souris (Chen and Jen, 2000) utilisant la bicuculine (BIC) comme antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> ont montré que ces derniers influent de nombreux paramètres des réponses neuronales. En particulier, l'application de BIC induit une augmentation de l'activité spontanée et évoquée des neurones corticaux, un abaissement des seuils de réponse et une diminution de la sélectivité fréquentielle des neurones. Dans 66% des neurones non monotoniques, l'application BIC induit un changement de l'intensité préférée du neurone. Enfin l'application de BIC altère le décours temporel des réponses neuronales de manière complexe. En particulier, la BIC renforce la réponse initiale des neurones, voir en révèle une dans certains cas. La BIC tend également à renforcer l'aspect phasique des réponses en diminuant l'activité et en augmentant la durée entre la réponse initiale et le rebond d'activité post-stimulus (Wang et al., 2002a). Bien que largement utilisée, la BIC est connue pour avoir des effets non spécifiques, incluant une diminution de la recapture du GABA, une dépolarisation de la membrane, et une prolongation des courants calciques. Une partie de ses effets proviendrait de canaux potassiques calcium dépendants (Heyer et al., 1981; Johansson et al., 2001; Johnson and Seutin, 1997; Olsen et al., 1976). Connaissant ces effets indésirables, une étude comparant la BIC à un agoniste plus spécifique des récepteurs GABA<sub>A</sub>, la gabazine (GBZ), a remis en question une partie de ces résultats (Kurt et al., 2006). Cette étude confirme l'effet observé sur l'activité spontanée et évoquée des neurones et sur l'augmentation de la durée de la réponse évoquée, mais ne constate aucun effet de la GBZ sur la sélectivité aux fréquences des neurones<sup>3</sup>. Pour étudier la dynamique temporelle des réponses corticales, Kurt et collègues comparent les effets des deux agents

---

<sup>3</sup> Notons que chez l'oiseau, au niveau du nidopallium caudomédial (homologue fonctionnel du cortex auditif des mammifères), une application topique de BIC ne semble pas modifier la sensibilité aux fréquences des neurones (Pinaud et al., 2008).

pharmacologiques sur la capacité des réponses neuronales à se synchroniser avec des sons modulés en amplitude à différentes fréquences de modulation. Là encore les effets diffèrent : la BIC élimine complètement cette propriété des réponses neuronales, alors que la GBZ n'élimine celle-ci que pour des modulations rapide (>20Hz). Les inhibitions sous-entendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> pourraient donc contrôler la sélectivité à la modulation d'amplitude sans pour autant contrôler la sélectivité fréquentielle.

Deux limites à l'application par iontophorèse doivent être mentionnées. D'une part, en appliquant les antagonistes GABAergiques en continue, cette méthode bloque à la fois les inhibitions mises en jeu par les stimuli et les « inhibitions toniques » potentiellement présentes en activité spontanée, ce qui peut provoquer une augmentation d'excitabilité du neurone en activité spontanée et évoquée. D'autre part, éjecter un agent pharmacologique, même à partir un point très précis (la pointe de la pipette de iontophorèse), ne peut en rien prétendre mimer la libération très locale de GABA dans une fente synaptique. Ces deux limitations sont peu souvent prises en compte par les études ayant utilisée cette méthode pour étudier les inhibitions corticales.

#### 1.4.4.3 Méthodes basée sur les conductances

Au-delà des études modulant les stimuli acoustiques, qui informent peu sur le fonctionnement des inhibitions, et des études pharmacologiques, une autre manière d'envisager le fonctionnement des inhibitions corticales est de mesurer la somme des projections convergeant sur un neurone donné. En effet, dans une conception plus fonctionnelle des neurosciences, un neurone est lui-même un circuit intégrateur faisant la somme des entrées excitatrices et inhibitrices, et émettant ou non un potentiel d'action en fonction du résultat de cette somme. Les méthodes expérimentales permettant de s'attaquer à cet aspect des connexions corticales regroupent toutes les techniques d'électrophysiologie dites en « patch-clamp » (*in vitro* ou *in vivo*), qui permettent d'accéder aux potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs (PPSE et PPSI respectivement), et des techniques de modélisation de l'activité neuronale. De fait, plusieurs études se sont penchées sur la balance entre l'excitation et l'inhibition qui convergent sur un neurone cortical donné, et les déséquilibres affectant cette balance dans différentes situations physiologiques. Ces études ont permis de mieux caractériser le fonctionnement du réseau inhibiteur cortical, et leurs conclusions principales peuvent se résumer en quatre points, qui seront détaillées ci-après.

Les conductances inhibitrices qui vont être décrites dans les paragraphes suivants sont sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub>. Cependant, des récepteurs GABA<sub>B</sub> sont également présents au niveau des neurones pyramidaux des cortex sensoriels (voir paragraphe 1.4.2.2). Ces récepteurs sont également susceptibles de générer des courants inhibiteurs au niveau des neurones pyramidaux, mais il n'existe pas à ce jour d'étude impliquant des enregistrements intracellulaires *in vivo* s'attachant à décrire spécifiquement l'effet de l'activation de ces récepteurs dans le traitement sensoriel cortical. En fait, la seule étude ayant mesuré les conductances inhibitrices en présence d'antagonistes des récepteurs GABA<sub>B</sub> montre que leur participation aux conductances inhibitrices est faible en regard de celle des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Wehr and Zador, 2005).

##### 1.4.4.3.1 Excitations et inhibitions s'équilibrent

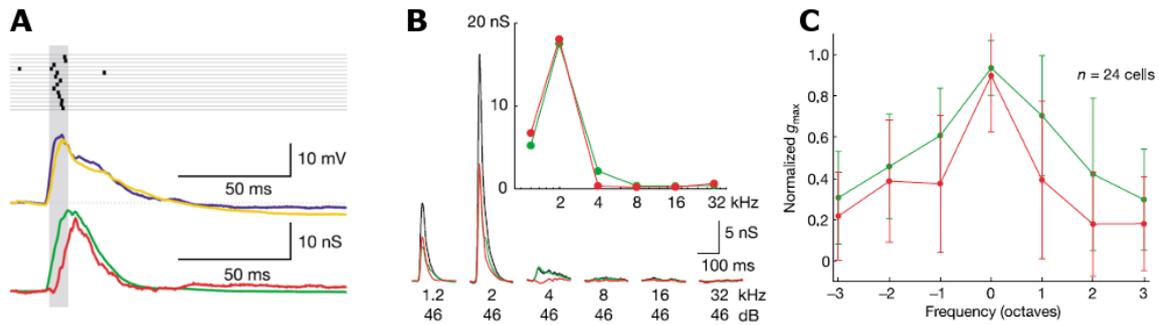
Les conductances excitatrices et inhibitrices convergeant sur les neurones corticaux sont systématiquement concomitantes. Un stimulus sensoriel, même le plus simple comme un son pur, déclenche toujours l'apparition de conductances excitatrices et inhibitrices, et ce dans le cortex

auditif (Tan et al., 2004; Wehr and Zador, 2003; Wu et al., 2008), somesthésique, visuel et olfactif (revu dans Isaacson and Scanziani, 2011). Cette indissociabilité se vérifie également pendant l'activité spontanée du cortex somesthésique (Okun and Lampl, 2008), pendant des oscillations corticales spontanées (Atallah and Scanziani, 2009) et pendant des états « up et down » (Haider et al., 2006). Ces exemples montrent que les entrées excitatrices et inhibitrices fluctuent ensemble dans la plupart des situations physiologiques et dans tous les cortex sensoriels. Notons cependant que les études citées se basent sur des enregistrements intracellulaires *in vivo* chez l'animal anesthésié. *In vitro* chez la souris, il est possible de réaliser des tranches conservant le MGv, le cortex auditif primaire et le faisceau de fibres entre ces deux régions (Cruikshank et al., 2002). Cette préparation a permis d'analyser l'activation du réseau inhibiteur cortical par les projections thalamocorticales. Dans une étude subséquente les auteurs ont réalisé des stimulations minimales du MGv pour étudier les synapses thalamocorticales sur les neurones excitateurs et inhibiteurs (sur la base de la distinction FS/RS) des couches 3/4 de AI. Ces synapses sont fiables et précises (faible probabilité d'échec de stimulation et faible variation de latence des PPS), et les PPSE évoqués au niveau des interneurons inhibiteurs sont plus rapides et plus courts que ceux des neurones pyramidaux (Rose and Metherate, 2005). Cette étude montre également que les entrées thalamiques touchent les neurones pyramidaux et les interneurons inhibiteurs, rendant indissociable excitations et inhibitions lors d'une activation du réseau cortical par un stimulus.

En plus de la simultanéité des entrées excitatrices et inhibitrices, et un certain nombre d'études ont pointé le fait que ces entrées s'équilibrent (voir Figure 15). Cette proportionnalité entre inhibitions et excitations a été observée dans de nombreux cortex sensoriels où une modification d'un paramètre du stimulus conduit à des changements concomitants à la fois de la force des entrées excitatrices et inhibitrices (Isaacson and Scanziani, 2011; Wehr and Zador, 2003; Zhang et al., 2003). Cette compensation des conductances excitatrices par les conductances inhibitrices est également visible dans l'activité spontanée corticale (Atallah and Scanziani, 2009; Haider et al., 2006; Okun and Lampl, 2008). Enfin, l'importance de l'équilibre entre excitations et inhibitions est renforcée par le fait qu'une perturbation de cette balance dans un sens ou dans l'autre conduit à une activité pathologique du cortex (revu dans Isaacson and Scanziani, 2011). Cependant, bien que l'importance physiologique d'une compensation des excitations par les inhibitions soit claire, le rôle physiologique des inhibitions corticales ne se limite pas à prévenir une activité épileptique.

#### 1.4.4.3.2 Les temps d'arrivée des conductances excitatrices et inhibitrices corticales sont décalés

Le ratio entre excitations et inhibitions peut varier de manière transitoire lors de l'activation de neurones corticaux par un stimulus sensoriel. Au niveau du cortex auditif, les travaux réalisés par Wehr et Zador en 2003 ont montré qu'après présentation d'un son à la fréquence préférée du neurone les conductances excitatrices sont légèrement supérieures aux conductances inhibitrices pendant un court laps de temps (5-10 msec, voir Figure 15 d'après Wehr et Zador, 2003). Cette étude montre également que les conductances excitatrices et inhibitrices se compensent dès que les sons présentés sont éloignés de la fréquence préférée du neurone (Figure 15), ce qui peut être un facteur déterminant pour restreindre la gamme de fréquences à laquelle répond un neurone du cortex auditif. Des résultats similaires sont présentés dans l'étude de Wu et collègues (2008), qui présente un écart de  $2,7 \pm 0,5$  msec entre les entrées excitatrices et inhibitrices convergeant sur un neurone pyramidal en réponse à un son pur. Ce décalage entre les PPS évoqués par un stimulus sensoriel est également documenté au niveau des cortex visuel et somesthésique, suggérant que ce phénomène de déséquilibre transitoire du ratio excitation/inhibition en réponse à un stimulus sensoriel a un rôle important dans la sélectivité des neurones corticaux et dans l'élaboration de leurs motifs de décharge (Isaacson and Scanziani, 2011).



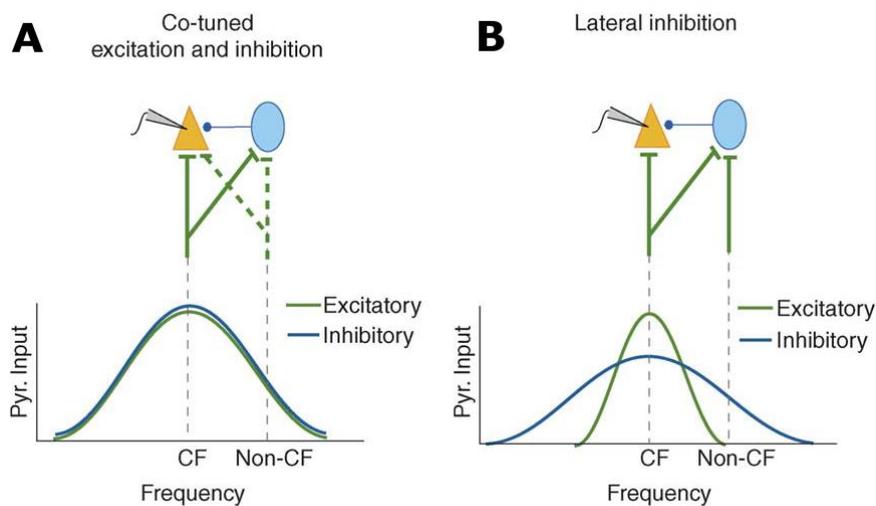
**Figure 15 : Coordination entre les conductances excitatrices et inhibitrices convergeant sur un neurone du cortex auditif primaire. (A) Décours temporel des conductances excitatrices (tracé vert) et inhibitrices (tracé rouge) convergeant vers un neurone cortical en réponse à un son pur. Les PA émis par ce neurone lors de plusieurs stimulations successives sont représentés par les points noirs. Les tracés bleu et jaune représentent respectivement le potentiel de membrane prédit et réel. (B) Conductances excitatrices et inhibitrices en réponse à des sons purs de différentes fréquences (exemple individuel). (C) Moyenne des conductances obtenues en réponse à des sons purs de différentes fréquences. Notons que les conductances excitatrices et inhibitrices ne sont pas significativement différentes quelle que soit la distance par rapport à la fréquence préférée du neurone. D'après Wehr and Zador (2003).**

#### 1.4.4.3.3 Inhibition et sélectivité des neurones corticaux

La présence d'inhibition au niveau cortical permet d'affiner la gamme de fréquence à laquelle répond un neurone pyramidal. Ce résultat émerge clairement à la fois des études basées sur les stimuli et de celles utilisant des agents pharmacologiques. Les études basées sur les conductances confirment ce résultat, et permettent d'émettre plusieurs hypothèses sur les mécanismes à l'œuvre. Historiquement, les premières hypothèses sur le rôle des inhibitions dans la sélectivité des neurones corticaux ont fait appel à la notion d'inhibition latérale, telle que décrite initialement dans les neurones de la rétine (Hartline et al., 1956). Au niveau cortical, ce type de mécanisme devrait être caractérisé par des entrées thalamiques fortes sur les neurones pyramidaux et sur des interneurons inhibiteurs proches, l'activation des neurones pyramidaux à la CF étant plus forte que celle des interneurons (voir Figure 16B). Cependant ce schéma est remis en question par le fait qu'au niveau des neurones pyramidaux du cortex auditif, le stimulus déclenchant les plus fortes excitations est généralement le même que celui déclenchant les plus fortes inhibitions (Ojima, 2011; Tan et al., 2004; Wehr and Zador, 2003; Wu et al., 2008; Zhang et al., 2003). Des résultats similaires sont observés dans les cortex visuel, somesthésique et olfactif (revu dans Isaacson and Scanziani, 2011; Oswald et al., 2006). Cependant, Wu et collègues (2008) ont montré que, bien que les conductances excitatrices et inhibitrices soient équilibrées autour de la CF, la sélectivité aux fréquences des interneurons inhibiteurs est plus large que celle des neurones pyramidaux. Ces auteurs nuancent donc l'idée que excitations et inhibitions sont parfaitement équilibrées, et affirment que cette différence de sélectivité entre ces deux types neuronaux tend à affiner la sélectivité des neurones pyramidaux et s'apparente à de l'inhibition latérale. Notons que des travaux plus récents n'ont pas retrouvé ce résultat (Moore and Wehr, 2013).

Par quel(s) autre(s) mécanisme(s) les inhibitions corticales peuvent-elles moduler la sélectivité des neurones pyramidaux ? Deux hypothèses se dégagent de la littérature. Premièrement, la sélectivité d'un neurone cortical est plus grande lorsque l'analyse est basée sur les variations de potentiel de membrane, par opposition à une analyse basée sur les PAs évoqués. Cet effet, baptisé « effet iceberg » par Isaacson et Scanziani (2011), est concevable que les conductances soient équilibrées ou non. Deuxièmement, le fait qu'il existe un délai entre conductances excitatrices et inhibitrices

pourrait affiner la sélectivité des neurones corticaux, si ce décalage varie en fonction du stimulus. Dans le cas de la sélectivité aux fréquences, de tels neurones existent mais sont minoritaires (6% des neurones enregistrés chez Wehr et Zador (2003). Dans le cas de la sélectivité à l'intensité, au niveau des neurones pyramidaux du cortex auditif primaire, les conductances excitatrices sont non-monotonique alors que les conductances inhibitrices sont monotoniques. Les données de Wehr et Zador suggèrent donc que la sélectivité à l'intensité est héritée des étages sous corticaux, mais que les inhibitions corticales renforcent cette sélectivité. De plus, le délai entre excitation et inhibition tend à diminuer pour de fortes intensités sonores, ce qui corrobore l'idée selon laquelle la sensibilité à l'intensité est héritée des niveaux sous-corticaux et renforcée par les inhibitions corticales (Wu et al., 2006). Au niveau du cortex somesthésique, lors d'enregistrements de neurones en réponse à un mouvement de vibrisse, les conductances excitatrices précèdent les conductances inhibitrices, et le délai entre les deux est réduit dans le cas de mouvements dans des directions non préférées par le neurone (Wilent and Contreras, 2005).



**Figure 16: Inhibition latérale versus inhibition équilibrée. (A) Schéma d'organisation des arrivées thalamiques sur un neurone pyramidal et un interneurone inhibiteur dans le cas d'inhibition équilibrée. Les conductances excitatrices (vert) et inhibitrices (bleus) théoriquement enregistrés au niveau du neurone pyramidal sont représentées dessous en fonction de la fréquence du stimulus. (B) Identique, mais dans le cas d'inhibitions latérales. Notons que dans ce cas, en théorie les conductances excitatrices et inhibitrices ne s'équilibrent pas. D'après Oswald et collègues (2006).**

Enfin, le phénomène de two-tone suppression abordé au chapitre 1.4.4.1 pourrait impliquer la présence d'inhibition à longue latence au niveau des neurones pyramidaux. Or les études décrites ci-dessus montrent qu'au mieux les conductances inhibitrices évoquées perdurent 100 msec. Les mécanismes en jeu ne dépendent donc pas uniquement des courants ioniques, mais peuvent impliquer des mécanismes de plasticité à court terme. Cette question est spécifiquement abordée dans l'étude de Wehr et Zador (2005). Dans cette étude, les auteurs mettent en place un protocole de two-tone suppression tout en enregistrant un neurone pyramidal du cortex auditif. Dans leur configuration expérimentale, les conductances inhibitrices évoquées durent 50 à 100 msec, alors que l'effet masquant du premier stimulus est visible sur les conductances excitatrices jusqu'à 512 msec. Les auteurs concluent que les mécanismes en jeu impliquent la dépression synaptique à court terme, sans toutefois le démontrer directement. D'autre part, Les travaux de Rose et Metherate (2005) ont montré que les PPSE évoqués dans les neurones pyramidaux et dans les interneurons

inhibiteurs diminuent lors de présentation répétées d'un stimulus, phénomène que les auteurs attribuent à de la dépression synaptique à court terme. Ces deux études pointent donc un rôle possible des mécanismes de plasticité à court terme dans les phénomènes de « two-tone suppression », bien que la possibilité que ce phénomène dépende d'une réduction de l'activité évoquée des neurones thalamiques ne soit pas exclue.

En conclusion, bien que de nombreuses études aient démontré que les inhibitions corticales jouent un rôle dans le contrôle de la sélectivité des neurones des cortex sensoriels, les mécanismes à l'œuvre ne sont pas totalement élucidés, et semblent différents d'une modalité à l'autre (pour revue, voir Isaacson and Scanziani, 2011) et d'un aspect du stimulus à l'autre. De plus, l'ensemble des études détaillées ici se basent sur des stimuli simples (sons purs, clics), mais il n'existe à ce jour aucune étude basée sur des mesures de conductances intra-cellulaires utilisant des réponses à des sons complexes.

## 1.5 Codage cortical de l'information auditive

### 1.5.1 Des réponses corticales à des stimuli simples aux réponses à des stimuli naturels

La notion de codage des informations sensorielles est un vaste domaine de recherche qu'il est aujourd'hui difficile de résumer simplement. Traditionnellement, dans toutes les modalités, la physiologie sensorielle a quantifié les réponses des neurones à des stimuli artificiels en supposant que les propriétés fonctionnelles qui étaient ainsi décrites permettaient d'expliquer les réponses des neurones sensoriels à des stimuli plus complexes comme des stimuli naturels. Par exemple, dans le système visuel les neurones répondant à des barres lumineuses verticales étaient implicitement supposé coder préférentiellement un stimulus naturel contenant des orientations verticales. Dans le système auditif, les neurones répondant à des sons purs de basse fréquence devaient implicitement répondre et coder préférentiellement des stimuli naturels (des vocalisations par exemple) contenant des basses fréquences.

Au milieu des années 80, plusieurs auteurs se sont rendu compte des limites des tests de champs récepteurs réalisés avec des sons purs présentés séparés les uns des autres. En effet, s'il permet bien de décrire la sélectivité fréquentielle en fonction de l'intensité des stimuli acoustiques, le champ récepteur classique présente le désavantage de ne pas tenir compte de la dynamique temporelle des réponses aux stimuli acoustiques. De ce fait, à cette période des travaux ont proposé une méthode pour déterminer la sélectivité spectrale des neurones auditifs en tenant compte de la dimension temporelle des stimuli et des réponses évoquées (Aertsen and Johannesma, 1981; Aertsen et al., 1981, 1980; Eggermont et al., 1981). Cette méthode consiste à calculer par corrélation inverse le spectrogramme du stimulus avant chaque potentiel d'action. Si le neurone répond à un trait particulier d'un stimulus continu, la moyenne du spectrogramme de ce stimulus avant chaque potentiel d'action doit révéler la sélectivité de ce neurone (voir de Boer and de Jongh, 1978). Cette approche s'est révélée extrêmement fructueuse et a incité de nombreux laboratoires à utiliser cette technique pour décrire la sélectivité aux fréquences des neurones auditifs principalement en utilisant des bruits dynamiques large bande (Fritz et al., 2003; Miller et al., 2001). La détermination des champs récepteurs spectro-temporels (STRFs) avec la corrélation inverse suppose une relation linéaire entre le contenu spectral du stimulus et la réponse neuronale. Le STRF dépend donc de la statistique des stimuli, tout au moins jusqu'aux statistiques de second ordre (Klein et al., 2000; Theunissen et al., 2000). A partir des années 2000, plusieurs auteurs ont calculé des STRFs à partir

des stimuli naturels ce qui posait des problèmes du fait de leurs importantes corrélations internes (harmoniques par exemple) qui biaisent le calcul du STRF, au contraire des bruits dynamiques large bande. F. Theunissen a développé des méthodes qui permettent de s'affranchir de ces corrélations internes, notamment en corrigeant le résultat de la corrélation inverse par la matrice d'autocorrélation du stimulus (voir Theunissen et Doupe 2000). Néanmoins, même avec cette correction, plusieurs études (venant de différents laboratoires) ont montré que la non-linéarité des réponses des neurones corticaux (et sous corticaux) empêchait d'avoir des prédictions correctes lorsqu'on se servait des STRFs pour prédire la réponse d'un neurone à un stimulus inconnu. Par exemple, l'étude de Machens et collègues (2004) a montré que seulement 11% de la réponse des neurones du cortex auditif pouvait s'expliquer par le modèle linéaire sous-tendant le calcul du STRF. Des travaux plus récents ont suggéré que même avec des stimuli artificiels la non-linéarité des réponses corticales empêchait d'avoir de bonnes prédictions sur les réponses à un stimulus inconnu (Ahrens et al., 2008; Bitterman et al., 2008). Notons cependant que des travaux réalisés chez l'oiseau rapportent des coefficients de corrélation assez élevés entre la réponse neuronale prédite sur la base du STRF et la réponse neuronale réelle (Nagel and Doupe, 2008; Sen et al., 2001; Theunissen et al., 2000). Au niveau du colliculus inférieur, la prédictibilité des réponses neuronales sur la base des STRFs est plus élevée qu'au niveau cortical chez différentes espèces (Andoni et al., 2007; Lesica and Grothe, 2008; Woolley et al., 2005). L'hypothèse d'un traitement linéaire du stimulus par les neurones semble donc caduque au niveau cortical, mais reste envisageable au niveau sous-cortical chez les mammifères. La majorité des travaux actuels s'accordent sur l'idée que les STRFs sont contexte-dépendants c'est-à-dire que le jeu de stimuli utilisé pour calculer le STRF va grandement influencer sur le STRF obtenu : cette propriété de dépendance au contexte peut être observée avec des stimuli artificiels (Ahrens et al., 2008; Gourévitch and Eggermont, 2008) et des stimuli naturels (Laudanski et al., 2012). De ce fait, notre équipe a renoncé à utiliser les STRFs pour analyser les réponses aux vocalisations. Dans certaines études, et cela va être le cas dans les expériences décrites pour mes travaux de thèse, le terme de champ récepteur spectro-temporal (STRF) est utilisé sans faire appel à la technique de corrélation-inverse. Dans ce cas, des sons purs sont présentés à des cadences plus ou moins élevées et on dresse alors un Peri-stimulus Time Histogram (PSTH) des réponses évoquées fréquence par fréquence en tenant compte du décours temporels des réponses. L'appellation STRF n'est donc pas incorrecte ; elle se justifie par la fait que la dimension fréquence et la dimension temporelle sont bien présentes dans les représentations graphiques, mais certaines propriétés des STRFs ne sont plus présentes avec cette méthode. Une comparaison de ces deux méthodes appliquées au même stimulus montre que l'étendue fréquentielle, la fréquence du pic et la latence minimale ne sont pas différentes. A contrario, la latence du pic et la latence du dernier PA sont augmentés dans le cas des STRFs obtenus par reverse-correlation (Valentine and Eggermont, 2004). C'est donc sur la base de PSTHs que j'ai analysé les réponses aux stimuli naturels et artificiels que j'ai utilisés.

### 1.5.2 Codage neuronal : définition

Disséquer le code neuronal est un enjeu de longue date dans les neurosciences en général mais aussi dans les études de physiologie sensorielle qui tentent d'élucider les mécanismes de la perception (Perkel and Bullock, 1968; Werner and Mountcastle, 1965). De fait, les premiers travaux posant les bases de l'étude du code neuronal et les premières études sur les trains de PA de neurones individuels sont concomitants. Ces bases tiennent en trois conclusions tirées des travaux d'Edgar Adrian dans les années 1920 : (i) les neurones sensoriels émettent des PA stéréotypés suivant un mode « tout ou rien » ; (ii) le nombre de PAs émis par les neurones est proportionnel à un paramètre

du stimulus (étirement d'une fibre musculaire, voir Adrian, 1926) ; et (iii) la réponse neuronale montre une adaptation à un stimulus constant. Des conclusions similaires furent tirées des travaux de Hartline sur la rétine (revu dans Rieke et al., 1996). De ces conclusions découle l'idée que les neurones sont sélectifs à un paramètre donné du stimulus, et répondent à une valeur optimale dudit paramètre par un taux de décharge plus élevé (dans le cas du système auditif, voir par exemple les courbes d'accord Figure 1). Cette idée, énoncée par Barlow (1953) a été abondamment confirmée par les travaux de Hubel et Wiesel dans le cortex visuel (1959). L'idée sous-jacente de ces travaux et des études ultérieures est que les trains de PA émis par un neurone codent pour un aspect du stimulus, et que le lien entre l'activité neuronale et le stimulus est isomorphique. "Craquer le code neuronal" reviendrait donc à déterminer les liens entre un paramètre extrait de la réponse neuronale et un paramètre du stimulus, et devrait permettre de prédire la réponse neuronale à un stimulus donné. Ce paramètre de la réponse neuronale (et également le paramètre du stimulus) est choisi par l'expérimentateur, et le grand nombre d'indices possibles a donné lieu à de nombreuses études du code neuronal basé sur différents paramètres.

#### 1.5.2.1 *Sur quoi baser le code neuronal ?*

Pour « craquer le code neuronal », l'expérimentateur doit émettre une hypothèse sur le paramètre de l'activité neuronale qui porte le plus d'information. Différents types de codes basés sur différents paramètres de la réponse neuronale ont été envisagés au cours des 40 dernières années, et un certain nombre d'entre eux vont être abordés ici. De manière générale, ces codes peuvent être regroupés en deux catégories : les codes basés sur le taux de décharge, et les codes basés sur les aspects temporels des trains de PAs.

Historiquement, le codage par variation du taux de décharge des neurones a été le premier à être envisagé, et il existe de nombreux exemples issus de la physiologie sensorielle pour lesquels le taux de décharge est fortement corrélé à un paramètre du stimulus. Dans la modalité auditive, les courbes de sensibilité à la fréquence et les STRFs sont de bons exemples de ce type de code. Ce type de code a également été envisagé dans le cadre de réponses à des vocalisations, en écho à la théorie des neurones « grand-mère » issue du système visuel et des exemples d'études cherchant à démontrer leur existence dans la modalité auditive seront donnés au chapitre 1.5.5.

Les codes basés sur l'organisation temporelle des décharges neuronales reposent sur deux assertions : (i) des PAs sont émis en réponse à des instants précis du stimulus, et (ii) ces instants sont reproductibles d'une présentation à l'autre d'un même stimulus, mais différents d'un stimulus à l'autre. Historiquement, le premier code temporel à avoir été envisagé dans le système auditif était basé sur la latence du premier PA émis en réponse à un son pur (Hind et al., 1963). Ces auteurs ont montré qu'au niveau du colliculus inférieur, la variabilité de la latence du premier PA pouvait encoder la fréquence et l'intensité d'un son pur plus efficacement que le taux de décharge évoqué. Par la suite, des résultats similaires ont été obtenus au niveau du noyau cochléaire (Kitzes et al., 1978). D'autres études ont montré qu'au niveau cortical, la latence du premier PA est dépendante du début du stimulus, et varie de manière systématique en fonction de plusieurs paramètres acoustiques. En particulier, la latence du premier PA est minimale lorsque le stimulus est proche de la BF du neurone, et augmente à mesure que l'écart entre la fréquence du stimulus et la BF du neurone augmente (revu dans Huetz et al., 2011). Le codage par latence du premier PA présente cependant un paradoxe : comment le cerveau peut-il estimer cette latence, compte tenu du fait qu'il n'a pas d'information concernant le début du stimulus indépendamment de son activité interne ? Pour résoudre ce paradoxe, il est nécessaire de prendre en compte la latence du neurone considéré

par rapport à une horloge interne, basée sur le potentiel de champ local ou sur la latence moyenne d'une large population de neurones (Eggermont, 1998; Heil, 2003). Dans la lignée de cette hypothèse, une étude au niveau du colliculus inférieur a montré que l'onset moyen d'une population de neurones pouvait former une référence interne efficace (Chase and Young, 2007). Ces auteurs ont comparé l'information portée par la latence du premier PA relativement au stimulus et à l'onset de la population, et ont montré que dans la majorité de leurs enregistrements la quantité d'information est plus importante quand la latence est relative à l'activité de la population. Il est important de noter que le codage par taux de décharge et le codage par latence du premier PA ne sont pas nécessairement exclusifs. En effet, Nelken et collègues (2005) ont montré que le taux de décharge et la latence du premier PA peuvent être complémentaire, et produire un code efficace.

Au-delà de la latence du premier PA, d'autres hypothèses sur le code neuronal dans le système visuel ont été basées sur l'organisation temporelle des trains de PA émis en réponse à des stimuli statiques. En particulier, plusieurs études ont cherché à mettre en évidence la présence structures de PAs (composées de deux à six PAs séparés par des durées constantes) présentes dans les réponses neuronales à un niveau supérieur à celui de la chance (Abeles and Gerstein, 1988; Abeles et al., 1993). La principale critique faite à ces études concerne le modèle utilisé pour déterminer la probabilité d'apparition de ces structures dans les trains de PAs. En effet, d'autres études ont montré que des modèles de trains de PAs utilisant une distribution plus réaliste des intervalles inter-PAs peuvent prédire efficacement le nombre de triplets et de quadruplets de PAs présents dans des réponses neuronales, ce qui suggère que ces structures ne sont pas un support efficace du code neuronal (Oram et al., 1999; Richmond et al., 1999). Enfin un dernier axe d'étude de l'aspect temporel des décharges consiste à utiliser des stimuli non statiques afin de révéler des motifs temporels dans les décharges neuronales via des présentations répétées du stimulus. Ce type d'approche a montré que les trains de PA émis en réponse à un stimulus sont reproductibles d'une présentation à l'autre, et ce dans le système visuel (insecte : Bialek et al., 1991; de Ruyter van Steveninck et al., 1997; singe : Buracas et al., 1998) et auditif (Huetz et al., 2006, 2011). Les motifs temporels observés dans les réponses neuronales sont particuliers à chaque stimulus, et sont donc susceptibles d'être le support d'un codage de l'identité des stimuli. Notons cependant que ces motifs temporels tendent à suivre la dynamique du stimulus utilisé, ce qui peut les exclure de la définition de « code temporel » donnée par certains auteurs (Theunissen and Miller, 1995). Pour ces derniers, les motifs temporels observés peuvent résulter d'un codage par taux de décharge de certains paramètres du stimulus, qui fluctue en fonction du temps. Le fait que les STRFs ne permettent pas de prédire la réponse d'un neurone cortical à une vocalisation s'oppose néanmoins à ce point de vue (voir paragraphe 1.5.1). Plusieurs indices ont été mis au point pour quantifier la reproductibilité des motifs temporels, comme le Rcorr (Huetz et al., 2006) ou le CorrCoef (voir Méthodes, paragraphe 2.7.2 page 83).

Les différentes hypothèses sur le code neuronal présentées ici sont toutes physiologiquement plausibles. Quel que soit le type de code neuronal privilégié par l'expérimentateur, il est nécessaire de quantifier l'information portée par la mesure extraite des trains de PAs considérée (taux de décharge, latence, motifs temporels...). Pour ce faire, plusieurs méthodes se basent sur des résultats issus de la théorie de l'information, et nous allons en aborder certaines ci-après.

### *1.5.2.2 La théorie de l'information, cadre théorique de l'étude du code neuronal*

Le cadre théorique généralement utilisé pour comprendre les relations entre stimuli et réponses neuronales repose sur la théorie de l'information développée par Shannon (Shannon, 1948). Cette

théorie s'attache à quantifier l'information codée par un émetteur et transmise à un receveur à travers un milieu bruité, et est applicable à tout signal analogique. Dans le cas du code neuronal, quantifier l'information revient à quantifier la capacité à discriminer entre différents stimuli présentés au système sur la base de la réponse neuronale. La métrique développée par Shannon est l'information mutuelle (mutual information, MI), qui découle du calcul de l'entropie. Ce dernier concept est issu de la thermodynamique et mesure la variabilité d'une variable aléatoire et donc l'information portée par cette variable. Plus la variabilité est grande, plus l'information potentiellement portée par cette variable est grande.

Formellement, l'entropie d'une variable aléatoire discrète se définit par :

$$H(X) = - \sum_x p(x) \log_2 p(x)$$

L'entropie d'un ensemble de stimuli  $S$  de distribution de probabilité  $p$  (défini par l'expérimentateur) est donc :

$$H(S) = - \sum_s p(s) \log_2 p(s)$$

$H(S)$  peut se comprendre comme la quantité d'information disponible dans cet ensemble, puisqu'elle représente le nombre de bits nécessaires pour coder l'ensemble des stimuli et leur probabilité d'apparition.

De même, il existe une entropie des réponses neuronales  $R$  de distribution  $p$  :

$$H(R) = - \sum_r p(r) \log_2 p(r)$$

qui représente la quantité d'information totale que peut coder un neurone. L'entropie jointe entre un ensemble de réponses neuronales et un ensemble de stimuli se définit par :

$$H(R, S) = - \sum_{r,s} p(s, r) \log_2 p(s, r)$$

où  $p(s, r)$  est la distribution de probabilité jointe des réponses et des stimuli et  $p(s) = \sum_r p(s, r)$  et  $p(r) = \sum_s p(s, r)$  sont respectivement les distributions marginales des stimuli et des réponses.

L'information mutuelle (MI) entre les stimuli et les réponses se définit par :

$$MI = H(R) + H(S) - H(R, S)$$

Cette quantité mesure la dépendance entre les deux variables. Si  $R$  et  $S$  sont indépendants, alors  $H(R, S) = H(R) + H(S)$  et donc  $MI(R, S) = 0$ .

Dans le contexte du codage de stimuli par les neurones du cortex auditif, la MI entre stimuli et réponses peut être interprétée comme le log en base 2 du nombre de stimuli différents pouvant être distingués sur la base des réponses neuronales. La MI correspond donc à la quantité maximale d'information contenue dans les réponses neuronales. Il existe différentes approches pour estimer la MI à partir de données expérimentales, qui peuvent se regrouper en trois catégories : (i) la méthode directe ; (ii) les méthodes effectuant une réduction des trains de PA ; et enfin (iii) les méthodes utilisant des décodeurs des trains de PAs.

### 1.5.3 Les différentes méthodes d'étude du code neuronal

#### 1.5.3.1 La méthode directe

Cette méthode repose sur l'estimation de la variabilité totale des trains de PA émis en réponse à un stimulus et de la variabilité des réponses à un même stimulus. Ces deux variabilités sont quantifiées respectivement par l'entropie totale ( $H_{total}$ ) et par l'entropie conditionnelle des réponses à chaque stimulus ( $H_{noise}$ ). L'information mutuelle entre les réponses neuronales et l'ensemble de stimuli est la différence de ces deux entropies :  $MI = H_{total} - H_{noise}$

Une autre manière de comprendre la signification de  $H_{total}$  et  $H_{noise}$  est de considérer que  $H_{total}$  représente l'incertitude d'un observateur concernant le stimulus avant d'avoir connaissance de la réponse neuronale ; et que  $H_{noise}$  correspond à l'incertitude du stimulus après avoir connaissance de la réponse neuronale. Si la réponse neuronale est influencée par le stimulus, alors  $H_{noise}$  sera nécessairement inférieur à  $H_{total}$  (Vinje and Gallant, 2002).

En pratique, les différentes méthodes utilisées commencent toutes par découper les réponses neuronales en intervalles de temps  $dt$ . La valeur de chaque intervalle correspond au nombre de PAs émis par le neurone dans l'intervalle. La réponse neuronale est ensuite découpée en « mots » ( $W$ ) de durée  $T$ . Le choix de la durée  $dt$  dépend du type de code considéré. Un  $dt$  suffisamment court fera de  $W$  un mot binaire dans lequel chaque case prendra la valeur 0 ou 1 selon qu'un PA est apparu à ce moment ou pas ; un  $dt$  suffisamment long fera de  $W$  un mot correspondant au nombre de PA émis en réponse à un stimulus. La durée  $T$  a également une influence sur la MI. La probabilité d'apparition de chaque  $W$  possible est ensuite quantifiée à partir des réponses neuronales, et est utilisée pour calculer l'entropie totale. :

$$H_{total} = - \sum_W P_{dt,T}(W) \log_2 P_{dt,T}(W)$$

Pour calculer l'entropie du bruit, plusieurs réponses à un même stimulus sont enregistrées. L'entropie du bruit est la moyenne de l'entropie conditionnelle des différentes réponses pour chaque stimulus :

$$H_{noise} = \langle - \sum_W P_{dt,T}(W|S) \log_2 P_{dt,T}(W|S) \rangle_S$$

Le choix des durées  $T$  et  $dt$  influence la valeur de MI. Pour contourner ce biais, la plupart des études divisent la MI par la durée  $T$  pour exprimer la MI sous forme d'un débit d'information exprimé en  $\text{bit} \cdot \text{sec}^{-1}$  (Reinagel and Reid, 2000; Vinje and Gallant, 2002).

Notons qu'une limite de cette méthode vient de la nécessité de déterminer la probabilité d'apparition de chaque  $W$ . Plus  $W$  est long, plus le nombre de configurations possibles est élevé. Une approximation correcte de  $P(W)$  nécessite d'enregistrer un grand nombre de réponses neuronales et donc de limiter le nombre de stimuli utilisés. A titre d'exemple, un mot binaire  $W$  de taille  $N$  peut avoir  $2^N$  configurations possibles. Cette méthode contraint également la résolution temporelle de l'analyse ( $dt$ ), car plus  $dt$  est petit, plus les mots  $W$  sont grands et les probabilités d'apparition difficiles à estimer.

### 1.5.3.2 Méthodes basées sur le calcul de l'information maximale

Cette méthode (décrite dans l'article de Borst and Theunissen, 1999) repose sur un autre résultat développé par Shannon, à savoir que l'information maximale transmise par un canal dépend de la capacité de ce dernier. Plus précisément, la capacité maximale de transmission d'information par un canal est égale à l'information mutuelle maximale entre l'entrée et la sortie de ce canal (Shannon 1948). Ce résultat est vrai à condition que le bruit ajouté par le canal soit additif et gaussien. Dans le cadre de l'étude du code neuronal, le stimulus correspond à l'entrée du canal, la réponse neuronale à la sortie, et le bruit correspond à la variabilité des réponses neuronales à un même stimulus. L'hypothèse d'un bruit additif et gaussien suppose que les réponses neuronales et le bruit soient indépendants, ce qui implique que la réponse neuronale moyenne reflète tout ce qu'un observateur puisse comprendre du stimulus. En d'autres termes, la construction d'une réponse neuronale  $y$  est vue comme proportionnelle à un signal  $s$  avec un gain  $g$ , et un bruit additif  $\eta$ .

$$y = g s + \eta$$

Cette méthode est une variation de la méthode précédente dans le sens où elle repose également sur la détermination de l'entropie des réponses neuronales ( $H(R)$ ) et sur l'entropie du bruit ( $H(R|S)$ ), qui sont ici estimées par une moyenne. Bien qu'elle soit moins informative que la méthode directe, cette méthode présente l'avantage de nécessiter moins de données pour obtenir une valeur d'information fiable, puisque l'expérimentateur a seulement besoin d'assez de données pour estimer la moyenne, le bruit autour de cette moyenne, et vérifier que ce bruit est gaussien. *In fine*, l'information est calculée via l'équation :

$$I = \frac{1}{2} \log_2[1 + SNR]$$

où  $SNR = \frac{\langle s^2 \rangle}{\langle \eta^2 \rangle / g^2}$ . Avec le  $g$  gain,  $s$  le signal et  $\eta$  le bruit. Voir (Rieke et al. 1996), chapitre 3.1.3 pour le détail des équations.

L'information calculée ici correspond à la quantité maximale d'information portée par un stimulus qui causerait des fluctuations identiques de la réponse neuronale. Cette méthode permet donc de quantifier la limite physique à la quantité d'information portée par un neurone.

### 1.5.3.3 Méthodes effectuant une reconstruction du stimulus

Cet ensemble de méthodes consiste à reconstruire un stimulus dynamique sur la base des réponses neuronales. Une description détaillée de ces méthodes peut être trouvée dans l'ouvrage de Rieke et collègues (1996) et dans l'ouvrage de Dayan et Abbott (2001). Elles consistent dans un premier temps à déterminer la fonction de transfert d'un neurone, puis à décoder les réponses neuronales afin de fournir une estimation du stimulus, et enfin à calculer la MI entre le stimulus estimé et le stimulus réel. Ces méthodes s'appliquent à des réponses neuronales à des stimuli simples, et ne reconstruisent en général qu'un aspect du stimulus (vitesse angulaire, direction dans le cas de stimuli visuels). La fonction de transfert du neurone est caractérisée par son STRF (où le  $S$  désigne par exemple l'espace dans le cas de la modalité visuelle ou le spectral dans l'auditif), qui peut être déterminé via différentes méthodes (voir chapitre 1.5.1). A partir de cette fonction de transfert, il est possible de calculer une estimation du stimulus ayant entraîné une réponse particulière. Ce calcul consiste en une convolution du train de PA par un noyau (ou kernel en anglais) construit à partir de la fonction de transfert. Différentes méthodes pour optimiser le noyau sont abordées dans l'ouvrage de Dayan et Abbott (2001). Une fois l'estimation du stimulus calculée, la MI entre le stimulus réel et le stimulus estimé peut être calculée. Cette information est nécessairement sous-

évaluée. En effet, en vertu du théorème d'inégalité de traitement des données (data inequality processing), l'information mutuelle entre un stimulus et un ensemble de réponses sera nécessairement inférieure à l'information mutuelle entre ce même stimulus et un paramètre extrait des réponses, et a fortiori entre un paramètre extrait du stimulus et un paramètre extrait des réponses. En d'autres termes, le traitement des données ne peut que réduire l'information. De fait, si l'algorithme de reconstruction du stimulus est optimal, et que les réponses neuronales peuvent fournir toute l'information concernant le stimulus, alors la MI entre le stimulus estimé et le stimulus réel sera égale à l'entropie du stimulus (Rolls and Treves, 2011). Cette égalité fournit une limite supérieure à l'information qui peut permettre de comparer l'efficacité de différents algorithmes de reconstruction du stimulus. De même, si la fonction de transfert est linéaire, et que la MI est calculée sur la base du SNR (défini page précédente) entre le stimulus estimé et le stimulus réel, alors la valeur de MI obtenue est comparable à la valeur de MI maximale obtenue pour le même jeu de données, ce qui permet de comparer l'efficacité relative de différents algorithmes (Borst et Theunissen 1999).

Cet ensemble de méthodes ne s'applique qu'à des stimuli simples, ou à des neurones proches de la périphérie. Le cadre expérimental dans lequel se déroule ma thèse ne permet pas leur application à mes données. Cependant un rappel de leur existence m'a semblé important dans un souci d'exhaustivité et de compréhension.

#### *1.5.3.4 Les méthodes estimant l'identité du stimulus.*

Ces méthodes reposent sur un principe différent des précédentes. L'idée n'est plus de retrouver une homologie du stimulus dans la réponse neuronale, mais de quantifier la capacité d'un observateur extérieur à séparer les stimuli en se basant sur l'observation des trains de PAs.

Ces méthodes se basent généralement sur trois étapes, dont la première est la construction d'un décodeur des réponses neuronales dont la fonction est de « deviner » l'identité du stimulus à partir des réponses neuronales. Ces prédictions sont utilisées ensuite pour remplir une « matrice de confusion » qui associe à chaque prédiction d'un stimulus le stimulus réel qui avait été utilisé. La troisième étape consiste à calculer l'information mutuelle entre les stimuli prédits et les stimuli réels. La valeur d'information ainsi calculée permet de mesurer à quel point les stimuli peuvent être discriminés sur la base des réponses neuronales.

La littérature fait état de différents décodeurs se distinguant entre eux essentiellement sur la base de la quantification de la différence, ou de la distance, entre deux réponses neuronales, et deux d'entre eux seront abordés ici. Le premier, développé par Victor et Purpura (Victor and Purpura, 1996) a été repris dans des études subséquentes dans la modalité auditive (Huetz et al., 2006; Machens et al., 2001) olfactive (MacLeod et al., 1998), gustative (Di Lorenzo and Victor, 2003), et somesthésique (Saal et al., 2009). Il se déroule schématiquement en trois étapes. (i) La distance entre les trains de PAs est calculée par une méthode d'ajout/délétion de PA. Le coût attribué à chacune de ces opérations permet d'établir une valeur de distance pour chaque couple de train de PA. (ii) Les réponses neuronales sont rassemblées en groupes (« clusters ») sur la base de la distribution des distances. Ces groupes permettent de définir une matrice de confusion entre le groupe attribué à la réponse neuronale et le stimulus qui a entraîné son apparition. (iii) A partir de cette matrice de confusion, l'information transmise est calculée via l'équation suivante (Abramson, 1963) :

$$H = \frac{1}{N_{total}} \sum_{i,j} \left[ N(s_i, r_j) \left( \log_2 N(s_i, r_j) - \log_2 \sum_a N(s_a, r_j) - \log_2 \sum_b N(s_i, r_b) + \log_2 N_{total} \right) \right]$$

où  $N_{total}$  désigne le nombre total de trains de PAs considérés, et  $N(s_i, r_j)$  représente le nombre de cas où la réponse au stimulus  $s_i$  est associée avec la réponse au stimulus  $s_j$  sur la base de la distance entre trains de PAs. Ici,  $H$  est représentatif du degré de regroupement des réponses neuronales.

Le second décodeur, celui utilisé dans mon travail expérimental, revient également à calculer une distance entre deux trains de PAs. Cette méthode repose sur trois étapes : (i) Discrétiser les réponses neuronales sous la forme d'un PSTH, (ii) mesurer la distance euclidienne entre chaque PSTH et le PSTH moyen des réponses à chaque stimuli et (iii) calculer l'information mutuelle entre le stimulus estimé et le stimulus réel à partir de la matrice de confusion ainsi obtenue. L'équation utilisée pour calculer la MI dans ce cas est :

$$MI = \sum_{x,y} p(x,y) \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)}$$

où  $x$  et  $y$  représentent les coordonnées de la matrice de confusion, et  $p(x,y)$  la probabilité jointe de  $x$  et  $y$ . Plusieurs études ont utilisé cette méthode (Nelken et al., 2005; Rolls et al., 1998; Schnupp et al., 2006). Notons qu'un développement de l'équation ci-dessus permet de retrouver l'équation utilisée par Victor et Purpura. Pour une revue des méthodes de calcul et de la signification de la MI, voir (Nelken and Chechik, 2007).

L'idée de ces méthodes n'est pas de comprendre exactement la fonction de transfert des neurones, mais d'estimer leur capacité de discrimination entre plusieurs stimuli. L'idée sous-jacente de ces méthodes est fondamentalement différente de celle des méthodes de reconstruction du stimulus. En effet ces dernières se basant sur une fonction de transfert ou STRF, ou champ récepteur, elles impliquent que le neurone soit sélectif à un trait du monde donné. Cela suppose donc que des neurones pour tous les traits du monde extérieur doivent être présents dans un cortex sensoriel, ce qui rejoint l'idée des neurones « grand-mère ». A contrario, les méthodes de discrimination de stimulus ne font aucune supposition sur ce que code dans l'absolu un neurone, ou s'il est « sélectif » ou pas. Elles supposent que leur fonction est juste de produire des réponses différentes pour différents stimuli.

#### 1.5.4 Codage par population de neurones

Les méthodes abordées au chapitre précédent sont appliquée aux trains de PAs émis par un seul neurone. Cependant un neurone donné fait partie intégrante d'un réseau, et de nombreuses approches du code neuronal partent du principe que l'activité simultanée d'un ensemble de neurones est un support possible de l'information. Par conséquent, différentes études ont mis au point des méthodes pour extraire de l'information à partir de l'activité de plusieurs neurones, soit par une adaptation des méthodes précédemment évoquées, soit en développant des méthodes originales.

#### 1.5.4.1 Codage par vecteur de population

Historiquement, la première conception d'un codage par population de neurones est celle du codage par vecteur de population (deCharms and Zador, 2000). L'hypothèse sous-tendant ce code est que les neurones ont un comportement indépendant les uns des autres, et sont corrélés différemment à un paramètre du stimulus (en d'autres termes, leur courbe d'accord est différente). L'exemple développé par Dayan et Abbott (2001) est assez parlant. Ces auteurs reprennent les données de l'étude de Theunissen et Miller sur le système cercal du criquet, capable de percevoir la direction de mouvements d'air autour de l'animal et impliquant quatre neurones (Theunissen and Miller, 1991). Les enregistrements des réponses des neurones cercaux en fonction de la direction d'un courant d'air ont montré que chacun de ces neurones a une courbe de sensibilité à la direction avec une direction préférée différente. Par conséquent, la résultante de l'activité de ces quatre neurones permet de déterminer la direction du courant d'air, via une équation de la forme :

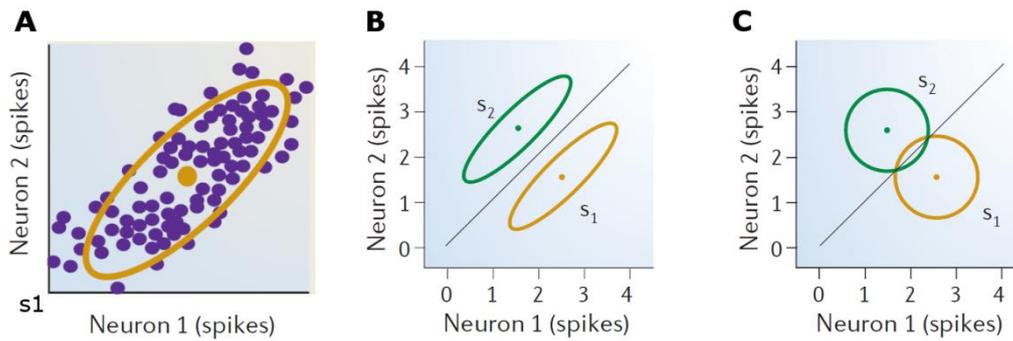
$$\vec{v}_{pop} = \sum_{a=1}^4 \left( \frac{r}{r_{max}} \right)_a \vec{c}_a$$

avec  $v_{pop}$  le vecteur de population,  $r$  le taux de décharge du neurone,  $r_{max}$  le taux de décharge maximal et  $c_a$  la direction préférée du neurone  $a$ .

L'équation ci-dessus montre que la simple somme des taux de décharge des neurones est suffisante pour encoder un paramètre du stimulus. Ce type d'approche s'est également montré efficace pour décoder l'activité de neurones du cortex moteur et prédire la direction d'un mouvement de bras chez le primate (Kalaska et al., 1983, revu dans Dayan and Abbott, 2001). Cependant cette méthode, bien qu'efficace dans certains cas, est limitée par la complexité des stimuli pouvant être encodés.

#### 1.5.4.2 Méthodes par corrélation

A l'opposé de la méthode précédente, les méthodes par corrélations supposent que les synchronisations d'activité entre neurones portent de l'information. Les corrélations d'activité entre neurones peuvent être de nature différentes, et la plupart des études séparent les corrélations de bruit (« noise correlation ») des neurones des corrélations de signal (« signal correlation ») (Averbeck et al., 2006). Pour ces auteurs, les corrélations d'activité spontanée des neurones (« noise correlation ») sont obtenues en analysant la variabilité des réponses de deux neurones à un même stimulus présenté plusieurs fois (voir Figure 17A). La corrélation de la variabilité des décharges de deux neurones peut indiquer une entrée commune. Le second type de corrélation, les corrélations de signal sont obtenues à partir de la réponse moyenne des deux neurones à plusieurs stimuli présentés chacun plusieurs fois, et reflètent à quel point la sensibilité des neurones à un paramètre du stimulus est identique. Les corrélations de bruit peuvent participer au codage neuronal dans le sens où elles peuvent améliorer la séparation entre l'activité évoqué des deux neurones à deux stimuli différents (voir Figure 17B et C). Notons que les méthodes développées par ces auteurs sont basées sur le taux de décharge évoqué des neurones, et ne sont généralement appliquées qu'à l'activité de paires de neurones en raison de la difficulté inhérente au calcul de corrélations entre plus de deux variables (voir cependant Rothschild et al., 2013).



**Figure 17 : Corrélations de signal et corrélations de bruit. (A) taux de décharge évoqué des neurones 1 et 2 en réponse au stimulus  $s_1$ . Les points violets correspondent à la réponse des neurones à chaque présentation de  $S_1$ , le point jaune à la réponse moyenne à  $S_1$ , le cercle jaune à l'intervalle de confiance des réponses. Les neurones 1 et 2 présentent une corrélation de bruit positive. (B) Réponse moyenne des neurones 1 et 2 aux stimuli  $S_1$  et  $S_2$ . La corrélation de bruit positive entre les neurones 1 et 2 permet de séparer efficacement les réponses émises à l'un ou l'autre des stimuli. (C) À l'inverse, lorsque les corrélations de bruit de neurones sont nulles, la discrimination des réponses neuronales aux stimuli  $S_1$  et  $S_2$  est compromise. D'après Averbeck et collègues (2006).**

#### 1.5.4.3 À partir des méthodes estimant l'identité du stimulus

Les méthodes basées sur l'estimation de l'identité du stimulus à partir des réponses d'un neurone peuvent être adaptées à des réponses simultanées de plusieurs neurones. Indépendamment du décodeur utilisé, qui peut être n'importe lequel de ceux abordés au chapitre 1.5.3.4, plusieurs manières de concaténer les réponses neuronales simultanées peuvent être utilisées. Celle utilisée dans nos analyses de données repose sur une concaténation des réponses dans la dimension temporelle, ce qui ne conserve pas d'information sur l'identité des neurones présentant chaque motif, mais permet de garder des données à deux dimensions (temps et nombre de PAs). Les données traitées de cette manière ont la même forme que les données collectées sous une électrode, et peuvent donc être traitées avec le même algorithme de calcul de la MI. Cependant d'autres études concatènent les réponses neuronales suivant une dimension supplémentaire, et utilisent une version étendue de l'information mutuelle (Chechik et al., 2006).

#### 1.5.5 Codage des signaux de communication acoustique

Les différentes méthodes de quantification de l'information portée par les décharges neuronales présentées ci-dessus peuvent être utilisées à partir de différents paramètres extraits des réponses neuronales. Dans la littérature, deux types de codes coexistent : (i) les codes basés sur le nombre de PAs émis en réponse à un stimulus, et (ii) les codes basés sur l'organisation temporelle de la réponse neuronale. Nous allons présenter ici des études en faveur de l'un ou de l'autre de ces codes dans le système auditif. Influencés par les travaux effectués dans le système visuel qui décrivaient des neurones extrêmement sélectifs pour des traits élaborés de l'environnement (des cellules « grand-mère »), les travaux initiaux ont recherché au niveau du cortex auditif des neurones répondant sélectivement pour des vocalisations conspécifiques. Bien que plusieurs études conduites dans les années 70 n'aient pas mis à jour de tels neurones (Newman and Wollberg, 1973a, 1973b; Wollberg and Newman, 1972), le laboratoire de Xiaoqin Wang a mis en évidence dans le cortex auditif primaire de Marmouset des neurones répondant sélectivement aux vocalisations de cette espèce (Wang, 2000; Wang et Kadia, 2001; Wang et al., 1995). Ces neurones répondent vigoureusement à une vocalisation conspécifique, le « twitter call », mais ne répondent pas lorsque cette vocalisation

est présentée à l'envers bien qu'elle possède le même contenu fréquentiel que la version originale. Ils répondent aussi moins bien lorsque les stimuli sont présentés à une vitesse plus lente ou plus rapide que l'originale. Ces études privilégient donc l'hypothèse d'un codage par taux de décharge, en ce sens que c'est le nombre de PA émis par les neurones qui permet de reconnaître quel stimulus a été présenté.

Cependant des études récentes sont venues contredire cette vue (revues dans Gaucher et al., 2013b). Ces travaux montrent que les réponses des neurones présentent des motifs temporels très reproductibles d'une présentation à l'autre d'une vocalisation. La quantification de l'information portée par le taux de décharge des neurones et de celle portée par les motifs temporels montre que cette dernière permet d'identifier plus efficacement quelle vocalisation a été présentée à l'animal. Ce résultat a été validé chez le furet (Schnupp et al., 2006), le macaque (Kayser et al., 2010; Recanzone, 2008), le cobaye (Huetz et al., 2009), la souris (Liu and Schreiner, 2007) et l'oiseau (Huetz et al., 2006; Wang et al., 2007) que les animaux soient anesthésiés ou vigiles, que ces vocalisations soient conspécifiques ou hétérospécifiques. Ces études indiquent que la précision temporelle nécessaire pour que les réponses neuronales portent de l'information sur l'identité des vocalisations au niveau cortical chez les mammifères est de l'ordre de la dizaine de millisecondes (de 2msec à 70msec). Si ce résultat semble bien acquis au niveau du cortex auditif de mammifère, il n'est pas nécessairement universel, par exemple une étude rapporte un codage optimal de vocalisation dans les neurones du HVC chez l'oiseau de l'ordre de la centaine de msec (Huetz et al., 2006).

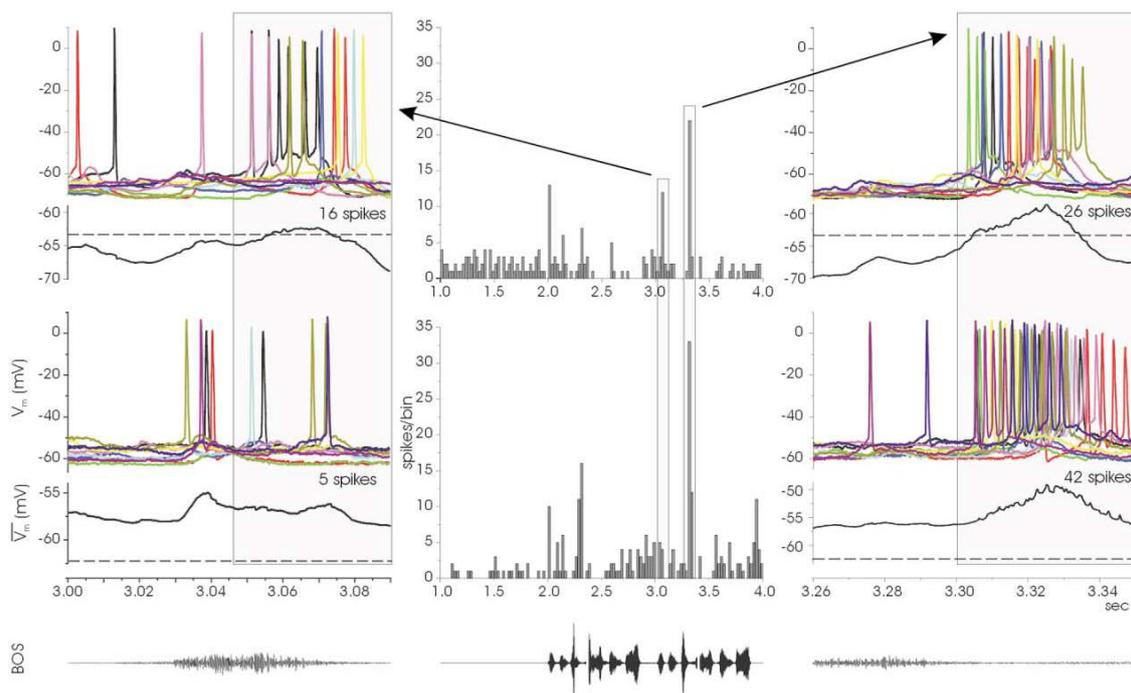
D'autres travaux ont tenté de faire le lien entre les performances perceptives de l'animal et la capacité des neurones à discriminer des stimuli sur la base de l'organisation temporelle des trains de PA (voir pour revue Huetz et al., 2011). En enregistrant des réponses aux vocalisations présentées dans différents niveaux de bruits masquant, Narayan et collègues ont montré que seules les courbes neurométriques calculées avec des motifs temporels (et non celles basées sur le taux de décharge) arrivent à égaler les courbes psychométriques obtenues avec ces mêmes stimuli (Narayan et al., 2007). De même, il a été montré que lors de la discrimination entre vocalisations plus ou moins modifiées, seules les courbes neurométriques basées sur l'organisation temporelle des réponses neuronales ressemblent aux courbes psychométriques (Walker et al., 2008). Chez la souris, Liu et Schreiner (2007) ont montré que la capacité de discrimination (basées sur des motifs temporels) de neurones du cortex auditif pour des vocalisations de jeunes était meilleure chez les mères par rapport à des femelles naïves. Ce résultat suggère qu'un changement d'efficacité de détection comportemental est corrélé à une augmentation de l'information portée par les motifs temporels. Une autre expérience réalisée chez le furet a consisté à rendre significatives des vocalisations hétérospécifiques (de Marmoset) lors d'une tâche de Go/NoGo, les vocalisations de marmoset constituant le stimulus Go (Schnupp et al., 2006). Contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature décrivant un taux de décharge des neurones en réponse au stimulus conditionné plus élevé chez les animaux entraînés que chez les animaux naïfs (Edeline, 1999, 2003), Schnupp et collègues n'observent pas de différence de taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations de Marmoset entre animaux naïfs et entraînés, mais constatent que la quantité d'information transmise par les motifs temporels (précision : 10 à 50msec) des réponses neuronales est plus élevée chez ces derniers. Enfin une étude chez le rat a montré que les performances de discrimination comportementales et les performances de discrimination des réponses neuronales sont fortement corrélées si ces dernières prennent en compte les motifs temporels (Engineer et al., 2004).

L'ensemble de ces résultats renforce l'idée selon laquelle les motifs temporels présents dans les réponses corticales aux vocalisations sont un support efficace du codage. De plus, les corrélations fortes entre performance comportementale et performance neuronale observée dans les études

citées ci-dessus suggèrent que l'aspect temporel des décharges neuronales est utilisé par le système nerveux pour encoder des informations acoustiques complexes.

### 1.5.6 Implications du réseau cortical dans l'élaboration des motifs temporels

Les motifs temporels présents dans les réponses corticales à des vocalisations permettent une discrimination efficace entre stimuli. Des motifs existent dès les bas étages du système auditif, où ils sont généralement corrélés à l'enveloppe (Joris et al., 2004). Une partie des motifs temporels corticaux pourrait provenir d'une transmission depuis les bas étages du système auditif. A ce jour, il existe peu d'études concernant les mécanismes corticaux contrôlant l'émergence de motifs temporels dans les réponses neuronales (revu dans Gaucher et al., 2013a). Les travaux de Wehr et Zador (2003, voir chapitre 1.4.2) ont montré que la synchronisation entre les conductances excitatrices et inhibitrices convergeant vers un neurone cortical laisse une fenêtre de temps courte pour l'émission d'un PA. En conséquence, l'hypothèse que les interactions entre excitation et inhibition contrôlent l'apparition de motifs temporels dans les réponses neuronales à des sons de communication a été émise. Des travaux dans le noyau HVC du Diamant Mandarin ont montré via des enregistrements intracellulaires qu'une diminution des inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>B</sub> perturbait les motifs temporels alors qu'une diminution de l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> est sans effet sur les motifs temporels (Rosen and Mooney, 2003).



**Figure 18 : Réponses d'un neurone du noyau HVC de diamant mandarin au propre chant de l'oiseau mettant en évidence deux pics phasiques de réponse affectés différemment par la suppression des inhibitions GIRK réalisée par injection intracellulaire de GTP $\delta$ S. A gauche, les traces montrent un pic du PSTH qui a presque complètement disparu après traitement pharmacologique (en bas), tandis qu'à droite, les traces montrent qu'un autre pic du PSTH a lui augmenté après le même traitement (en bas). Ce résultat suggère que, dans une même cellule, l'inhibition synaptique peut avoir différentes origines au cours de la présentation d'une vocalisation (Rosen and Mooney, 2003).**

Toujours chez le diamant mandarin, une étude a couplé des enregistrements extracellulaires à des expériences de micro-injection de bicuculine dans le NCM (Pinaud et al., 2008). Ces auteurs affirment que le blocage partiel des récepteurs GABA<sub>A</sub> induit par la bicuculine augmente l'excitabilité

des neurones du NCM et modifie l'aspect temporel des réponses neuronales aux vocalisations, le tout sans modifier la sélectivité aux fréquences des neurones. Ils affirment également que les réponses neuronales aux vocalisations sont plus phasiques après application de bicuculine. Ces effets sous-tendus par les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont en contradiction avec l'étude de Rosen et Mooney (2003). Notons également que les effets observés par Pinaud et collègues impliquent une modification importante des PSTH des neurones, les PSTH obtenus après bicuculine présentant parfois des pics d'activité à des instants du PSTH qui l'en présentaient pas en condition contrôle.

Chez la chauve-souris, plusieurs études ont montré que la sélectivité des neurones corticaux à la fréquence et à la direction d'un sweep dépendent d'un décalage entre les excitations déclenchées par les composantes basse et haute fréquence du stimulus, démontrant une implication du réseau inhibiteur cortical dans la sélectivité de ces neurones (Razak and Fuzessery, 2006, 2009). Cependant les résultats obtenus chez la chauve-souris sont difficilement extrapolables à d'autres mammifères, étant donné la spécialisation de ces animaux dans l'utilisation d'indices acoustiques. L'implication du réseau inhibiteur cortical dans l'élaboration des réponses neuronales à des stimuli naturels reste donc un domaine à explorer. Une partie de mon travail expérimental a par conséquent consisté à analyser les effets d'une diminution des inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub> au niveau du cortex auditif primaire de cobaye sur les motifs temporels des réponses neuronales à des vocalisations et sur leur capacité de codage (voir Résultats, chapitre 3.1 page 85).

1.5.7 Article : Comment les neurones du cortex auditif représentent les signaux de communication acoustique ?



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Hearing Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/heares](http://www.elsevier.com/locate/heares)

## Review

## How do auditory cortex neurons represent communication sounds?

Quentin Gaucher, Chloé Huetz, Boris Gourévitch, Jonathan Laudanski<sup>1</sup>, Florian Occelli, Jean-Marc Edeline\*

Centre de Neurosciences Paris-Sud (CNPS), CNRS UMR 8195, Université Paris-Sud, Bâtiment 446, 91405 Orsay cedex, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 December 2012

Received in revised form

18 March 2013

Accepted 26 March 2013

Available online xxx

## ABSTRACT

A major goal in auditory neuroscience is to characterize how communication sounds are represented at the cortical level. The present review aims at investigating the role of auditory cortex in the processing of speech, bird songs and other vocalizations, which all are spectrally and temporally highly structured sounds. Whereas earlier studies have simply looked for neurons exhibiting higher firing rates to particular conspecific vocalizations over their modified, artificially synthesized versions, more recent studies determined the coding capacity of temporal spike patterns, which are prominent in primary and non-primary areas (and also in non-auditory cortical areas). In several cases, this information seems to be correlated with the behavioral performance of human or animal subjects, suggesting that spike-timing based coding strategies might set the foundations of our perceptive abilities. Also, it is now clear that the responses of auditory cortex neurons are highly nonlinear and that their responses to natural stimuli cannot be predicted from their responses to artificial stimuli such as moving ripples and broadband noises. Since auditory cortex neurons cannot follow rapid fluctuations of the vocalizations envelope, they only respond at specific time points during communication sounds, which can serve as temporal markers for integrating the temporal and spectral processing taking place at subcortical relays. Thus, the temporal sparse code of auditory cortex neurons can be considered as a first step for generating high level representations of communication sounds independent of the acoustic characteristic of these sounds.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Aims and scope

The present review is focused on the following basic question: what is the role of the auditory cortex in the processing of communication sounds?

Admittedly, this is an ambitious question for which it will be difficult to give a definitive answer at the end of this review. In fact, one can even consider that this is a futile question given that auditory cortex is made of a collection of areas with different functional properties. For example, in non-human primates, the

auditory cortex contains three primary areas (the core) surrounded by a set of secondary areas (the belt), which are in turn bounded by a set of two or more areas (the parabelt; Hackett et al., 1998a,b; Morel et al., 1993; Kosaki et al., 1997; review in Kaas, 2011). As the primary areas systematically receive massive feedback from the belt areas, one can argue that it is quite difficult to dissociate the processing occurring in primary and in secondary areas. However, many studies using artificial stimuli (pure tones or broadband noises) have described differences in functional properties (especially in terms of spectral and temporal tuning) between primary and non-primary regions (e.g., Heil and Irvine, 1998; Eggermont, 2000; Wallace et al., 2000; Rutkowski et al., 2003; Polley et al., 2007; Guo et al., 2012). Hence, it can be suspected that primary and non-primary areas are differentially involved in processing communication sounds. This possibility is consistent with the “dual stream” hypothesis, which posits that auditory cortex contains two parallel streams, one for sound localization, and one for sound identification (Romanski et al., 1999). Initially, evidence for regions specialized in processing conspecific vocalizations was found in rostral areas (Tian et al., 2001) but these areas were sometimes found beyond auditory cortex, i.e., beyond the parabelt areas (Petkov et al., 2008). In fact, when direct comparisons were made

*Abbreviations:* ACx, auditory cortex; AI, primary auditory cortex; CL, caudo-lateral area of the monkey auditory cortex; CM, caudo-medial area of the monkey auditory cortex; EPSP, excitatory post-synaptic potential; GBZ, gabazine; HPC, High probability connection; HVC, high vocal center; LPC, low probability connection; ML, middle lateral of the monkey auditory cortex; MLd, mesencephalicus lateralis dorsalis; STRF, spectro-temporal receptive field; rMTF, rate Modulation Transfer Function; R, rostral area of the monkey auditory cortex; STG, superior temporal gyrus; tMTF, temporal Modulation Transfer Function; vPFC, ventrolateral prefrontal cortex

\* Corresponding author. Tel.: +33 1 69 15 49 72; fax: +33 1 69 15 77 26.

E-mail address: [jean-marc.edeline@u-psud.fr](mailto:jean-marc.edeline@u-psud.fr) (J.-M. Edeline).<sup>1</sup> Present address: Neurelec, 2720 ch. Saint Bernard, 06 224 Vallauris, France.

0378-5955/\$ – see front matter © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2013.03.011>

Please cite this article in press as: Gaucher, Q., et al., How do auditory cortex neurons represent communication sounds?, *Hearing Research* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2013.03.011>

(i.e., within the same experiment) between neuronal responses to vocalizations in primary and non-primary areas, none of the indices used to quantify the neuronal selectivity to vocalizations provided evidence for a regional specialization in the primate auditory cortex (Recanzone, 2008). Similar results have also been recently reported in the different areas of the guinea pig auditory cortex (Grimsley et al., 2012). Therefore, caution should be exercised before claiming that non-primary regions of auditory cortex are specialized for conspecific vocalization processing (see for details Bizley and Walker, 2009). In fact, core and belt areas of auditory cortex may be specialized for processing general features of complex sounds, the nature of which remains to be discovered.

Here, we will try to shed new light on the role of auditory cortex in processing communication sounds by breaking down this issue into simpler questions:

- \* Do auditory cortex neurons accurately encode the temporal dimension of communication sounds?
- \* Do the Spectro-temporal Receptive Fields (STRFs) of auditory cortex neurons help in understanding their responses to communication sounds?
- \* How do auditory cortex neurons discriminate communication sounds?
- \* What are the cortical mechanisms allowing for this discrimination?

## 2. Do auditory cortex neurons accurately represent the temporal dimension of communication sounds?

For decades, the debate in the neural code literature concerned rate vs. temporal coding. Roughly speaking, the rate code hypothesis states that information about the stimulus is carried by the number of spikes emitted by a neuron over a predefined time-window, whereas the temporal code hypothesis generally claims that information about the stimulus is contained in the precise timing of spikes. As already extensively discussed by Theunissen and Miller (1995a, b) and Eggermont (1998), this denomination “rate” or “temporal” code is misleading in the auditory modality. As pointed out by Theunissen and Miller (1995a, b), the difference between rate and temporal coding may only be a matter of the temporal scale of the analysis. To rigorously define a temporal code as opposed to a rate code, these authors introduced the notion of “a temporal encoding window”, whose length depends on the dynamics of the information encoded. In case of non-stationary stimuli, the length of the “temporal encoding window” is limited by the frequency at which the stimulus is changing. According to their proposition, in case of non-stationary stimuli, a neural code should be called “temporal” if the temporal changes in the neural response are faster than the ones imposed by the stimulus, suggesting that an internal process is “creating” a temporal code independently from the stimulus dynamics (review in Huetz et al., 2011). Quantifying the frequency selectivity or the FM selectivity based on the number of action potentials occurring during the stimuli presentation are typical examples of rate coding. As explained in the subsequent sections of this review, the neural code involved in the representation of communication sounds seems to rely on the temporal aspects of spike trains.

It is well known that the ability of auditory neurons to follow temporal modulations contained in acoustic stimuli systematically decreases when progressing from the VIIIth nerve to the primary auditory cortex (review in Joris et al., 2004). For example, auditory nerve fibers and cochlear nucleus neurons can synchronize their discharge with auditory stimuli up to hundreds of Hertz, whereas thalamic neurons cannot synchronize their discharges above a few

tens of Hertz and most of the cortical neurons above 20 Hz.<sup>2</sup> Thus, one can consider that the ability to code the fast fluctuations of temporal envelope is very limited in auditory cortex. However, this is not correct for two reasons.

First, neurons do not necessarily code auditory stimuli by providing an “isomorphic representation” of the stimulus (see for discussion Wang, 2007). In the thalamo-cortical auditory system, investigations aimed at describing the modulation transfer function (i.e., the response modulation relative to the modulation frequency of the sensory input) have noted that thalamo-cortical neurons can respond to click trains either by synchronized or by non-synchronized responses (Liang et al., 2002; Lu et al., 2001; Wang et al., 2003; Bartlett and Wang, 2007), leading to the distinction between temporal Modulation Transfer Function (tMTF) and rate Modulation Transfer Function (rMTF). The neuronal population exhibiting responses temporally synchronized to click trains can be viewed as providing an “isomorphic representation” of the stimulus whereas the non-synchronized neuronal responses can be viewed as a “non-isomorphic representation” in the sense that a stimulus parameter (the inter-click interval) is converted into another internal representation based on a rate code (Wang, 2007).

Second, many studies reported that auditory cortex (ACx) neurons display a remarkable temporal precision as illustrated by a locking of action potentials to stimulus onset with either artificial (Heil, 1997a,b; Phillips, 1989; Phillips and Sark, 1991) or natural stimuli (Wang et al., 1995; Huetz et al., 2009; Narayan et al., 2006). This suggests that despite their low-pass tMTF, some ACx neurons can be extremely precise. Also, when spectro-temporal receptive fields (STRFs) were computed from the slow envelope or the fine structure of complex dynamic ripples, it was reported that STRFs could be obtained from the fine structure for 63–77% of neurons recorded in the anesthetized and awake conditions (Elhilali et al., 2004). Analyzing the temporal resolution implied in the fine structure responses revealed that a locking to the stimulus can be present for frequencies up to 200 Hz. These authors pointed out that cortical cells could be driven by both the fast and the slow modulation to express a locking to the fine structure. This suggests that auditory cortex neurons can respond precisely to rapid acoustic transients in slowly modulated acoustic signals such as speech or animal vocalizations. The mechanisms supporting this “high temporal reliability” remain unknown, and are still debated in the literature. On the one hand, when activated by thalamic stimulations, both regular spiking and fast spiking neurons displayed a high trial-to-trial reliability (Rose and Metherate, 2005). On the other hand, a modeling study considered that when a synapse fails to elicit a post-synaptic response 3/10 times, the trial-to-trial reliability of cortical cells is impaired (Zador, 1998). In fact, in the ACx, cortico-cortical connections can be classified in two types: low probability connections (LPC, the most frequent) generating small EPSPs, and high probability connections (HPC) generating large EPSPs (Atzori et al., 2001). This suggests that weak synaptic transmission is prominent in ACx. In addition, for a given neuron, the positioning of thalamo-cortical afferents at optimal synaptic locations seems to be crucial (Richardson et al., 2009). Thus, the temporal reliability of a cortical cell can be a function of the relative strength of thalamic vs. cortical afferents and of the locations of these afferents onto the dendritic tree.

Thus, although studies quantifying functional properties with artificial stimuli and classical indices (such as those derived from

<sup>2</sup> In fact, this limit might be much lower than 20 Hz because, as pointed out by Joris et al. (2004), many studies quantifying tMTF were based on multiunit responses where the abilities to follow high frequency modulations are systematically higher than with single unit responses.

tMTF) suggested that ACx neurons are not able to provide an accurate temporal description of communication sounds, experimental evidence points out that ACx neurons are surprisingly good in tracking fast fluctuations of the temporal envelope either with artificial or natural stimuli. In fact in communication sounds, the fast temporal fluctuations are usually spectrally well defined and often show a harmonic structure. Therefore, one can wonder how the spectral tuning of auditory cortex neurons interacts with their capability to follow temporal fluctuations, and whether their spectro-temporal receptive fields can predict their response to communication sounds.

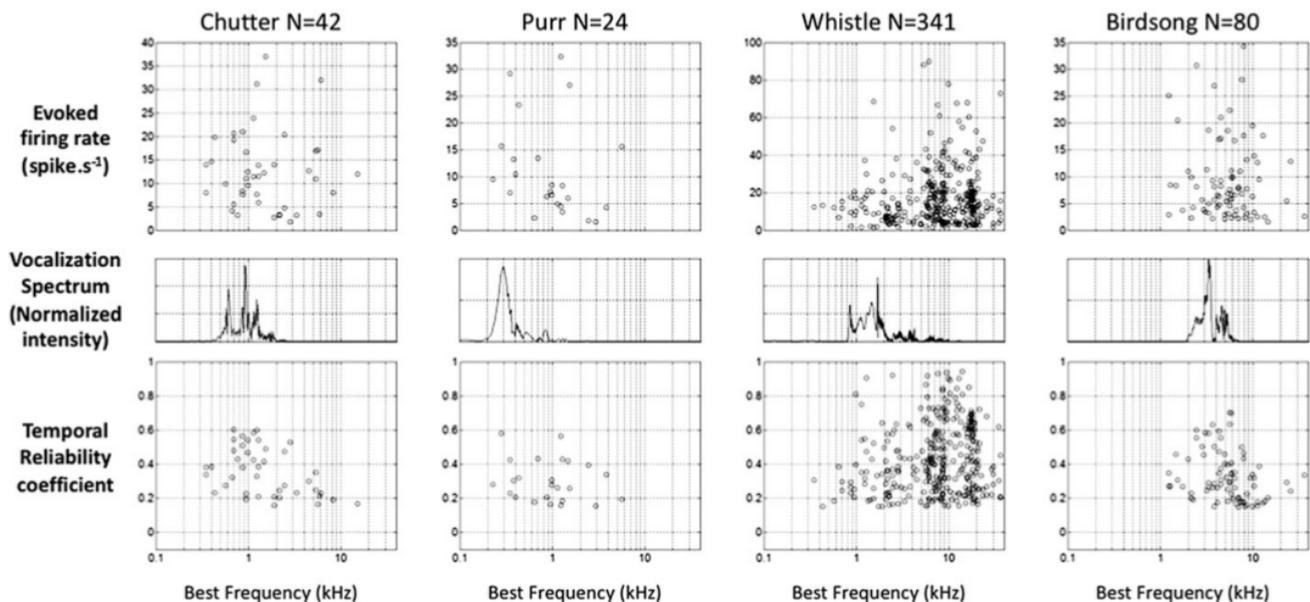
### 3. Do the spectro-temporal receptive fields (STRFs) of auditory cortex neurons help in understanding their responses to communication sounds?

Often, it is implicitly assumed that the frequency tuning of ACx cells allows predicting their responses to communication sounds. In other words, ACx neurons with low best frequencies (BF) should only respond to low frequency communication sounds and ACx neurons with high BF should only respond to high frequency communication sounds. Actually, in many cases, neurons with BF outside the frequency spectrum of a communication sound can exhibit robust and temporally reliable evoked responses to that sound. This situation is illustrated in Fig. 1 for responses to conspecific and heterospecific vocalizations in the guinea pigs auditory cortex.

As speech, bird songs and vocalizations are, spectrally and temporally, highly structured, it is crucial to determine which spectro-temporal components of these sounds drive auditory cortex responses. The spectro-temporal receptive field (STRF) is

probably the most straightforward model to describe the way complex stimuli are processed by auditory neurons. Originally, STRFs were estimated using a reverse correlation of the neuron's response to white noise (de Boer and de Jongh, 1978; Aertsen and Johannesma, 1981; Eggermont et al., 1983), but subsequent studies have preferred synthetic stimuli based on ripples (i.e. sounds modulated sinusoidally in the temporal and spectral domains) to characterize STRFs (Klein et al., 2000; Kowalski et al., 1996a,b; Miller et al., 2002; Escabi and Schreiner, 2002). Classically, the STRF model is viewed as a linear model, which means that the STRF is a linear approximation of the neural response. However, theoretical drawbacks exist when computing STRFs of a nonlinear neural response using sounds with high order statistics (see Christianson et al., 2008). Over the last decade, these challenging nonlinearities of the responses have been tackled by designing special artificial stimuli such as the "sums-of-ripples" which were proved to be more accurate and faster than Gaussian white noise (Klein et al., 2000). Alternatively, multilinear modeling methods (Ahrens et al., 2008), or nonlinear combinations of linear models (Atencio et al., 2008) were used to account for several nonlinearities in the stimulus-response functions.

Extending initial observations (Aertsen et al., 1981), investigators studying the avian auditory system have proposed computing STRFs from natural stimuli with a method involving a normalization of the spike-triggered average stimulus by the correlation (or second order statistics) of spectro-temporal patterns contained in natural stimuli (Theunissen et al., 2000, 2001). When applied to neuronal responses from field L (the auditory cortex analogue), in many cases the STRFs obtained from zebra finch songs were statistically different from those obtained with random pure tones matched to the power spectrum of the songs (e.g., see figure 9 in Theunissen



**Fig. 1.** Relationship between the best frequency of auditory cortex neurons and their responses to communication sounds. For three conspecific vocalizations and a heterospecific one, the evoked firing rate (top row) and the temporal reliability coefficient (bottom row) auditory cortex responses are plotted against the best frequency of the recorded neurons. The panels of the middle row show the frequency spectrum of each vocalization. Only neurons responding with at least 1.5 spikes/s and with a reliability coefficient of 0.15 were considered here. For the vocalizations with a predominant low frequency content (Chutter and Purr) the neurons with low frequency BF seem to be the more responsive and the more reliable (but some exceptions do exist). For the Whistle and the Birdsong, the highest evoked responses and the highest reliability were not systematically found for neurons with BF in the frequency range of the vocalization spectrum. This points out that auditory cortex neurons do not respond simply based on the spectral content of communications sounds (unpublished data from Gaucher and Edeline). The temporal reliability coefficient used here corresponds to the covariance normalized by the product of the variances between trains of action potential recorded at each presentation of a vocalization. It is calculated as follows.  $\text{CorrCoef} = 1/(N(N-1)) \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \sigma_{x_i x_j} / \sigma_{x_i} \sigma_{x_j}$  where  $N$  is the number of trials and  $\sigma_{x_i x_j}$  is the normalized covariance at zero lag between spike trains  $x_i$  and  $x_j$ . All data presented in this figure and the following ones are collected from primary auditory cortex neurons in anesthetized guinea pigs, except in Fig. 3 (data collected from thalamus are presented along with data from ACx) and Figs. 4 and 5 (results in anesthetized and awake guinea pigs are compared).

et al., 2000). Subsequent studies performed in the auditory midbrain showed a similar picture: 91% of the neurons recorded in the bird MLD area showed different STRFs with natural songs and with modulation-limited noise (Woolley et al., 2006). In fact, for these cells, the song-STRFs and noise-STRFs showed differences in both frequency tuning and temporal response dynamics (e.g., see figure 7 in Woolley et al., 2006) suggesting the concept of “context-dependent” or of stimulus-dependent changes in linear tuning. Similar effects can also be revealed by changing the bandwidth of artificial stimuli (Gourévitch et al., 2009). Thus, different STRFs are needed to describe the responses to different stimulus ensembles, which most likely reflects the fact that neural coding is highly nonlinear, as already noted by other authors (Nelken et al., 1999; Bar-Yosef et al., 2002). For example, when tonal bird songs were presented embedded in natural background, small modifications of these stimuli (such as extracting them from their temporal context or cleaning them from their noise background) resulted in large changes in the auditory cortex responses (Bar-Yosef et al., 2002), which is qualitatively inconsistent with linear STRF-based descriptions of cortical neurons (review in Nelken, 2004).

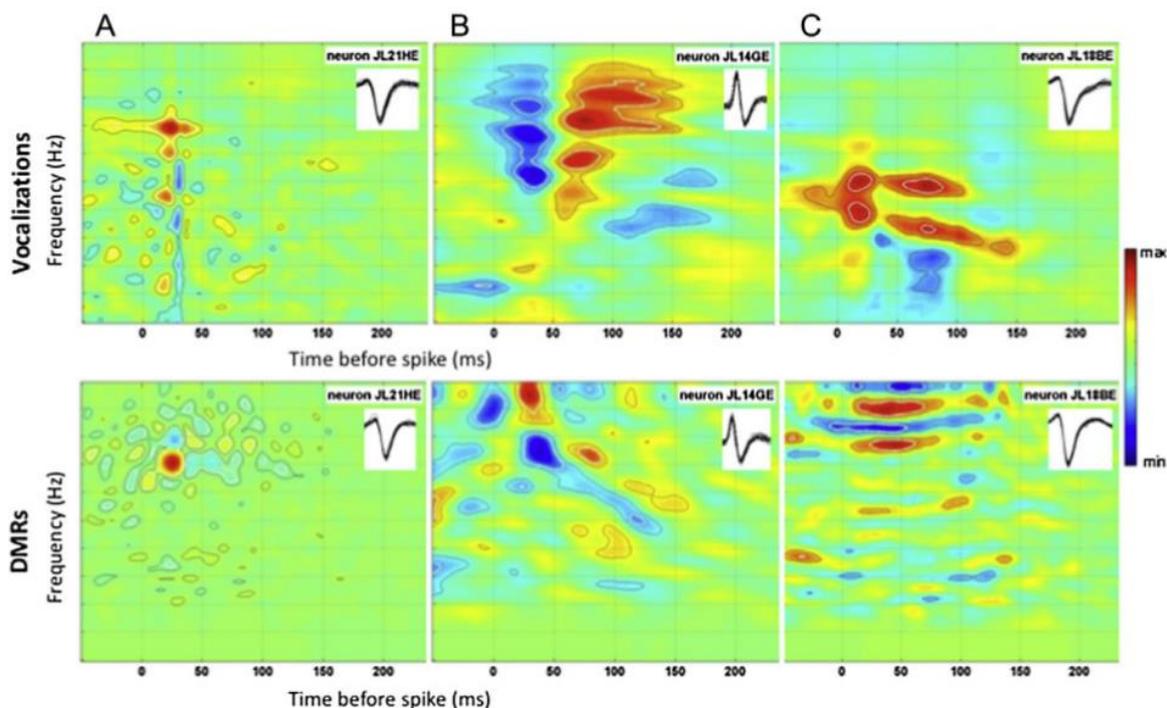
In the mammalian auditory cortex, STRF computed with natural stimuli confirmed several aspects of the findings reported in the avian auditory system. In particular, the poor predictability of neuronal responses derived from STRFs built with natural stimuli was quite striking. For example, using ensembles of natural stimuli, Machens et al. (2004) showed that only 11% of the responses were predicted by the STRF linear model. When coefficient correlations (CC) were computed between the predicted responses and the actual neuronal responses, an average CC of 0.25 was obtained for speech-like stimuli in the ferret auditory cortex (David et al., 2009) and an average CC of 0.29 was recently obtained with conspecific vocalizations in the guinea pig auditory cortex (Laudanski et al.,

2012). Furthermore, the STRFs obtained from conspecific vocalizations statistically differed from those obtained from dynamic moving ripples in more than 50% of the cases (see Fig. 2). This poor predictability, and the marked differences between STRFs obtained with artificial and natural stimuli, indicates that the response of auditory cortex neurons is not dictated by the spectral content of communication sounds. This suggests that across species, auditory cortex neurons respond to higher order statistics of the communication sounds. Most likely, only the use of synthetic “virtual” vocalizations (DiMattina and Wang, 2006) will allow dissecting the features (or the feature combinations) that trigger the precise timing of auditory responses during communication sounds.

#### 4. How do auditory cortex neurons discriminate between communication sounds?

##### 4.1. Results from the mammalian and avian auditory cortex

Between mid-70s and mid-90s, several laboratories looked for cells specialized in processing of conspecific vocalizations in the primate auditory cortex. The rationale behind this search was (i) that communication sounds are crucial for survival and social interactions in many species and (ii) that, as in the case of the developmental plasticity of the visual cortex, ACx neurons undergo continuous changes during development to adapt to environmental acoustic stimuli (Chang and Merzenich, 2003; Engineer et al., 2004; Nakahara et al., 2004; Chang et al., 2005; de Villiers-Sidani et al., 2007). Implicitly, it was considered that the presence, from birth, of conspecific vocalizations in the animals’ acoustic environment should promote the emergence of cells responding preferentially to these vocalizations. Such “call detectors” should be viewed as the equivalent of grandmother cells described by some experiments in



**Fig. 2.** Spectro-temporal receptive field (STRF) obtained for the same neurons with artificial and natural stimuli. For these three neurons (A–C), the STRFs obtained with natural stimuli (conspecific vocalizations, top) and with artificial stimuli (dynamic moving ripples called DMRs, bottom) are displayed. The insets in each STRF represent the waveform of the recorded action potential (30 sweeps) during the vocalization and the DMRs. For the neuron displayed in A, the excitatory areas obtained with DMRs and with vocalizations roughly matched, i.e., correspond to the same frequency band. In contrast, for the two neurons displayed in B and C the excitatory areas obtained with DMRs and with vocalizations did not match, i.e., correspond to different frequency bands. Modified from Laudanski et al., 2012.

the visual cortex (Quiari-Quiroga et al., 2005). Initial attempts of several groups to find such cells were unsuccessful: most of the cells in auditory cortex responded with a similar firing rate to virtually all the tested vocalizations (Wollberg and Newman, 1972; Newman and Wollberg, 1973; Winter and Funkenstein, 1973; Glass and Wollberg, 1983a,b). Fig. 3 illustrates this point with responses obtained to a set of four vocalizations in the guinea pig auditory cortex. More recent studies have confirmed that neurons do not behave as “call detectors” in the macaque auditory belt areas (Rauschecker, 1998; Tian et al., 2001) and even in the auditory part of the ventrolateral prefrontal cortex (Romanski et al., 2005).

In addition, neurons recorded in the primary auditory cortex of awake animals responded as vigorously to normal vocalizations as to time-reversed vocalizations that the animals had never heard before (Pelleg-Toiba and Wollberg, 1991). However, studies performed in the marmoset have renewed the search for putative “call detectors” in the primary auditory cortex. Using natural and synthetic (time-reversed) versions of the Marmoset twitter call, Wang et al. (1995) found that for many cells, the response tended to lock to the temporal envelope of the call presented in its natural but not in its time-reversed version; an effect that was not observed for neurons recorded in the cat auditory cortex (Wang and Kadia, 2001).<sup>3</sup> A subset of cells recorded in marmoset even displayed a higher synchronization on the natural twitter call compared to its time-compressed or time-expanded versions. Thus, in the marmoset ACx, neurons described as selective in terms of firing rate, are also selective in terms of temporal firing patterns. This study has prompted further research to extend these initial findings. Over the last ten years, several groups have dissected the relative contribution of temporal coding to the neural representation of communication sounds in various species and the main result of these experiments is that temporal patterns of discharges allow the discrimination between vocalizations. For example, this was true in the study performed by Schnupp et al. (2006). In naïve ferrets, neuronal discrimination between natural and time-reversed marmoset vocalizations was obtained for temporal spike patterns based on a temporal precision of about 10 ms. More importantly, the same result was also observed for ferrets trained in a Go/noGo task to discriminate between marmoset and non-marmoset vocalizations. Contrasting with the abundant literature describing increased firing rate at presentation of acoustic conditioned stimuli (review in Edeline, 1999, 2003; Weinberger, 2004), there was no higher firing rate at presentation of the Marmoset calls used as CS compared to their time-reversed versions. In terms of firing rate, the responses obtained from conditioned ferrets could not be distinguished from those obtained in naïve ferrets, but the amount of information transmitted by temporal discharge patterns was increased in the conditioned animals compared to the naïve animals. As in naïve animals, to ensure efficient decoding, these temporal patterns had to be analyzed at timescales of 10–50 ms (Schnupp et al., 2006). In a more ethological situation, i.e., in the case where communication sounds acquired significance through social interactions, Liu and Schreiner (2007) obtained similar results. They reported that the responses triggered by pup calls in the auditory cortex of mother mice did not significantly differ in terms of firing rate from the responses obtained in virgin female rats, but they contained more information about the detection and the discrimination of pup calls when the spike trains were analyzed with a 2 ms bin precision.

<sup>3</sup> But note (i) no selectivity was detected in the cat auditory cortex with normal and time-reversed meows (Gehr et al., 2000) (ii) and that presenting gamma tone vs. time-reversed gamma tone trains can have quite an effect on the modulation transfer function in the cat auditory cortex (Eggermont, 2002).

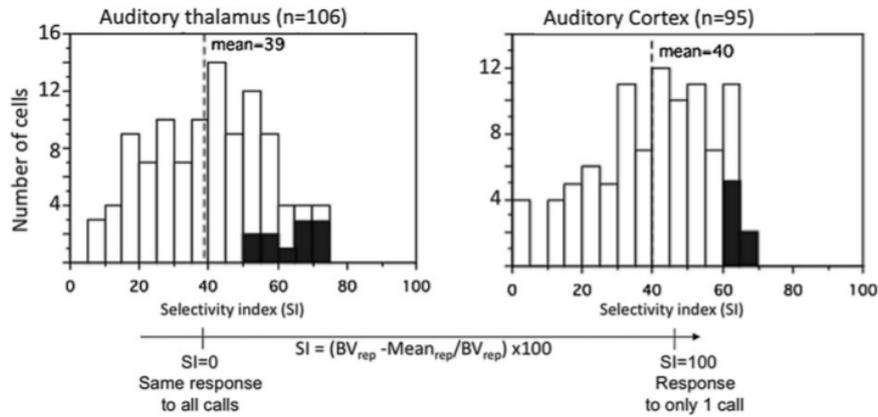
Since anesthesia strongly affects the responsiveness of thalamo-cortical neurons (see in Cotillon-Williams and Edeline, 2003, 2004; Massaux et al., 2004; for review see Hennevin et al., 2007), it was important to confirm that temporal spike patterns can also support between-vocalization discrimination in awake animals. For most of the cells recorded in anesthetized and awake guinea pigs, the evoked firing rate was as robust to the natural as to the time-reversed versions of the calls. As a consequence, very little information was contained in the mean firing rate but, for 75% of the cells, the maximal amount of information was obtained for temporal precision of 10–50 ms (Fig. 4). The percentage of cells bearing information based on a temporal organization of their discharge was higher in awake than in anesthetized animals (Fig. 5) and so was the spike-timing reliability quantified by a between-trial correlation coefficient (Huetz et al., 2009).

In addition, since the temporal patterns of discharges observed at time-reversed vocalizations were not the “mirror image” of those observed at the natural vocalizations (Fig. 6, for details see Huetz et al., 2009), these patterns were not a passive reflection of the stimulus temporal envelope. Similar results were also reported in the auditory cortex of awake primate (Recanzone, 2008): In terms of firing rate (and using standard metrics), the vast majority (85–90%) of the cells recorded in the core (AI and R) and the belt areas (CM, CL and ML) of macaque monkeys responded similarly to forward and time-reversed calls without any significant differences between core and belt areas. However, in all cortical areas, a linear pattern discriminator analysis showed that vocalizations could be discriminated with a quite high percentage of correctly classified trials when the bin size of the analysis was reduced to a few tens of ms or less. This indicates that spike train temporal features carry more information about the vocalization than average firing rate, whatever the cortical area is (but see Romanski and Averbeck, 2009 for critiques concerning the use of this technique with small bin sizes).

Several studies performed in the avian analogue of the mammalian primary auditory cortex, the field L, confirmed the importance of spike-timing for the encoding of natural communication sounds. Whereas initial studies considered the field L as being specialized for the treatment of natural sounds vocalizations (see for review Theunissen and Shaevitz, 2006), it was subsequently shown that field L neurons respond as well to synthetic sounds matching natural vocalizations’ spectro-temporal statistics as to their natural versions (Hsu et al., 2004). Here too, temporal spike patterns allow a much better discrimination of the different vocalizations than the spike count, suggesting that field L neurons are not selective for the vocalizations in terms of firing rate but, instead, use a spike-timing strategy to encode natural vocalizations. For example, in zebra finches, Narayan et al. (2006) showed that the optimal timescales for neural discrimination of conspecific songs was 10 ms and did not differ between anesthetized and awake conditions. Comparing different putative neural codes underlying this discrimination, the same group showed that the discrimination based on spike-timing was significantly higher than the discrimination based on spike rate and interspike intervals (48% of correctly classified trials for a spike-timing code, vs. 19% and 9% for spike rate and interspike intervals respectively; Wang et al., 2007). Moreover, for a large percentage of neurons, the “within-trial” temporal correlations improved the neuronal performance: it appeared that shuffling the 1 ms bins across trials evoked by a stimulus decreased the discrimination performances.

#### 4.2. Does a temporal code also operate in non-primary areas?

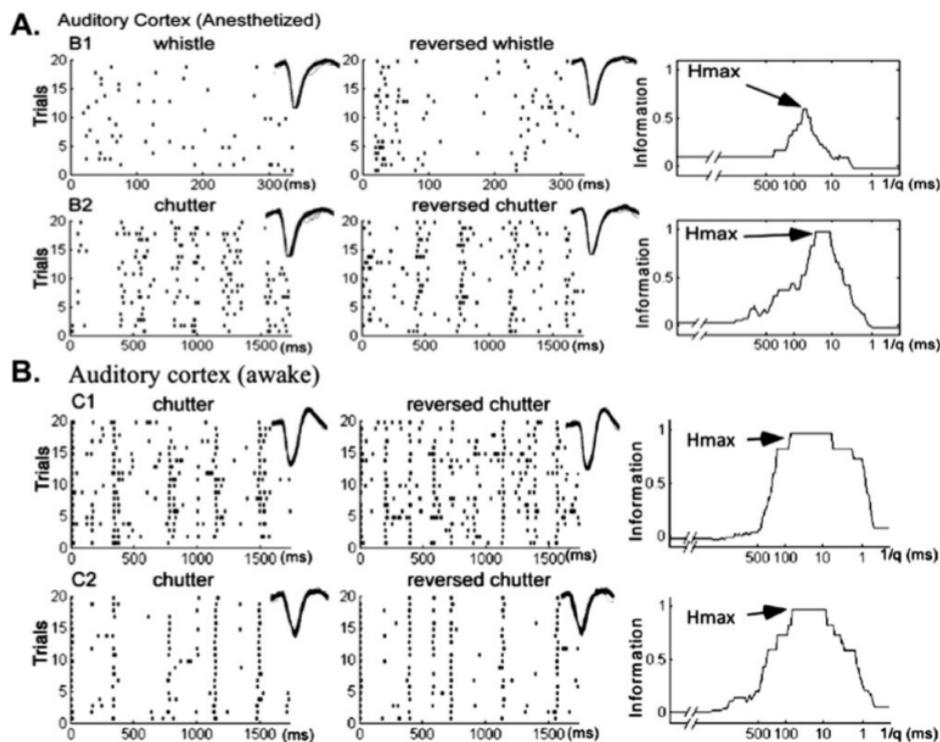
Traditional views are still very prevalent in auditory physiology. Implicitly, it is often assumed that higher areas represent the acoustic world in a different way than the more peripheral brain



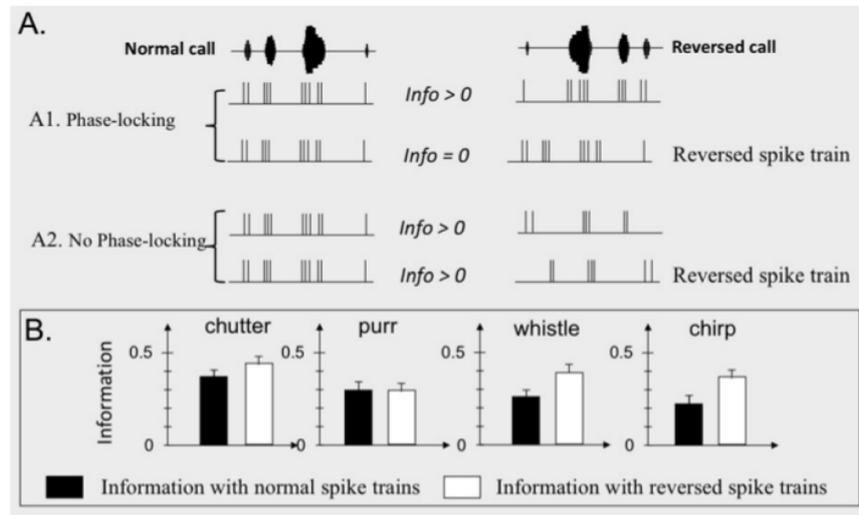
**Fig. 3.** Lack of selectivity of thalamic and cortical cells for a particular vocalization. Thalamic and cortical cells were tested with 4 conspecific vocalizations and a selectivity index (SI) for a particular vocalization was quantified. SI was computed as followed: The firing rate on the first 90 ms of the response to the Best Vocalization ( $BV_{rep}$ ) minus the mean  $BV_{rep}$  to the 4 vocalizations ( $Mean_{rep}$ ) was divided by  $BV_{rep}$  and multiplied by 100 to get a percentage. An SI value of 0 indicates a cell responding equally to the 4 vocalizations; a value of 100 indicates a cell only responding for one vocalization. Both in thalamus and in cortex, the values are generally low indicating that none of the cells are selective for a particular vocalization, based on firing rate. The black bars indicate cells for which the response to the  $BV_{rep}$  is significantly higher than the response to the three other vocalizations when tested with a paired  $t$ -test (Huetz, Philibert and Edeline, unpublished data).

areas. This view is probably reinforced because it is usually considered that the brainstem auditory structures provide a reliable temporal representation of auditory stimuli, whereas the cortical cells cannot (but see Section 2). Temptation is high to consider that when progressing in the auditory system, the neural code gradually shifts from a temporal based code to a rate based

code (review in Wang, 2007) as suggested by the fact that the tMTF become progressively low-pass when progressing from the auditory nerve to auditory cortex (Joris et al., 2004). However, it is important to note that, in the auditory cortex, the decreased ability of neurons to time-lock to the dynamics of rapid sound events does not mean that the resulting “lower” temporal codes are uncommon



**Fig. 4.** Raster plots and transmitted information for cortical cells exhibiting temporal response patterns. For each cell, the raster shows the responses to 20 repetitions of the natural version (left column) and the time-reversed version (middle column) of a vocalization. The curve of the right column shows the transmitted information as a function of the temporal precision ( $1/q$ ). Note that the value of transmitted information is low when no temporal precision is considered ( $q = 0$ ) and that the highest value of information ( $H_{max}$ ) is achieved for a particular value of  $1/q$ ; then the information rapidly declines and reaches values close to zero. Note also that in all cases, the values of  $1/q$  corresponding to  $H_{max}$  are in the range of tens of milliseconds. The waveform of the action potential (30 sweeps) obtained during the first (left) and last (right) trials is presented for each cell. Modified from Huetz et al., 2009.



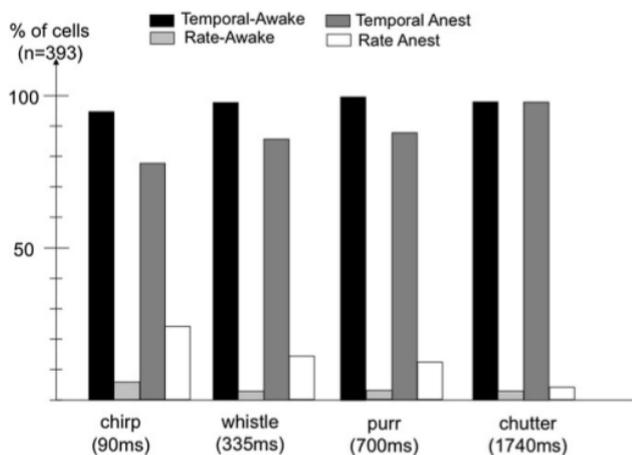
**Fig. 6.** The phase-locking to the temporal envelope of the vocalization cannot explain the temporal spike patterns observed in auditory cortex. A: Schematic diagram showing that reversing the spike trains obtained at presentation of the time-reversed call is a method to determine whether the spike trains are phase-locked on the temporal envelope of the call. A1: If there is a phase-locking on the temporal envelope of the call, reversing the spike train obtained to the reversed call (and shifting by the appropriate latency) should lead to a value of information close to zero. A2: If there is no phase-locking on the temporal envelope of the call, reversing the spike train obtained to the reversed call (and shifting by the appropriate latency) should lead to a value of information close to the information computed from the normal spike trains obtained at the normal and time-reversed call. B: Results obtained when computing the information with the spike trains obtained at the normal calls and reversed spike trains at the reversed calls. The information remained high indicating that the temporal organization at the reversed call is not a mirror image of the one at the normal call. Data are from Huetz et al., 2009.

or unimportant to everyday hearing. In fact, there are several reasons to expect that temporal spiking patterns in auditory cortex are both reliable and relevant to communication processing. First, because a temporal code is not a reflection of a temporal organization already contained in the stimulus (Theunissen and Miller, 1995a,b). As explained in Section 2, according to these authors in case of non-stationary stimuli, a neural code should be called “temporal” if the temporal changes in the neural response are faster than the ones imposed by the stimulus (see for review in Huetz

et al., 2011). Second, because experimental evidence contradicts this view: for example, Recanzone (2008) did not find differences between primary (AI and R) and non-primary (CL, CM, ML) areas in terms of ability to code conspecific vocalizations based on temporal patterns. Similar results were described in the guinea pig auditory cortex. Analyzing meticulously the responses to conspecific vocalization in two primary and six non-primary areas, there was little evidence for an area that was predominantly involved in processing vocalizations (Grimsley et al., 2012). In fact, in all the investigated areas, spikes patterns allowed a better discrimination between vocalizations than the firing rate and the best integration window was about 40 ms.

More surprisingly, similar results were also obtained when cells were recorded in areas located outside the classical auditory cortex. For example, Russ et al. (2008) sampled cells in the superior temporal gyrus (STG) (which includes the antero-lateral belt region of the auditory cortex) and compared the results with those obtained in the ventrolateral prefrontal cortex (vPFC), an area which is the target of projection from the rostral stream. Both STG and vPFC neurons discriminated between different vocalizations with the STG neurons coding significantly more vocalizations than those of vPFC. However, in both areas the decoding capacity of these neurons increased strongly when the bin width was less than 10 ms.

Finally, it is important to point out that precise temporal patterns can also be found in higher brain structures (not directly involved in sensory analyses) where neurons are usually considered as highly selective in terms of firing rate. In the songbird, the response of HVC neurons (a nucleus sometimes considered as the bird equivalent of Broca area, see Moorman et al., 2012) during playback of the bird's own song is probably one of the most striking example of selectivity for natural stimuli (review in Margoliash, 1997; Doupe and Kuhl, 1999; Mooney et al., 2002; Nealen and Schmidt, 2002). However, only a fraction of HVC neurons (<20%) display such a high selectivity for the bird's own song, whereas a high percentage of neurons (>62%) of this brain area code the identity of the songs by spike patterns rather than by the firing rate (Huetz et al., 2006). In fact, even cells considered as selective in



**Fig. 5.** Percentage of auditory cortex neurons exhibiting rate responses or temporal responses in anesthetized and awake conditions. For each cell, the curve of information vs. temporal precision (shown on Fig. 4) leads to classify the response into two classes: temporal response and rate response. For temporal responses, the maximum amount of information is obtained for a particular value of temporal precision (10–100 ms) whereas for rate responses, the maximum amount of information is obtained for no temporal precision ( $q = 0$ ). Note that for almost all the cells recorded in the awake condition the responses are “temporal responses”. Unpublished data from Huetz et al., 2009.

terms of firing do exhibit the maximum amount of information based on spike patterns. This suggests that a neural code based on precise temporal patterns can operate in all cortical areas up to the most integrative and cognitive brain areas. The artificial dichotomy between a temporal code operating in lower brain areas and a rate code operating in higher brain areas is no longer tenable, both probably cooperate in many brain areas to provide an accurate and dynamic representation of the external world.

#### 4.3. Relationships between neuronal and behavioral performance

In any sensory modality, it would be useful to assess the relationships between neuronal and behavioral performance. However, it is almost impossible to assess causal relationships between the rate vs. the temporal code and the behavioral performance because, so far, any attempt to modify temporal spike patterns (e.g., by pharmacological manipulations) will affect the firing rate. Thus, most of the experiments aimed at determining relationships between neuronal and behavioral performance have used correlative strategies. Among them, one of the most classical approaches is to compare psychometric and neurometric functions obtained using exactly the same stimuli. In many cases, these studies compared psychometric functions obtained in human subjects and neurometric function obtained in animals. For example, Walker et al. (2008) evaluated the ability of human subjects to detect local time reversal in a Marmoset twitter call, then assessed with these stimuli the neurometric functions of ferret auditory cortex neurons. The performance of human subjects was almost perfect when the reversed window was 80 ms, was impaired for 40 ms and was near chance level for a 20 ms. The neurometric curves based on temporal discharge patterns displayed a large diversity from cell to cell, but the best ones reached the psychometric curves (actually the three best units provided sufficient information to closely match the psychometric curves). In contrast, the neurometric curves based on firing rate did not show a significant discrimination improvement as the reversed window widened. Note also that, for every electrode penetration, the pooled neurometric function discriminated the twitter calls better than most individual units alone.

In birds, similar strategies have been used. For example, the neural performances obtained by Wang et al. (2007) were compared with zebra finches performance obtained by Cynx (1993): only the “best” neurons of field L, which are using a spike-timing based strategy, reached the level of behavioral performance. To go further, Narayan et al. (2007) examined how field L target neurons respond to birdsongs that were embedded in different maskers (broadband noise, modulated noise and birdsong chorus) with five different target-to-masker ratios. The neural discrimination deteriorated as the target intensity decreased relative to that of the masker because of (i) addition of spurious spikes occurring during the silent gaps between song syllables and of (ii) the suppression of informative spikes occurring during the syllables. For the three types of maskers, the neurometric curves obtained with spike patterns exhibited a good match with the psychometric curves (obtained from different birds) whereas the neurometric curves obtained with spike rate did not. Although these results did not demonstrate causal relations between neural and behavioral performance, they do indicate that interferences induced by the presence of maskers alters similarly cortical temporal patterns and behavioral performance.

To what extent do these results also apply to speech discrimination? In a set of interesting experiments, Engineer et al. have tested (i) whether rats can discriminate speech sounds and (ii) how auditory cortex neurons discriminate these sounds. In a first experiment, a set of 20 English consonants (ending in /ad/ such as in “sad”) was used with the fundamental frequency and the

spectrum envelope shifted up in frequency by a factor of two to better match the rat hearing range. When tested in a Go–NoGo task, rats were able to discriminate 9/11 pairs of consonants (Engineer et al., 2008). The responses of auditory cortex neurons matched with the behavioral performance, especially when the spike-timing was taken into account with a 1 ms-precision either on the onset response or on the entire response duration (no match was obtained when bins of 40 ms were used). Here, individual neurons did not reach the level of behavioral performance whereas multiunit activity did, especially when groups of neurons were considered across the cortical map. These results were extended in two important directions. Firstly, rats were trained to accurately discriminate consonant sounds presented in various levels of background noises up to levels as loud as the speech signal (Shetake et al., 2011). There was a decrease in behavioral performance as the noise level increased and the responses of ACx neurons to consonants were also impaired by the presence of noise, especially when speech-shaped noise was used. In noisy conditions, neural activity was best correlated with behavioral discrimination when spike trains were binned with 10-ms spike-timing precision. The authors tried to assess whether neural discrimination can be performed on a single trial basis: when a classifier used single trial results, it needed to operate on the spike trains collected from 60 sites to reach the same level as the behavioral performance. Secondly, rats were trained to discriminate noise vocoded speech sounds (consonants and vowels). Rats were able to discriminate consonants and vowels that were spectrally or temporally degraded, with a performance relatively similar to the one of human subjects (Ranasinghe et al., 2012a). Surprisingly, neural discrimination based on the spike-timing of A1 neurons was highly correlated with behavioral discrimination of consonants whereas that neural discrimination based on the firing rate of A1 neurons was highly correlated with behavioral discrimination of vowels (Ranasinghe et al., 2012b). These results suggest that, within the auditory cortex, the dynamic acoustic properties of consonants are better represented by spike-timing of A1 neurons, while the steady state properties of vowels are better represented in spike count. This agrees with recent works suggesting that sensory information is likely encoded in multiple timescales including millisecond precision and averaging of spikes (Kumar et al., 2010; Panzeri et al., 2010).

#### 4.4. What could be the cortical mechanisms underlying these temporal spike patterns?

So far, very few studies have investigated the mechanisms controlling the emergence of the temporal response patterns occurring at presentations of natural stimuli. Using pure tones, it was shown that the timing of excitatory and inhibitory conductances converging onto ACx neurons only permits narrow temporal windows for action potential emission (Wehr and Zador, 2003). Consequently, it was hypothesized that the interplay between excitations and inhibitions controls the precise temporal spike patterns elicited by communication sounds. In the zebra finch HVC nucleus, Rosen and Mooney (2003) intracellularly disrupted GABA<sub>B</sub> or GABA<sub>A</sub> inhibitions while quantifying the response to the bird own song. GABA<sub>A</sub> blockers had no effects on the temporal organization of neural responses whereas GABA<sub>B</sub> blockers changed the temporal patterns and reduced their precision, suggesting that in this nucleus these patterns involved patterned excitation and patterned inhibitions. In contrast, in the bird functional analogous of non-primary ACx (the NCM nucleus), it was shown that blocking GABA<sub>A</sub> receptors systematically increased the phasic components of responses to conspecific songs (Pinaud et al., 2008). Recently, we also evaluated the effects of partially blocking GABA<sub>A</sub> receptors

over the entire auditory cortex by topical Gabazine (GBZ) application. Surprisingly, we observed an *increase* of the precision of the temporal responses patterns in A1 to conspecific and heterospecific vocalizations (Gaucher et al., *in press*). Potentially, this result can come from the fact that (i) subthreshold inputs became supra-threshold and temporally reliable or, (ii) that the increased excitability of cortical interneurons induced by GBZ application also led to strongest feedforward inhibition. However, studies quantifying the responses of putative interneurons to communication sounds indicated that these cells respond with shorter latency, greater temporal precision and more transient spiking (Lin and Liu, 2010; Manunta and Edeline unpublished data). Furthermore, in the pallid bat auditory cortex, a set of studies has revealed that the timing and strength of inhibition is a mechanism for the vocalization selectivity. In this species, 70% of the auditory cortex neurons tuned to 30–60 kHz are sensitive for downward FM sweeps similar to the bat's own echolocation call (Razak and Fuzessery, 2006). An asymmetry in arrival time of low frequency inhibition vs. high frequency inhibition seems to serve as primary mechanism for the rate and direction selectivity in the auditory cortex of this bat species, which was confirmed by subsequent pharmacological studies (Razak and Fuzessery, 2009). Furthermore, this selectivity emerged progressively during development: only 25% of the neurons are direction selective at 14 days post-natal instead of 70% in the adult (Razak and Fuzessery, 2007; review in Razak and Fuzessery, 2010). In addition, bats that could not produce normal echolocation calls from early development showed less FM selectivity neurons compared with control bats. These results suggest that, during development, experience-dependent changes and/or learning-induced changes, operate to shape the selectivity of auditory cortex neurons and promote the emergence of functional properties similar to those observed in communication sounds. In fact, this type of results is not very surprising given the vast literature describing the plasticity of auditory cortex receptive fields both during development (review in de Villers-Sidani and Merzenich, 2011; Sanes and Woolley, 2011) and in adult animals (review in Edeline, 2003; Fritz et al., 2005a,b; Hennevin et al., 2007; Pienkowski and Eggermont, 2011). Needless to say, further studies are needed to elucidate the role of cortical inhibition in the emergence of temporal spike patterns observed from presenting communication sounds and to determine to what extent experience-dependent changes modify the responsiveness to communication sounds in auditory cortex.

## 5. Conclusions

In most cases, when searching for the neural code underlying the perception of communication sounds, neuroscientists have looked for cells behaving as “call detectors”, i.e., cells selective for a particular vocalization (or a specific set of vocalizations). Contrasting with the high specialization reported in the hippocampal formation (Quiroga et al., 2005), this search did not reveal that call detectors exist in any areas of the auditory cortex. In general, individual neurons do not behave as semantic detectors: neurons exhibiting very selective response to a specific stimulus (i.e., grandmother cells), or a set of related stimuli, are rarely found in the brain, where distributed representations are the norm (see for review Romanski and Averbeck, 2009). There is now compelling evidence indicating that the temporal organization of cortical responses, rather than the firing rate, can constitute the neural bases of the vocalization discrimination performance. This has been shown in different species, with different types of vocalizations, and in cortical areas ranging from the primary auditory cortex to non-primary areas and sensory-motor areas (the HVC nucleus for example).

In contrast with the lower stages of the auditory system where a neuron's temporal responses are often synchronized with the stimulus envelope, temporal patterns observed at the cortical level do not necessarily follow the envelope of the communication sounds (see Fig. 6). In fact, the low-pass characteristics of cortical tMTFs can be viewed as an advantage: as auditory cortex neurons only respond at specific time points during communication sounds, their discharges can serve as temporal markers of processing occurring in the lower stages of the auditory system. Thus, during speech and animal communication sounds, the sparse discharges of cortical neurons can organize more precise processing at the thalamic and collicular levels via corticofugal fibers. In other words, the processing of the temporal structure and spectral content of communication sounds is assumed by subcortical structures, and cortical activity only responds to particular time points determined both by acoustic features and the intrinsic properties of the cortical network. In this scenario, the temporal spike patterns of cortical neurons are only temporal markers resetting the subcortical processing and sending information about the sound significance to non-auditory areas such as the frontal and parietal areas.

Over the last years, several groups have tried to relate temporal spike patterns observed in ACx with behavioral performance. The main pitfall of these studies is that the collection of neuronal data was performed separately from behavioral measurements and most of the time under general anesthesia. Thus, the neuronal discrimination cannot be viewed as an indication of the neurophysiological basis of the discrimination at a given trial. Obviously, new methodologies such as optogenetic which, in theory, should allow on-line alterations of spike-timing without drastic modifications of global firing rate, should be used to go further in this domain. Thus, large avenues of research are now opened to unravel the links between cortical activity and the behavioral discrimination of communication sounds. Ultimately, this fundamental research on the foundations of the neural code will indirectly benefit to any translational research aimed at developing better neuroprostheses.

## Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Research Agency (ANR program blanc2011) and from the Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) to JME.

We warmly thank Nathalie Samson and Pascale Leblanc-Veyrac for taking care of the guinea pig colony, and two anonymous reviewers for helpful comments and for improving the language of the manuscript.

## References

- Aertsen, A.M., Johannesma, P.I., 1981. The spectro-temporal receptive field. A functional characteristic of auditory neurons. *Biol. Cybern.* 42, 133–143.
- Aertsen, A.M., Olders, J.H., Johannesma, P.I., 1981. Spectro-temporal receptive fields of auditory neurons in the grassfrog. III. Analysis of the stimulus-event relation for natural stimuli. *Biol. Cybern.* 39 (3), 195–209.
- Ahrens, M.B., Linden, J.F., Sahani, M., 2008. Nonlinearities and contextual influences in auditory cortical responses modeled with multilinear spectrotemporal methods. *J. Neurosci.* 28, 1929–1942.
- Atencio, C.A., Sharpee, T.O., Schreiner, C.E., 2008. Cooperative nonlinearities in auditory cortical neurons. *Neuron* 58, 956–966.
- Atzori, M., Lei, S., Evans, D.I., Kanold, P.O., Phillips-Tansey, E., McIntyre, O., McBain, C.J., 2001. Differential synaptic processing separates stationary from transient inputs to the auditory cortex. *Nat. Neurosci.* 4 (12), 1230–1237.
- Bar-Yosef, O., Rotman, Y., Nelken, I., 2002. Responses of neurons in cat primary auditory cortex to bird chirps: effects of temporal and spectral context. *J. Neurosci.* 22 (19), 8619–8632.
- Bartlett, E.L., Wang, X., 2007. Neural representations of temporally modulated signals in the auditory thalamus of awake primates. *J. Neurophysiol.* 97 (2), 1005–1017.
- Bizley, J.K., Walker, K.M., 2009. Distributed sensitivity to conspecific vocalizations and implications for the auditory dual stream hypothesis. *J. Neurosci.* 29 (10), 3011–3013.

- de Boer, E., de Jongh, H.R., 1978. On cochlear encoding: potentialities and limitations of the reverse-correlation technique. *J. Acoust. Soc. Am.* 63, 115–135.
- Chang, E.F., Merzenich, M.M., 2003. Environmental noise retards auditory cortical development. *Science* 300 (5618), 498–502.
- Chang, E.F., Bao, S., Imaizumi, K., Schreiner, C.E., Merzenich, M.M., 2005. Development of spectral and temporal response selectivity in the auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102 (45), 16460–16465.
- Christianson, G.B., Sahani, M., Linden, J.F., 2008. The consequences of response nonlinearities for interpretation of spectrotemporal receptive fields. *J. Neurosci.* 28, 446–455.
- Cotillon-Williams, N., Edeline, J.M., 2003. Evoked oscillations in the thalamo-cortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats. *J. Neurophysiol.* 89, 1968–1984.
- Cotillon-Williams, N., Edeline, J.-M., 2004. Evoked oscillations in unit recordings from the thalamo-cortical auditory system: an aspect of temporal processing or the reflection of hyperpolarized brain states? *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)* 64, 253–270.
- Cynx, J., 1993. Conspecific song perception in zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *J. Comp. Psychol.* 107, 395–402.
- David, S.V., Mesgarani, N., Fritz, J.B., Shamma, S.A., 2009. Rapid synaptic depression explains nonlinear modulation of spectro-temporal tuning in primary auditory cortex by natural stimuli. *J. Neurosci.* 29, 3374–3386.
- DiMattina, C., Wang, X., 2006. Virtual vocalization stimuli for investigating neural representations of species-specific vocalizations. *J. Neurophysiol.* 95, 1244–1262.
- Doupe, A.J., Kuhl, P.K., 1999. Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.* 22, 567–631.
- Edeline, J.M., 1999. Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: a critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potential mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 57, 165–224.
- Edeline, J.M., 2003. The thalamo-cortical auditory receptive fields: regulation by the states of vigilance, learning and the neuromodulatory systems. *Exp. Brain Res.* 153, 554–572.
- Eggermont, J.J., 1998. Is there a neural code? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22 (2), 355–370.
- Eggermont, J.J., 2000. Sound-induced synchronization of neural activity between and within three auditory cortical areas. *J. Neurophysiol.* 83 (5), 2708–2722.
- Eggermont, J.J., 2002. Temporal modulation transfer functions in cat primary auditory cortex: separating stimulus effects from neural mechanisms. *J. Neurophysiol.* 87, 305–321.
- Eggermont, J.J., Johannesma, P.M., Aertsen, A.M., 1983. Reverse-correlation methods in auditory research. *Q. Rev. Biophys.* 16, 341–414.
- Elhilali, M., Fritz, J.B., Klein, D.J., Simon, J.Z., Shamma, S.A., 2004. Dynamics of precise spike timing in primary auditory cortex. *J. Neurosci.* 24, 1159–1172.
- Engineer, N.D., Percaccio, C.R., Pandya, P.K., Moucha, R., Rathbun, D.L., Kilgard, M.P., 2004. Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. *J. Neurophysiol.* 92 (1), 73–82.
- Engineer, C.T., Perez, C.A., Chen, Y.H., Carraway, R.S., Reed, A.C., Shetake, J.A., Jakkamsetti, V., Chang, K.Q., Kilgard, M.P., 2008. Cortical activity patterns predict speech discrimination ability. *Nat. Neurosci.* 11 (5), 603–608.
- Escabi, M.A., Schreiner, C.E., 2002. Nonlinear spectrotemporal sound analysis by neurons in the auditory midbrain. *J. Neurosci.* 22, 4114–4131.
- Lu, T., Liang, L., Wang, X., 2001. Temporal and rate representations of time-varying signals in the auditory cortex of awake primates. *Nat. Neurosci.* 4, 1131–1138.
- Fritz, J.B., Elhilali, M., Shamma, S.A., 2005a. Differential dynamic plasticity of A1 receptive fields during multiple spectral tasks. *J. Neurosci.* 25, 7623–7635.
- Fritz, J., Elhilali, M., Shamma, S., 2005b. Active listening: task-dependent plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex. *Hear. Res.* 206 (1–2), 159–176.
- Gaucher, Q., Huetz, C., Gourévitch, B., Edeline, J.-M. Reducing inhibitions in auditory cortex decreases the selectivity of spectro-temporal receptive fields but increases the spike-timing reliability at presentation of communications sounds, in press.
- Gehr, D.D., Komiya, H., Eggermont, J.J., 2000. Neuronal responses in cat primary auditory cortex to natural and altered species-specific calls. *Hear. Res.* 150 (1–2), 27–42.
- Glass, I., Wollberg, Z., 1983a. Responses of cells in the auditory cortex of awake squirrel monkeys to normal and reversed species-specific vocalizations. *Hear. Res.* 9 (1), 27–33.
- Glass, I., Wollberg, Z., 1983b. Auditory cortex responses to sequences of normal and reversed squirrel monkey vocalizations. *Brain Behav. Evol.* 22 (1), 13–21.
- Gourévitch, B., Noreña, A., Shaw, G., Eggermont, J.J., 2009. Spectrotemporal receptive fields in anesthetized cat primary auditory cortex are context dependent. *Cereb. Cortex* 19 (6), 1448–1461.
- Grimsley, J.M., Shanbhag, S.J., Palmer, A.R., Wallace, M.N., 2012. Processing of communication calls in Guinea pig auditory cortex. *PLoS One* 7 (12), e51646.
- Guo, W., Chambers, A.R., Darrow, K.N., Hancock, K.E., Shinn-Cunningham, B.G., Polley, D.B., 2012. Robustness of cortical topography across fields, laminae, anesthetic states, and neurophysiological signal types. *J. Neurosci.* 32 (27), 9159–9172.
- Hackett, T.A., Stepniewska, I., Kaas, J.H., 1998a. Thalamocortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 400, 271–286.
- Hackett, T.A., Stepniewska, I., Kaas, J.H., 1998b. Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 394, 475–495.
- Heil, P., 1997a. Auditory cortical onset responses revisited. I. First-spike timing. *J. Neurophysiol.* 77, 2616–2641.
- Heil, P., 1997b. Auditory cortical onset responses revisited. II. Response strength. *J. Neurophysiol.* 77, 2642–2660.
- Heil, P., Irvine, D.R., 1998. The posterior field P of cat auditory cortex: coding of envelope transients. *Cereb. Cortex* 8 (2), 125–141.
- Hennevin, E., Huetz, C., Edeline, J.M., 2007. Neural representations during sleep: from sensory processing to memory traces. *Neurobiol. Learn. Mem.* 87 (3), 416–440.
- Hsu, A., Woolley, S.M., Fremouw, T.E., Theunissen, F.E., 2004. Modulation power and phase spectrum of natural sounds enhance neural encoding performed by single auditory neurons. *J. Neurosci.* 24 (41), 9201–9211.
- Huetz, C., Negro, C.D., Lebas, N., Tarroux, P., Edeline, J.M., 2006. Contribution of spike timing to the information transmitted by HVC neurons. *Eur. J. Neurosci.* 24, 1091–1108.
- Huetz, C., Philibert, B., Edeline, J.M., 2009. A spike-timing code for discriminating conspecific vocalizations in the thalamocortical system of anesthetized and awake guinea pigs. *J. Neurosci.* 29, 334–350.
- Huetz, C., Gourévitch, B., Edeline, J.-M., 2011. Neural codes in the thalamocortical auditory system: from artificial stimuli to communication sounds. *Hear. Res.* 271, 147–158.
- Joris, P.X., Schreiner, C.E., Rees, A., 2004. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol. Rev.* 84, 541–577.
- Kaas, J.H., 2011. The evolution of auditory cortex: the core areas. In: Winer, Schreiner (Eds.), *The Auditory Cortex*, pp. 407–428.
- Klein, D.J., Depireux, D.A., Simon, J.Z., Shamma, S.A., 2000. Robust spectrotemporal reverse correlation for the auditory system: optimizing stimulus design. *J. Comput. Neurosci.* 9, 85–111.
- Kosaki, H., Hashikawa, T., He, J., Jones, E.G., 1997. Tonotopic organization of auditory cortical fields delineated by parvalbumin immunoreactivity in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 386 (2), 304–316.
- Kowalski, N., Depireux, D.A., Shamma, S.A., 1996a. Analysis of dynamic spectra in ferret primary auditory cortex. I. Characteristics of single-unit responses to moving ripple spectra. *J. Neurophysiol.* 76, 3503–3523.
- Kowalski, N., Depireux, D.A., Shamma, S.A., 1996b. Analysis of dynamic spectra in ferret primary auditory cortex. II. Prediction of unit responses to arbitrary dynamic spectra. *J. Neurophysiol.* 76, 3524–3534.
- Kumar, A., Rotter, S., Aertsen, A., 2010. Spiking activity propagation in neuronal networks: reconciling different perspectives on neural coding. *Nat. Rev. Neurosci.* 11 (9), 615–627.
- Laudanski, J., Edeline, J.-M., Huetz, C., 2012. Differences between spectrotemporal receptive fields derived from artificial and natural stimuli in the auditory cortex. *PLoS One* 7 (11), e50539.
- Liang, L., Lu, T., Wang, X., 2002. Neural representations of sinusoidal amplitude and frequency modulations in the primary auditory cortex of awake primates. *J. Neurophysiol.* 87, 2237–2261.
- Lin, F.G., Liu, R.C., 2010. Subset of thin spike cortical neurons preserve the peripheral encoding of stimulus onsets. *J. Neurophysiol.* 104 (6), 3588–3599.
- Liu, R.C., Schreiner, C.E., 2007. Auditory cortical detection and discrimination correlates with communicative significance. *PLoS Biol.* 5, e173.
- Machens, C.K., Wehr, M.S., Zador, A.M., 2004. Linearity of cortical receptive fields measured with natural sounds. *J. Neurosci.* 24, 1089–1100.
- Margoliash, D., 1997. Functional organization of forebrain pathways for song production and perception. *J. Neurobiol.* 33 (5), 671–693.
- Massaux, A., Dutrieux, G., Cotillon-Williams, N., Manunta, Y., Edeline, J.M., 2004. Auditory thalamus bursts in anesthetized and non-anesthetized states: contribution to functional properties. *J. Neurophysiol.* 91, 2117–2134.
- Miller, L.M., Escabi, M.A., Read, H.L., Schreiner, C.E., 2002. Spectrotemporal receptive fields in the lemniscal auditory thalamus and cortex. *J. Neurophysiol.* 87, 516–527.
- Mooney, R., Rosen, M.J., Sturdy, C.B., 2002. A bird's eye view: top down intracellular analyses of auditory selectivity for learned vocalizations. *J. Comp. Physiol. A: Neuroethol. Sens. Neural Behav. Physiol.* 188 (11–12), 879–895.
- Moorman, S., Gobes, S.M., Kuipers, M., Kerkhofs, A., Zandbergen, M.A., Bolhuis, J.J., 2012. Human-like brain hemispheric dominance in birdsong learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 109 (31), 12782–12787.
- 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 (3), 437–459.
- Nakahara, H., Zhang, L.I., Merzenich, M.M., 2004. Specialization of primary auditory cortex processing by sound exposure in the “critical period”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 101 (18), 7170–7174.
- Narayan, R., Grana, G., Sen, K., 2006. Distinct time scales in cortical discrimination of natural sounds in songbirds. *J. Neurophysiol.* 96, 252–258.
- Narayan, R., Best, V., Ozmeral, E., McClaine, E., Dent, M., Shinn-Cunningham, B., Sen, K., 2007. Cortical interference effects in the cocktail party problem. *Nat. Neurosci.* 10, 1601–1607.
- Nealen, P.M., Schmidt, M.F., 2002. Comparative approaches to avian song system function: insights into auditory and motor processing. *J. Comp. Physiol. A: Neuroethol. Sens. Neural Behav. Physiol.* 188 (11–12), 929–941.
- Nelken, I., 2004. Processing of complex stimuli and natural scenes in the auditory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14 (4), 474–480.
- Nelken, I., Rotman, Y., Bar Yosef, O., 1999. Responses of auditory-cortex neurons to structural features of natural sounds. *Nature* 397 (6715), 154–157.
- Newman, J.D., Wollberg, Z., 1973. Responses of single neurons in the auditory cortex of squirrel monkeys to variants of a single call type. *Exp. Neurol.* 40 (3), 821–824.

- Panzeri, S., Brunel, N., Logothetis, N.K., Kayser, C., 2010 Mar. Sensory neural codes using multiplexed temporal scales. *Trends Neurosci.* 33 (3), 111–120.
- 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 (4), 257–272.
- Petkov, C.I., Kayser, C., Studel, T., Whittingstall, K., Augath, M., Logothetis, N.K., 2008 Mar. A voice region in the monkey brain. *Nat. Neurosci.* 11 (3), 367–374.
- Phillips, D.P., 1989. Timing of spike discharges in cat auditory cortex neurons: implications for encoding of stimulus periodicity. *Hear. Res.* 40, 137–146.
- Phillips, D.P., Sark, S.A., 1991. Separate mechanisms control spike numbers and inter-spike intervals in transient responses of cat auditory cortex neurons. *Hear. Res.* 53, 17–27.
- Pienkowski, M., Eggermont, J.J., 2011. Cortical tonotopic map plasticity and behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35 (10), 2117–2128.
- Pinaud, R., Terleph, T.A., Tremere, L.A., Phan, M.L., Dagostin, A.A., Leão, R.M., Mello, C.V., Vicario, D.S., 2008. Inhibitory network interactions shape the auditory processing of natural communication signals in the songbird auditory forebrain. *J. Neurophysiol.* 100 (1), 441–455.
- Polley, D.B., Read, H.L., Storace, D.A., Merzenich, M.M., 2007. Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *J. Neurophysiol.* 97 (5), 3621–3638.
- Quiroga, R.Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., Fried, I., 2005. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435 (7045), 1102–1107.
- Ranasinghe, K.G., Carraway, R.S., Borland, M.S., Moreno, N.A., Hanacik, E.A., Miller, R.S., Kilgard, M.P., 2012a. Speech discrimination after early exposure to pulsed-noise or speech. *Hear. Res.* 289 (1–2), 1–12.
- Ranasinghe, K.G., Vrana, W.A., Matney, C.J., Kilgard, M.P., 2012b. Neural mechanisms supporting robust discrimination of spectrally and temporally degraded speech. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 13 (4), 527–542.
- Rauschecker, J.P., 1998. Cortical processing of complex sounds. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8 (4), 516–521.
- Razak, K.A., Fuzessery, Z.M., 2006. Neural mechanisms underlying selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex of the pallid bat. *J. Neurophysiol.* 96 (3), 1303–1319.
- Razak, K.A., Fuzessery, Z.M., 2007. Development of inhibitory mechanisms underlying selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex. *J. Neurosci.* 27 (7), 1769–1781.
- Razak, K.A., Fuzessery, Z.M., 2009. GABA shapes selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 102 (3), 1366–1378.
- Razak, K.A., Fuzessery, Z.M., 2010. Experience-dependent development of vocalization selectivity in the auditory cortex. *J. Acoust. Soc. Am.* 128 (3), 1446–1451.
- Recanzone, G.H., 2008. Representation of con-specific vocalizations in the core and belt areas of the auditory cortex in the alert macaque monkey. *J. Neurosci.* 28, 13184–13193.
- Richardson, R.J., Blundon, J.A., Bayazitov, I.T., Zakharenko, S.S., 2009. Connectivity patterns revealed by mapping of active inputs on dendrites of thalamorecipient neurons in the auditory cortex. *J. Neurosci.* 29 (20), 6406–6417.
- Romanski, L.M., Averbeck, B.B., 2009. The primate cortical auditory system and neural representation of conspecific vocalizations. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 315–346.
- Romanski, L.M., Tian, B., Fritz, J., Mishkin, M., Goldman-Rakic, P.S., Rauschecker, J.P., 1999. Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 2, 1131–1136.
- Romanski, L.M., Averbeck, B.B., Diltz, M., 2005. Neural representation of vocalizations in the primate ventrolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 93 (2), 734–747.
- Rose, H.J., Metherate, R., 2005. Auditory thalamocortical transmission is reliable and temporally precise. *J. Neurophysiol.* 94 (3), 2019–2030.
- Rosen, M.J., Mooney, R., 2003. Inhibitory and excitatory mechanisms underlying auditory responses to learned vocalizations in the songbird nucleus HVC. *Neuron* 39, 177–194.
- Russ, B.E., Ackelson, A.L., Baker, A.E., Cohen, Y.E., 2008. Coding of auditory-stimulus identity in the auditory non-spatial processing stream. *J. Neurophysiol.* 99, 87–95.
- Rutkowski, R.G., Miasnikov, A.A., Weinberger, N.M., 2003. Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex. *Hear. Res.* 181 (1–2), 116–130.
- Sanes, D.H., Woolley, S.M., 2011. A behavioral framework to guide research on central auditory development and plasticity. *Neuron* 72 (6), 912–929.
- Schnupp, J.W., Hall, T.M., Kokelaar, R.F., Ahmed, B., 2006. Plasticity of temporal pattern codes for vocalization stimuli in primary auditory cortex. *J. Neurosci.* 26, 4785–4795.
- Shetake, J.A., Wolf, J.T., Cheung, R.J., Engineer, C.T., Ram, S.K., Kilgard, M.P., 2011. Cortical activity patterns predict robust speech discrimination ability in noise. *Eur. J. Neurosci.* 34 (11), 1823–1838.
- Theunissen, F., Miller, J.P., 1995a. Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *J. Comput. Neurosci.* 2 (2), 149–162.
- Theunissen, F., Miller, J.P., 1995b. Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *J. Comput. Neurosci.* 2, 149–162.
- Theunissen, F.E., Sen, K., Doupe, A.J., 2000. Spectral-temporal receptive fields of nonlinear auditory neurons obtained using natural sounds. *J. Neurosci.* 20, 2315–2331.
- Theunissen, F.E., David, S.V., Singh, N.C., Hsu, A., Vinje, W.E., Gallant, J.L., 2001. Estimating spatio-temporal receptive fields of auditory and visual neurons from their responses to natural stimuli. *Network* 12 (3), 289–316.
- Theunissen, F.E., Shaevitz, S.S., 2006. Auditory processing of vocal sounds in birds. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 400–407.
- Tian, B., Reser, D., Durham, A., Kustov, A., Rauschecker, J.P., 2001. Functional specialization in rhesus monkey auditory cortex. *Science* 292 (5515), 290–293.
- de Villers-Sidani, E., Merzenich, M.M., 2011. Lifelong plasticity in the rat auditory cortex: basic mechanisms and role of sensory experience. *Prog. Brain Res.* 191, 119–131.
- de Villers-Sidani, E., Chang, E.F., Bao, S., Merzenich, M.M., 2007. Critical period window for spectral tuning defined in the primary auditory cortex (A1) in the rat. *J. Neurosci.* 27 (1), 180–189.
- Walker, K.M., Ahmed, B., Schnupp, J.W., 2008. Linking cortical spike pattern codes to auditory perception. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 135–152.
- Wallace, M.N., Rutkowski, R.G., Palmer, A.R., 2000. Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Exp. Brain Res.* 132, 445–456.
- Wang, X., 2007. Neural coding strategies in auditory cortex. *Hear. Res.* 229, 81–93.
- Wang, X., Kadia, S.C., 2001. Differential representation of species-specific primate vocalizations in the auditory cortices of marmoset and cat. *J. Neurophysiol.* 86, 2616–2620.
- Wang, X., Merzenich, M.M., Beitel, R., Schreiner, C.E., 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., Lu, T., Liang, L., 2003. Cortical processing of temporal modulations. *Speech Commun.* 41, 107–121.
- Wang, L., Narayan, R., Grana, G., Shamir, M., Sen, K., 2007. Cortical discrimination of complex natural stimuli: can single neurons match behavior? *J. Neurosci.* 27, 582–589.
- Wehr, M., Zador, A.M., 2003. Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature* 426, 442–446.
- Weinberger, N.M., 2004. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 279–290.
- Winter, P., Funkenstein, H.H., 1973. The effect of species-specific vocalization on the discharge of auditory cortical cells in the awake squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Exp. Brain Res.* 18 (5), 489–504.
- Wollberg, Z., Newman, J.D., 1972. Auditory cortex of squirrel monkey: response patterns of single cells to species-specific vocalizations. *Science* 175 (4018), 212–214.
- Woolley, S.M.N., Gill, P.R., Theunissen, F.E., 2006. Stimulus-dependent auditory tuning results in synchronous population coding of vocalizations in the songbird midbrain. *J. Neurosci.* 26, 2499–2512.
- Zador, A., 1998. Impact of synaptic unreliability on the information transmitted by spiking neurons. *J. Neurophysiol.* 79 (3), 1219–1229.

## 1.6 Neuromodulation et traitement sensoriel cortical

### 1.6.1 Systèmes neuromodulateurs

Le rôle des neuromodulateurs a été l'objet de nombreuses recherches depuis le milieu du siècle dernier. De manière générale, le mode de libération et la localisation ubiquitaire des récepteurs des neuromodulateurs font de ces molécules les candidates idéales pour une modulation à grande échelle des processus cérébraux, comme par exemple les processus attentionnels. De fait, une libération accrue de noradrénaline (NA) et d'acétylcholine (ACh) est observée lors de changements d'états de vigilance (Foote et al., 1980; Aston-Jones and Bloom, 1981, revue dans Edeline 2012). D'autres études récentes montrent que ces neuromodulateurs sont impliqués dans des processus de prise de décision et/ou de réduction de l'incertitude associée avec le pouvoir prédictif du stimulus sensoriel (Bouret and Sara, 2004, 2005). Cependant, en dépit d'une abondante littérature concernant l'effet des neuromodulateurs sur les processus cognitifs, les effets de la NA et de l'ACh dans les cortex sensoriels sont relativement peu documentés. Nous allons détailler ici ces effets ainsi que les processus cellulaires conduisant à leur apparition.

#### 1.6.1.1 Système Noradrénergique

##### 1.6.1.1.1 Locus Cœruleus

Le locus cœruleus est la principale source de NA du système nerveux central (voir Figure 19). Ce petit noyau du tronc cérébral (1500 neurones chez le rat, Swanson, 1976) projette vers un nombre considérable de régions du système nerveux central, incluant le télencéphale, le diencephale, le métencéphale, le cervelet et la moelle épinière (Bouret and Sara, 2005; Jones and Moore, 1977). Des études de double marquage ont montré que certains neurones du LC peuvent innover plusieurs structures via des collatérales axonales ; ces structures pouvant se trouver à des distances éloignées les unes des autres, ou dans deux hémisphères différentes. Ces résultats renforcent l'idée que l'activité du LC ne porte pas d'information spécifique, mais module l'activité des structures cibles (; Klepper and Herbert, 1991; Nagai et al., 1981; Simpson et al., 1997; revu dans Jones, 1991) Enfin notons que si chez le rat et le singe la grande majorité des neurones du LC sont noradrénergiques (Grzanna and Molliver, 1980; Grzanna et al., 1977; Swanson, 1976; Swanson and Hartman, 1975), ce n'est pas le cas chez le chat et le cobaye où le LC comprend un nombre important de neurones cholinergiques en plus des neurones noradrénergiques (Leonard et al., 1995). L'innervation du LC provient principalement du cortex frontal, du noyau central de l'amygdale et du noyau paragiganto-cellularis (Bouret and Sara, 2005).

Au niveau du système auditif, il a été démontré que les projections du LC atteignent le noyau cochléaire, le colliculus inférieur (Klepper and Herbert, 1991), le corps genouillé médian (Jones, 1991) et le cortex auditif (Papadopoulos and Parnavelas, 1991). Au niveau des cortex sensoriels, la NA est libérée au niveau de varicosités situées à intervalles réguliers le long des axones. En général, ces varicosités libèrent la NA directement dans le milieu extra-cellulaire, mais une minorité d'entre elles forment des synapses (Descarries et al., 1977). Enfin, les axones des neurones noradrénergiques sont organisés de façon laminaire. Au niveau des couches profondes (V-VI) et de la couche I ces derniers sont parallèles à la surface du cortex et au niveau des couches II-III-IV, les axones noradrénergiques sont perpendiculaires à la surface corticale. D'autre part, la densité de varicosités sur les axones noradrénergiques est maximale au niveau de la couche I et diminue avec la profondeur (Papadopoulos and Parnavelas, 1991).

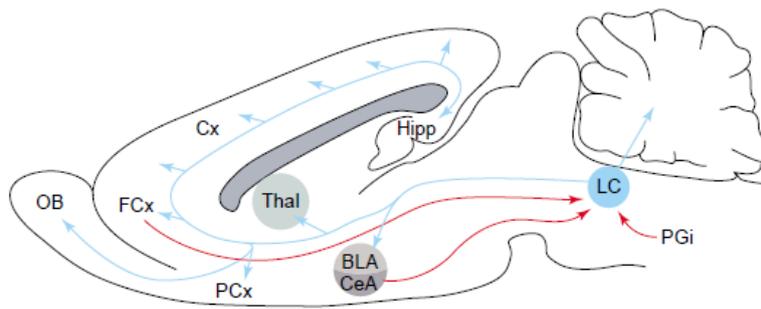


Figure 19 : Projections et afférentation du locus caeruleus chez le rat (Bouret and Sara, 2005).

#### 1.6.1.1.2 Activation du locus caeruleus

Avant de détailler les effets de la NA dans les cortex sensoriels, il est important de comprendre dans quels contextes comportementaux les neurones du LC libèrent cette dernière. Historiquement, des études basées sur des enregistrements électrophysiologiques du LC en fonction de l'état de vigilance et de la présence de stimuli sensoriels ont montré que l'activité du LC peut être séparée en deux composantes. D'une part, l'activité tonique du LC dépend de l'état de vigilance de l'animal. Chez le rat et le primate, l'activité du LC est forte pendant l'éveil, plus faible pendant le sommeil à ondes lentes et inexistante pendant le sommeil paradoxal. Les variations d'activité du LC précèdent celles de l'état de vigilance (Aston-Jones and Bloom, 1981; Foote et al., 1980). De plus, une inactivation pharmacologique du LC modifie l'activité (mesurée par électroencéphalogramme) corticale et thalamique, renforçant l'idée que le LC est un modulateur de l'état d'activation de ces structures (Berridge et al., 1993). D'autre part des stimuli sensoriels, qu'ils soient visuels (Aston-Jones et al., 1997), auditifs (Aston-Jones et al., 1997; Sara and Segal, 1991), ou olfactifs (Bouret and Sara, 2004), déclenchent une activation phasique du LC. Cette observation présente dans les études initiales (Aston-Jones and Bloom, 1981; Foote et al., 1980) a ouvert la voie à une série d'expériences sur les corrélations entre apprentissage et activation du LC. Ces études montrent que le LC est activé de manière transitoire à la présentation d'un stimulus nouveau (Aston-Jones et al., 1997; Bouret and Sara, 2004; Sara and Segal, 1991; Swick et al., 1994), que cette activité est sujette à des processus d'habituation, mais qu'elle est maintenue lorsque le stimulus est important pour prédire une récompense (Bouret and Sara, 2004). Ces observations ont conduit certains auteurs à suggérer que le rôle du LC serait d'interrompre l'activité de réseaux fonctionnels existants et de faciliter leur réorganisation pour adapter la réponse comportementale de l'animal à une situation changeante (Bouret and Sara, 2005).

#### 1.6.1.1.3 Récepteurs noradrénergiques

Les récepteurs de la NA sont tous des protéines transmembranaires dimériques associées à une protéine G. Ces récepteurs sont divisés en deux familles, alpha et beta, sur la base de leurs affinités relatives pour différents agents pharmacologiques (Minneman, 1988; Minneman et al., 1981). L'activation du récepteur  $\alpha_1$  stimule la phospholipase C (PLC) par l'intermédiaire d'une protéine G sensible à la toxine pertussique. *In fine*, l'activation de la PLC provoque une libération de  $Ca^{2+}$  du réticulum endoplasmique. Les récepteurs  $\alpha_2$  sont couplés négativement à l'adénylate cyclase, et leur activation tend à diminuer la conductance membranaire calcique et à augmenter la conductance membranaire potassique. Ces récepteurs sont souvent décrits comme des autorécepteurs de par leur présence sur les somas des neurones noradrénergiques du LC et sur les terminaisons axonales de ces derniers (Aoki et al., 1994). Leur activation conduit à une hyperpolarisation des neurones du LC, et à une diminution de la synthèse et de la libération de NA (Esteban et al., 1996; Starke et al.,

1989). Ces récepteurs sont également présents sur des terminaisons axonales non-noradrenergiques, où leur effet consiste à diminuer la synthèse et/ou la libération de neurotransmetteur, pouvant de ce fait générer des interactions complexes entre les différents systèmes neuromodulateurs (voir par exemple Esteban et al. 1996 pour les terminaisons sérotoninergiques, ou (Villégier et al., 2003) pour des interactions entre dopamine et NA). Au niveau du système nerveux central, la famille des récepteurs  $\beta$  compte deux membres, appelés  $\beta 1$  et  $\beta 2$ . Ces deux récepteurs sont couplé positivement à l'adénylate cyclase, mais seul le récepteur  $\beta 1$  est considéré comme un récepteur neuronal classique, le récepteur  $\beta 2$  étant considéré comme un récepteur lié aux cellules gliales (Aoki et al., 1994; Minneman et al., 1981). En termes de répartition dans les cortex sensoriels, au niveau du cortex somesthésique, les récepteurs  $\alpha 1$  sont localisé dans toutes les couches, mais leur présence est très faible dans la couche IV (Jones, 1991; Parkinson et al., 1988). Notons cependant que cette répartition dépend de l'aire corticale considérée, puisque dans le cortex visuel Parkinson et collègues (1988) ont montré que la densité de récepteurs  $\alpha 1$  est équivalente dans les couches IV, V et VI. Les récepteurs  $\alpha 2$  présentent également une répartition différente selon la couche corticale considérée. En effet, des études de marquages immunocytochimiques et par radioligands ont montré que la densité de ces récepteurs est plus importante en couche II et III, et plus faible en couche I. Ce récepteur est présent sur tous les compartiments des neurones et sur les cellules gliales (bien que ces dernières ne représentent que 10% des éléments marqués) (Aoki 1994 ; Parkinson 1988 ; Venkatesan 1996). Enfin les récepteurs  $\beta$  sont présent dans toutes les régions du cerveau, mais en quantité plus faible que les récepteurs  $\alpha$ . Au niveau du cortex frontal du rat, la densité des récepteurs  $\beta$  est forte au niveau des couches I, II et III (Palacios and Kuhar, 1980); au niveau du cortex visuel du chat ces récepteurs se répartissent en deux bandes, l'une comprenant les couches I, II et III et l'autre comprenant les couches V et VI (Parkinson et al. 1988).

### 1.6.1.2 *Système Cholinergique*

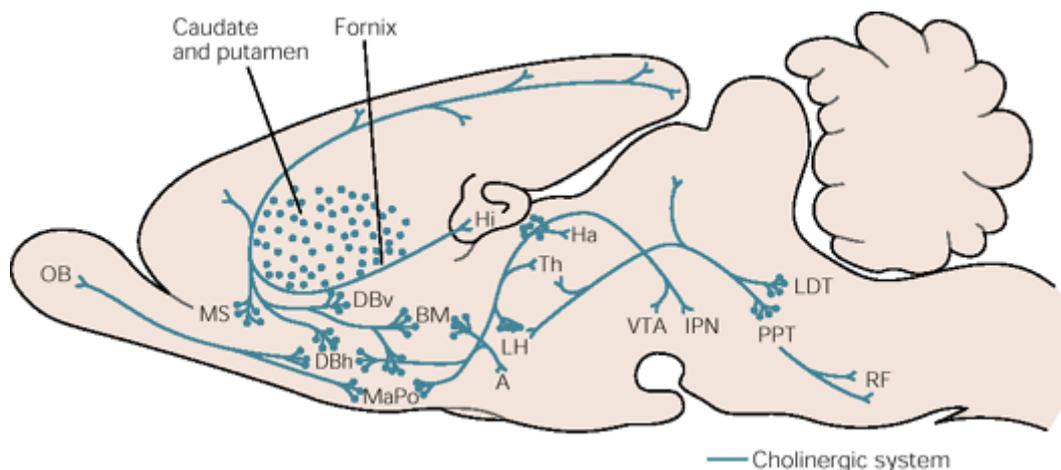
#### 1.6.1.2.1 *Prosencéphale basal*

Chez les mammifères, les neurones cholinergiques sont localisés principalement dans deux régions du cerveau (Mesulam et al., 1983a, 1984, 1983b). La plus antérieure, située dans le prosencéphale basal (basal forebrain, BF), est constituée de noyaux localisés dans le septum médian et la bande diagonale qui projettent respectivement vers l'hippocampe et le bulbe olfactif, et du noyau magnocellulaire basal (nucleus basalis magnocellularis, noyau basal de Meynert chez le primate, NBM) qui projette vers le néocortex et l'amygdale (Mesulam and Geula, 1988; Mesulam et al., 1983b). La seconde région contenant des neurones noradrénergiques, plus postérieure, se trouve dans le mésencéphale rostral, précisément au niveau du noyau tegmental pedunculo pontin (PPT) et du noyau tegmental latérodorsal (laterodorsal tegmental nucleus, LDT), et projette des axones cholinergiques principalement vers le thalamus (Mesulam et al., 1984, 1983b), l'aire tegmentale ventrale, la substance noire, la formation réticulée et le prosencéphale basal (Bolam et al., 1991; Gould et al., 1989; Woolf, 1991). Une nomenclature alternative basée sur la localisation de traceurs antérograde propose de diviser le système cholinergique en six groupes de neurones majoritairement cholinergiques distincts, nommées Ch1 à Ch6 (Mesulam et al., 1983a). En particulier, les neurones cholinergiques Ch1 et Ch2 projettent vers l'hippocampe, les neurones Ch3 vers le bulbe olfactif, les neurones Ch4 vers le néocortex et l'amygdale, et les neurones Ch5 et Ch6 vers le thalamus, l'aire tegmentale ventrale, la substance noire et la formation réticulée (Henderson, 1987; Mesulam and Geula, 1988; Mesulam et al., 1983b). Notons qu'il existe également deux noyaux contenant des neurones cholinergiques localisés dans l'habenula médiale et dans le noyau

parabigeminal, qui projettent respectivement vers l'aire interpédunculée et le colliculus supérieur ; leur fonction étant encore sujette à débat (Barak, 2009; Mesulam et al., 1986). L'innervation cholinergique du cortex auditif (et des cortex sensoriels en général) est donc assurée par les neurones Ch4 du NBM. Les étages sous-corticaux du système auditif (du noyau cochléaire au thalamus) reçoivent une innervation cholinergique des noyaux tegmentaux pedunculopontins (LTD et PPT). De plus, le noyau cochléaire et la cochlée reçoivent une innervation cholinergique depuis le complexe olivaire supérieur (Schofield et al., 2011).

Le NBM est innervé par un nombre restreint de structures en regard de l'étendue de ses projections. Ces structures comprennent le noyau accumbens, l'amygdale, le LC et l'hypothalamus, ainsi que des structures corticales, à savoir le cortex prépyriforme, le cortex orbitofrontal, le cortex entorhinal et le cortex temporal médian (Mesulam and Mufson, 1984).

Au niveau anatomique, il est clair que le système cholinergique projette de manière diffuse vers un grand nombre de régions cérébrales. Cependant ce système reste moins diffus que le système noradrénergique décrit précédemment, d'une part du fait de l'éclatement des neurones cholinergiques dans un nombre de noyaux relativement important et dont les projections ciblent des régions particulières, et d'autre part par le fait que ces projections forment peu de collatérales et innervent des portions réduites du cortex (Koliatsos et al., 1988; Price and Stern, 1983; Walker et al., 1985). Enfin les projections des neurones Ch4 du NBM vers les cortex sensoriels semblent suivre une organisation topographique (Zaborszky, 2002). Il est également important de noter que la libération d'ACh au niveau cortical se fait à la fois selon un mode diffus, par l'intermédiaire de varicosités, et selon un mode plus spécifique par l'intermédiaire de synapses cholinergiques (Houser et al., 1985). La coexistence de ces deux modes de libération a conduit certains auteurs à minimiser le rôle de l'ACh libérée au niveau extra-synaptique par rapport à celui d'une libération phasique au niveau de la synapse (Sarter et al., 2009).



**Figure 20 : Projections du système cholinergique. Les neurones cholinergiques du télencéphale basal (BF) incluent les neurones du septum médian (MS, Ch1), les neurones de la bande diagonale horizontale et ventrale (DBv, DBh, Ch2 et Ch3 respectivement), le noyau magnocellulaire basal (NBM, Ch4). Les neurones cholinergiques du mésencéphale rostral incluent le noyau tegmental pedunculopontin (PPT, Ch6) et le noyau tegmental latérodorsal (LDT, Ch5).**

Notons enfin que le prosencéphale basal projette également des afférences GABAergiques et glutamatergiques vers le néocortex. Au niveau du cortex préfrontal, ces afférences forment des synapses fonctionnelles dans toutes les couches, même si leur nombre est plus important dans les couches V et VI. Les proportions de terminaux glutamatergiques, GABAergiques et cholinergiques au niveau du cortex préfrontal sont respectivement de 15%, 52% et 19% (Henny and Jones, 2008). Les rôles physiologiques joués par ces projections ne sont pas encore connus, mais certains auteurs considèrent le BF comme un relais non thalamique entre les noyaux du tronc cérébral et les structures corticales, lui attribuant un mode de fonctionnement très différent du LC (Jones, 2004).

#### 1.6.1.2.2 Activation du NBM

Une littérature importante relie l'activité des neurones du BF et changement d'état de vigilance. En particulier, les neurones du BF sont plus actifs lorsque le cortex est activé, et moins actifs lors du sommeil à ondes lentes. L'activité des neurones du BF est régulée par un certain nombre d'autres neuromodulateurs, comme le glutamate, l'orexine, l'histamine, la neurotensine et la NA. Une activation du BF par une application de NA chez l'animal endormi modifie l'EEG cortical (apparition d'ondes gamma) et déclenche un réveil. L'application de neurotensine au niveau du BF provoque des bouffées d'activité dans cette structure, ce qui conduit à l'apparition d'ondes thêta dans l'EEG cortical en éveil et en sommeil paradoxal. De façon intéressante, l'activation spécifique des interneurons GABAergiques du BF agit en sens contraire et déclenche l'apparition d'ondes delta dans l'EEG cortical et favorise le sommeil à ondes lentes. Ces neurones GABAergiques sont inhibés par les neurotransmetteurs favorisant l'éveil, comme la NA par exemple (revu dans Jones, 2004; Wenk, 1997).

Différentes études impliquant des enregistrements électrophysiologiques dans le NBM chez le rat et le primate lors de tâches comportementales ont montré que les neurones de cette structure sont activés transitoirement en réponse à un stimulus sensoriel associé à une récompense. Un sous-ensemble des neurones du NBM montre également une préférence pour les stimuli sensoriels inattendus par rapport à des stimuli répétés (Wenk, 1997). Ces résultats montrent que, à l'instar du LC, l'activité des neurones cholinergiques du NBM peut être séparée en deux catégories : une activité tonique liée à l'état de vigilance de l'animal et une activité phasique liée à la présence de stimuli sensoriels.

#### 1.6.1.2.3 Récepteurs cholinergiques

Les récepteurs cholinergiques sont divisés en deux familles : les récepteurs muscariniques métabotropiques (mChR) et les récepteurs nicotiques ionotropiques (nChR), sur la base de leurs agonistes (muscarine et nicotine respectivement). Ces deux types de récepteurs sont présents dans la plupart des régions du système nerveux central et périphérique (revu dans Barak, 2009).

##### *Récepteurs nicotiques*

Les récepteurs nChR sont des canaux ioniques ligand-dépendants perméables au  $Ca^{2+}$  qui ont fait l'objet de recherches poussées à partir du milieu des années 90. La physiologie de ce récepteur et sa localisation dans le système nerveux sont rappelés dans deux revues de questions qui serviront de base à ce paragraphe (Gotti et al., 1997; Metharate, 2004). Ce récepteur est un pentamère hétéromérique composé de sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  ou homomérique composé uniquement de sous-unités  $\alpha$ . La famille des sous-unités  $\alpha$  comporte neuf membres ( $\alpha 2-10$ ), celle des sous-unités  $\beta$  trois membres ( $\beta 2-4$ ). Bien que toutes les combinaisons soient possibles, la majorité des récepteurs nChR corticaux sont composés de sous-unités  $\alpha 4$  et  $\beta 2$  ou uniquement de sous-unités  $\alpha 7$ . Ces récepteurs sont également impliqués dans un certain nombre de pathologies, comme le syndrome de Tourette, la schizophrénie, et les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson).

## Récepteurs muscariniques

Les mChR appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il existe cinq types de mChRs différents, nommés M1 à M5. L'activation des mChRs M1, M3 et M5 active la phospholipase C, ce qui active des seconds messagers de type inositol phosphate, qui à leur tour peuvent moduler l'expression de gènes, ou moduler d'autres processus cellulaires, ou activer des récepteurs couplés au phosphoinositide. Ces mécanismes sont excitateurs et facilitent la libération de neurotransmetteurs au niveau présynaptique. A l'inverse, les récepteurs mChRs M2 et M4 inhibent l'adénylate cyclase et modulent le fonctionnement de canaux calciques et potassiques. *In fine*, leur action est majoritairement inhibitrice. Les récepteurs mChR M1, M3 et M4 sont exprimés au niveau cortical, principalement dans les couches II, III et VI (Buckley et al., 1988). Les récepteurs muscariniques peuvent être présents au niveau pré- et post-synaptique dans le système nerveux central, et sont impliqués dans un certain nombre de processus cognitif (Barak, 2009).

### 1.6.2 Rôles des neuromodulateurs dans les systèmes sensoriels

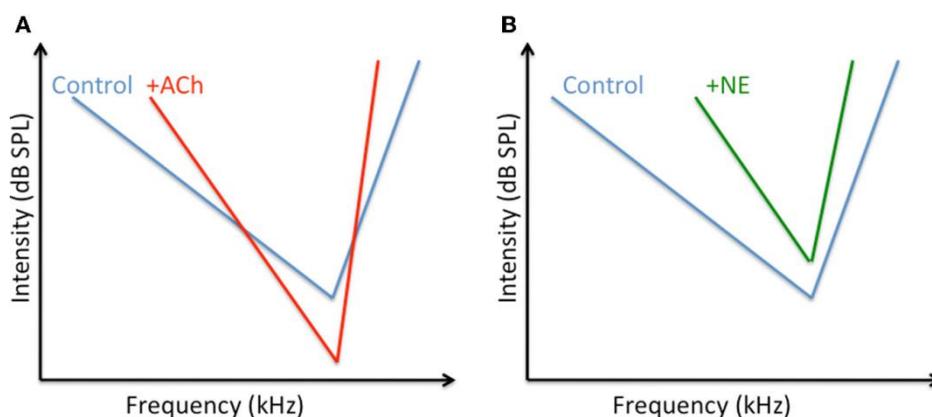
Nous avons vu précédemment que la NA et l'ACh sont libérées -entre autre- au niveau des cortex sensoriels dans des contextes d'apprentissages ou plus généralement de perception de stimuli sensoriels. Cependant, la majorité des études concernant le codage de stimuli sensoriels par les neurones corticaux ne tiennent pas compte de l'influence des neuromodulateurs sur ces neurones, et reposent sur le postulat que les conductances excitatrices et inhibitrices seules expliquent ces réponses (voir chapitre 1.5.1). De fait, il existe relativement peu d'études sur l'influence des neuromodulateurs (et de la NA et de l'ACh en particulier) sur la sélectivité des réponses de neurones des cortex sensoriels. Ces études peuvent être séparées en deux catégories suivant la méthode d'application des neuromodulateurs (ou des agents pharmacologiques mimant son activité) utilisée : (i) les méthodes impliquant une libération de neurotransmetteur pendant une longue durée (plusieurs dizaines de secondes ou de minutes), comme la iontophorèse ou l'application topique, et (ii) les méthodes qui impliquent une libération plus transitoire de neuromodulateurs, qui sont basées sur la stimulation électrique du LC ou du NBM. Dans le premier cas, ces études miment une activation tonique des noyaux sécrétant la NA ou l'ACh, telle qu'observée lors de changements d'états de vigilance, dans le second cas ces études miment l'activation phasique de ses noyaux qui suit la présentation d'un stimulus sensoriel (Edeline, 2012). Notons que les travaux *in vitro* appliquant les neuromodulateurs dans le milieu de survie des tranches de cortex (Law-Tho et al., 1993) miment le cas d'une libération continue de neuromodulateurs.

#### 1.6.2.1 Application continue

Des études basées sur une application prolongée de NA et d'ACh à proximité des neurones corticaux par iontophorèse ont révélé que ces deux neuromodulateurs ont des effets opposés sur l'activité spontanée des neurones. L'ACh tend à augmenter cette dernière (Krnjević and Phillis, 1963a, 1963b) alors que la NA tend à la diminuer (Krnjević and Phillis, 1963c). Cette opposition des effets noradrénergiques et cholinergiques a également été démontrée sur les réponses évoquées des neurones corticaux, ce dans le cortex visuel, somesthésique et auditif. Une application de NA diminue les réponses évoquées (Foote et al., 1975; Kolta et al., 1987; Manunta and Edeline, 1997; Videen et al., 1984), alors qu'une application d'ACh les augmente (Lamour et al., 1988; McKenna et al., 1989; Metherate et al., 1988; Sato et al., 1987; Sillito and Kemp, 1983). Ces résultats ont été confirmés chez l'animal vigile, mais par un nombre limité d'études (Bassant et al., 1990a, 1990b; Edeline et al., 1999; Foote et al., 1975).

La NA et l'ACh modifient également la sélectivité des réponses corticales. Au niveau du cortex visuel, la NA tend à augmenter la sélectivité à la direction et à la vitesse des neurones, sans toutefois modifier la sélectivité à l'orientation (McLean and Waterhouse, 1994). Une étude chez le chat a comparé les effets d'une application par iontophorèse de NA sur des neurones en enregistrements extra- et intra-cellulaires (Ego-Stengel et al., 2002). Ces auteurs confirment que la NA réduit l'activité spontanée et évoquée des neurones corticaux, mais n'observe pas de changement de sélectivité de ces neurones (direction et orientation). Au niveau du cortex auditif, l'effet dépressif de la NA augmente la sélectivité aux fréquences chez l'animal anesthésié et chez l'animal vigile (Edeline, 1995; Manunta and Edeline, 1997, 1999) et augmente le seuil de réponses (Manunta and Edeline, 1998). Au niveau du cortex visuel, l'ACh augmente la sélectivité des réponses neuronales à l'orientation et à la direction chez le chat (Murphy and Sillito, 1991; Sillito and Kemp, 1983), mais une étude chez le primate contredit ces résultats (Zinke et al., 2006). Deux autres études ont quantifié la relation entre le taux de décharge de neurones de V1 et le contraste de stimuli visuels chez le macaque, afin de déterminer l'influence cholinergique sur le gain de ces neurones (Disney et al., 2007; Soma et al., 2012). Il ressort de ces études que l'ACh augmente le gain des neurones de couche IV via une augmentation du taux de décharge évoqué par les forts contrastes et une absence de modification du taux de décharge évoqué par les faibles contrastes (50% du contraste maximal et inférieurs). Ces effets pourraient être sous-tendus par les récepteurs nChR (Disney et al., 2007) ou par une combinaison des récepteurs nChR et mChR (Soma et al., 2012). Au niveau du cortex auditif, l'ACh facilite les réponses neuronales préférentiellement les sons purs proches de la BF, sans modifier la sélectivité aux fréquences du neurone (McKenna et al., 1989). Enfin, l'ACh tend également à diminuer les seuils de réponse des neurones corticaux (Metherate et al., 1990).

De manière paradoxale, ces études montrent que bien que l'ACh et la NA aient des effets opposés sur le taux de décharge évoqué et spontané dans les cortex visuel et auditif, ces deux neuromodulateurs augmentent la sélectivité des neurones à un trait particulier du stimulus. Dans le cas de la sélectivité des réponses neuronales à une fréquence sonore, ce paradoxe est explicable par l'action différente de ces neuromodulateurs sur les champs récepteurs (voir Figure 21). La NA tend à augmenter le seuil de réponse des neurones à l'ensemble des fréquences, cette augmentation étant plus faible à la CF, ce qui réduit la gamme de fréquence à laquelle le neurone répond (revu dans Edeline, 2003). En revanche, l'ACh agit en modulant le gain des neurones, c'est-à-dire en diminuant le seuil à la CF et en l'augmentant pour les fréquences éloignées de la CF (revu dans Metherate, 2011).



**Figure 21 : Effets de l'ACh et de la NA sur les champs récepteurs des neurones du cortex auditif primaire. (A) : L'ACh agit en modulant le gain des réponses neuronales. (B) La NA agit via une augmentation globale des seuils de réponse des neurones. Ces deux mécanismes concourent à une augmentation de la sélectivité aux fréquences des neurones du cortex auditif primaire (Edeline, 2012).**

### 1.6.2.2 Application phasique

Les noyaux sécrétant la NA et l'ACh sont activés de manière transitoire à la présentation d'un stimulus sensoriel, ce qui suggère que ces neuromodulateurs sont libérés au niveau des cortex sensoriels au moment où ces derniers sont activés par les entrées thalamiques. De nombreuses études ont mimé ce phénomène chez l'animal anesthésié en appariant un stimulus sensoriel avec une stimulation électrique du NBM. Dans le cortex somesthésique (Rasmusson and Dykes, 1988; Tremblay et al., 1990; Webster et al., 1991) et auditif (Bakin and Weinberger, 1996; Bjordahl et al., 1998, 1998; Edeline et al., 1994a, 1994b; Hars et al., 1993; Metherate and Ashe, 1991), ces expériences ont montré que l'appariement facilite les réponses sensorielles. Notons cependant que Metherate et Ashe (1991) rapportent que, dans certains cas, l'appariement entre le stimulus sensoriel et la stimulation du NBM peut entraîner des diminutions de réponses évoquées. Ces études incluent à la fois des analyses basées sur les potentiels évoqués ou sur des activités multi-unitaires, et toutes celles ayant appliqué de l'atropine au niveau cortical ont montré que cet antagoniste des récepteurs mChR abolit les facilitations de réponse observées. Enfin les facilitations de réponses observées dans ces études se maintiennent relativement longtemps après l'arrêt de la stimulation, de 5 minutes chez Tremblay et collègues (1990) à plus de 24h chez Bjordahl et collègues (1998); la plupart des études rapportant des durées proches de l'heure. Notons qu'une étude récente dans le cortex visuel de la souris affirme que ces effets de couplage facilitateur sont principalement sous-tendus par l'action de l'ACh sur les astrocytes corticaux (Chen et al., 2012b).

En comparaison, les études basées sur un couplage entre stimulation du LC et présentation d'un stimulus sensoriel sont peu nombreuses et leurs résultats moins tranchés. Les premières études de ce type au niveau du cortex visuel chez le rat ont montré que la stimulation du LC pouvait avoir des effets divergeant (Olpe et al., 1980; Sato et al., 1989). En particulier, dans l'étude de Sato et collègues 52% des cellules enregistrées voient leur activité évoquée diminuer après l'appariement, et 36% voient leur activité facilitée. Ces résultats sont différents suivant les couches corticales, l'effet facilitateur étant plus présent au niveau des couches V et VI et l'effet supprimeur plus présent au niveau des couches II, III et IV. Au niveau du cortex somesthésique, Waterhouse et collègues observent des effets facilitateurs sur les réponses neuronales induits par une stimulation du LC 200 à 300 msec avant présentation du stimulus sensoriel (Waterhouse et al., 1998). D'un autre côté, Snow et collègues obtiennent des résultats moins tranchés, puisque 25% des neurones enregistrés voient leur activité facilitée par l'appariement avec la stimulation du LC, et 20% voient leur activité diminuée (Snow et al., 1999). Ces derniers notent également que les neurones dont l'activité est facilitée présentent des pics de réponses plus étroits sur les PSTH, ce qui suggère une augmentation de la précision temporelle des neurones. Enfin une étude utilisant une stimulation tonique du LC (entre 0.5 et 5 Hz) a montré des effets à la fois des facilitations et des réductions d'activité évoquée au niveau des neurones corticaux (Devilbiss and Waterhouse, 2004). Au niveau du cortex auditif, une stimulation du LC réalisée 250 msec avant la présentation d'un son pur induit une facilitation et des suppressions de réponses neuronales dans des proportions comparables (Edeline et al., 2011). Ces auteurs notent aussi une différence d'étendue spectrale des effets, certains sites montrant une facilitation ou une dépression uniquement pour des sons purs proches de ceux utilisés lors de l'appariement, et d'autres montrant une suppression ou une facilitation de l'activité évoquée toutes fréquences confondues.

De manière paradoxale, les effets de neuromodulateurs appliqués de façon phasique par iontophorèse diffèrent de ceux obtenus par stimulation du LC ou du NBM. Au niveau du cortex auditif par exemple, l'application de NA par iontophorèse (1s d'application) couplée à la présentation de sons purs déclenche des facilitations de réponses dans 21% des neurones enregistrés (Manunta and Edeline, 2004), contre 53% dans le cas de stimulation du LC (Edeline et al.,

2011). Dans le cas de l'ACh, une application par pulse couplée à la présentation de sons purs entraîne majoritairement des diminutions de réponse évoqués (Metherate and Weinberger, 1989; Metherate et al., 1990). Les causes possibles de cette disparité des effets observés sont discutés en détail dans une revue récente (Edeline, 2012), et peuvent être résumées en trois hypothèses non exclusives. (1) Les neurones du NBM ne sont pas exclusivement cholinergiques, (2) les neurones du LC expriment différents neuropeptides pouvant moduler les effets de la NA, et (3) les agents pharmacologiques appliqués par iontophorèse diffusent principalement à proximité de la pointe de la pipette d'injection, alors que la libération physiologique de neuromodulateur couvre l'ensemble du cortex. Les études détaillées ci-dessus ont ouvert la voie à un grand nombre d'expériences étudiant la capacité des neuromodulateurs à déclencher des modifications de champs récepteurs et des réorganisations de cartes corticales. Les détailler sortirait du cadre de cette thèse, mais il ressort de ces études que l'activation phasique de noyaux sécrétant des neuromodulateurs est considérée comme un moyen de déclencher des modifications importantes des cartes corticales (revu dans Edeline, 2012).

### 1.6.2.3 Mécanismes cellulaires et interactions avec le réseau inhibiteur cortical

A la suite des études décrites ci-dessus, plusieurs expériences ont cherché à décortiquer les processus cellulaires et moléculaires mis en œuvre au niveau du cortex pour expliquer les effets de la NA et de l'ACh. Une large part de ces études a consisté à déterminer les récepteurs adrénergiques et cholinergiques mis en œuvre et leur localisation cellulaire.

#### 1.6.2.3.1 Modulation Cholinergique

Au niveau de la modulation cholinergique de l'activité des neurones corticaux, historiquement les récepteurs mChR ont été les premiers impliqués. D'une part, une application d'atropine au niveau cortical abolit les facilitations de réponses évoquées observées lors de stimulations du NBM (voir ci-dessus). D'autre part, l'application *in vivo* d'agoniste ou d'antagonistes de ces récepteurs au niveau du cortex auditif modifie les réponses des neurones corticaux à des stimuli sensoriels (Chen and Yan, 2007; McKenna et al., 1989; Metherate and Weinberger, 1989). L'activation *in vivo* de ces récepteurs augmente l'excitabilité des neurones via un PPSE lent associé à une diminution de la résistance membranaire et de l'hyperpolarisation post PA (Cox et al., 1994; Metherate et al., 1992). D'autre part, une étude *in vitro* utilisant des tranches thalamo-corticales a montré que l'ACh tend à favoriser les PPSE déclenchés par les entrées thalamiques au détriment de ceux déclenchés par des entrées intra-corticales. Ces effets sont sous-tendus par les récepteurs mChR (Hsieh et al., 2000). Cependant les effets cholinergiques observés au niveau cortical peuvent aussi dépendre de récepteurs situés sur d'autres neurones du réseau cortical que les neurones pyramidaux. Par exemple, dans le cortex visuel, une proportion importante des interneurons inhibiteurs expriment les récepteurs mChR, et cette proportion varie d'une population d'interneurones à l'autre (Disney and Aoki, 2008). Il a été montré qu'une activation des récepteurs mChR déclenche des PPSI au niveau des interneurons inhibiteurs de couche II, III du cortex auditif, suggérant que l'effet facilitateur global de l'ACh peut également provenir d'une levée des inhibitions intra-corticales (Salgado et al., 2007). Des effets similaires ont été démontrés sur les interneurons inhibiteurs de couche V (Kruglikov and Rudy, 2008). Plus récemment, un nombre important d'études ont cherché à déterminer l'implication de récepteurs nicotiques dans la modulation cholinergique des réponses corticales (revu dans Metherate, 2004; Metherate et al., 2012). De manière intéressante, les effets d'une activation des récepteurs nChR semblent dépendants de la couche corticale considérée. Au niveau du cortex visuel, une application de nicotine par iontophorèse chez le macaque vigile augmente les réponses corticales au niveau de la couche IV, mais les diminue dans les autres couches corticales (Disney et

al., 2007, 2012). La présence de récepteurs nChR principalement au niveau des interneurons GABAergiques en couche IV dans l'étude de 2007 suggère que l'effet facilitateur de la nicotine est sous-tendu par une levée des inhibitions. Les auteurs confirment cette hypothèse dans l'étude de 2012 en montrant qu'un blocage des récepteurs GABA<sub>A</sub> supprime l'effet facilitateur de l'ACh. D'autres études montrent que l'application de nicotine facilite les réponses neuronales évoquées sans modifier l'activation de réseaux intra-corticaux stimulés électriquement (revu dans Metherate et al., 2012). Enfin, toujours niveau du cortex somesthésique, une étude montre que la nicotine réduit les réponses neuronales lorsqu'elle est appliquée dans les couches supérieure du cortex (Brown et al., 2012). Au niveau du cortex auditif, l'effet différent d'une activation des récepteurs nAChR sur la réponse des neurones à un son pur en fonction des couches corticales a été analysé par « current source density » dans deux études (Intskirveli and Metherate, 2012; Kawai et al., 2011), dont les données sont reprises et groupées dans la revue de question de Metherate et collègues (2012). Ces études confirment que l'effet nicotinique facilitateur sur les réponses évoquées est plus fort sur les neurones de couche IV, mais décrivent un effet facilitateur moins fort dans les autres couches. L'ensemble de ces résultats suggère que les récepteurs nChR facilitent les entrées thalamiques au détriment de l'activité intra-corticale et que les récepteurs mChR diminuent l'activité des autres couches corticales. L'action globale de l'ACh au niveau des cortex sensoriels pourrait être de rendre le réseau cortical « disponible » lors de l'arrivée d'une information sensorielle thalamique. Ce point de vue rejoint les idées développées par Bouret et Sara sur un rôle fonctionnel potentiel de la NA, qui serait de réinitialiser le réseau cortical (Bouret and Sara, 2005).

#### 1.6.2.3.2 Modulation Noradrénergique

Les mécanismes sous-tendant les effets noradrénergiques dans les cortex sensoriels sont moins clairement élucidés. Au niveau du cortex somesthésique l'application de NA peut avoir des effets facilitateurs ou dépressifs sur les réponses évoquées. Les facilitations induites par l'application de NA ont pu être répliquées par l'application d'agonistes des récepteurs  $\alpha_1$ , alors que certaines diminutions d'activité ont pu être reproduites par application d'agonistes des récepteurs  $\beta$  (Devilbiss and Waterhouse, 2000). De manière surprenante, au niveau du cortex auditif, les diminutions d'activité évoquée déclenchées par l'application de NA sont systématiquement bloquées par des antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ , alors que les augmentations d'activité évoquée sont bloquées par l'application d'antagonistes des récepteurs  $\beta$  (Dinh et al., 2009; Manunta and Edeline, 1997, 2004). Ces effets opposés sur les changements d'activité évoquée sont d'autant plus surprenants qu'un même neurone peut présenter une activité évoquée diminuée lors de l'activation de récepteurs  $\alpha_1$  et une augmentation d'activité évoquée lors de l'activation de récepteurs  $\beta$  (Manunta and Edeline, 1997, 2004). Par conséquent, l'effet induit par la NA dans le cortex auditif serait dépendant de la balance entre l'activité des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta$  au niveau pré- et post-synaptique. Il a également été démontré que la NA induit une réduction des PPSE des neurones corticaux, réduction qui peut être mimée par l'application d'agonistes  $\alpha_1$  (Dinh et al., 2009). Au niveau des cortex visuel et entorhinal, certaines études ont montré que les récepteurs  $\alpha_2$  peuvent sous-tendre les réductions d'activité neuronales induites par la NA (Kolta et al., 1987; Pralong and Magistretti, 1994, 1995). Enfin, les interactions entre la NA et le réseau inhibiteur cortical ont été étudiées dans le cortex auditif (Salgado et al., 2011a, 2012). Ces études ont montré que la NA agit sur le réseau inhibiteur de manière couche-spécifique. En particulier une activation des récepteurs  $\alpha_1$  réduit les PPSI évoqués dans les neurones pyramidaux de couche II/III par une stimulation de la couche I, alors qu'une activation des récepteurs  $\alpha_2$  ou  $\beta$  augmente l'amplitude des PPSI évoqués par une stimulation des couches II et III (Salgado et al., 2011a). Dans une autre étude, des auteurs du même groupe ont montré que les facilitations de PPSI induits par qu'une activation des récepteurs  $\alpha_2$  ou  $\beta$  passent par une augmentation pré-synaptique de la probabilité de libération de GABA des interneurons

parvalbumine positifs. De manière contradictoire, ces auteurs décrivent également une diminution des courants inhibiteurs GABAergiques au niveau des neurones pyramidaux sous-tendue par l'activation de récepteurs  $\alpha 1$  (Salgado et al., 2012). Contrairement au système cholinergique, il n'y a pas d'études à l'heure actuelle démontrant que le système noradrénergique agit principalement sur les interneurons inhibiteurs corticaux. Au contraire, certaines études iontophorétiques montrent que l'effet de la NA est maintenu en présence de bicuculine, un antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Manunta and Edeline, 1997, 1998). En conclusion, les mécanismes cellulaires sous-tendant les effets de la NA in vivo ne sont pas totalement élucidés, en particulier le rôle contradictoire joué par les différents récepteurs de ce neuromodulateur.

#### *1.6.2.4 Influence des neuromodulateurs sur le code neuronal*

Bien que la NA et l'ACh induisent des changements importants dans les réponses neuronales, aucune étude n'a quantifié explicitement l'influence de ces derniers sur les capacités de codage des neurones corticaux. En revanche, quelques études ont analysé les influences de ces neuromodulateurs sur la précision temporelle des décharges des neurones ou sur les corrélations d'activité entre neurones. Au niveau du cortex somesthésique, une libération de NA par activation phasique du LC tend à réduire la latence et la variabilité des réponses neuronales à un stimulus tactile, ce qui peut conduire à une amélioration de la reproductibilité temporelle des réponses neuronales (Lecas, 2001, 2004). Au niveau du cortex « à tonneaux » (barrel cortex) du rat, deux études se sont attaché à quantifier les effets d'une stimulation du LC sur la synchronisation (calculée par corrélation croisée) entre les activités des neurones du système thalamocortical (Devilbiss and Waterhouse, 2011; Devilbiss et al., 2006). Ces études montrent qu'une activation phasique du LC augmente à la fois le nombre de corrélations d'activité significatives entre sites d'enregistrement et la force de ces connections. Les effets observés sont concordants entre thalamus et cortex, quoique plus marqués au niveau du thalamus. Ces études ont également montré qu'une activation phasique du LC tend à augmenter plus fortement les corrélations d'activité entre sites d'enregistrement qu'une activation tonique. Cependant ces résultats ne démontrent pas que les augmentations de corrélation d'activité observées dépendent d'un effet thalamique ou cortical de la NA. L'activation du LC libérant de la NA à tous les étages du système auditif, l'effet observé peut simplement dépendre d'une synchronisation des entrées convergeant vers les neurones thalamiques. Toujours dans le système visuel, une étude utilisant des stimuli complexes (scènes naturelles) a montré qu'une activation du BF induisait une décorrélation d'activité des neurones du cortex visuel et une augmentation de la reproductibilité des réponses, deux mécanismes capables d'améliorer le codage de stimuli visuels (Goard and Dan, 2009).

La plupart des études évoquées ici font appel à des stimuli sensoriels simples. Il n'y a à ce jour pas d'étude analysant l'effet de la NA sur les réponses neuronales à des stimuli sensoriels complexes chez les mammifères, à l'exception de l'étude de Foote et collègues (1975). Curieusement, bien qu'étant la première contribution à l'analyse de l'influence de la NA sur le cortex auditif, cette étude est réalisée chez le singe vigile et utilise des vocalisations conspécifiques comme stimuli. Cependant les auteurs de cette étude n'analysent pas leurs résultats sous l'angle du codage neuronal. Cet aspect potentiel du rôle des neuromodulateurs reste donc un champ d'investigation à explorer.

## 1.7 Intermède

Au cours de cette introduction, nous avons abordé trois problématiques distinctes : l'anatomie et la fonction du réseau inhibiteur cortical dans l'élaboration des réponses neuronales, le codage de l'information par l'activité neuronale évoquée par un stimulus sensoriel et le rôle de deux neuromodulateurs sur la physiologie du cortex. Mon travail de thèse tente de relier des éléments issus de chacune de ces problématiques à travers deux séries d'expériences reposant sur l'enregistrement de réponses neuronales à des stimuli acoustiques au niveau du cortex auditif primaire avant et après application d'agents pharmacologiques. La méthodologie utilisée lors de ces expériences sera abordée dans la partie Méthodes de ce manuscrit (page 79), et les données obtenues lors de ces deux études seront abordés dans la partie Résultat. Cette dernière est subdivisée en deux parties, l'une décrivant les effets d'agents pharmacologiques réduisant les inhibitions corticales sur les réponses neuronales (page 85), l'autre décrivant les effets d'une activation des récepteurs noradrénergiques sur les réponses corticales à des stimuli acoustiques (page 108).

## 2 Méthodes

Les méthodes utilisées dans mon travail expérimental ont été décrites dans des articles publiés (Gaucher *et al.*, 2012 2013) et sont identiques à celles utilisées pour les expériences traitant de l'influence de la NA au niveau cortical. En conséquence, nous ne donnerons ici qu'un résumé des méthodes qui s'applique à l'ensemble des résultats décrits dans ce manuscrit.

### 2.1 Animaux

Les enregistrements ont été réalisés au niveau du cortex auditif primaire de cobayes tricolores, ayant un fond génétique hétérogène, sans préférence de sexe. Les animaux sont élevés dans notre laboratoire à une température de 22-24°C, un taux d'humidité de 50-55%, un cycle jour/nuit de 12h/12h, sans restriction de boisson ou de nourriture. Les animaux avaient entre 3 et 7 mois (450 - 950g) au moment de l'expérience.

### 2.2 Réponses du tronc cérébral auditif (ABR)

Deux à cinq jours avant l'expérience, l'audiogramme des animaux a été vérifié par analyse des réponses du tronc cérébral auditif (Auditory Brainstem Response, ABR) sous anesthésie (isoflurane 2.5%). L'ABR est obtenu par un enregistrement différentiel entre 2 électrodes sous cutanées (SC25-NeuroService) l'une placée au niveau du vertex l'autre au niveau de l'os mastoïde ; la masse étant placée dans les muscles de la nuque. Une interface et un logiciel dédié (Centor-USB, Deltamed France) permettent de moyenniser les différences de potentiel entre les deux électrodes lors de la présentation par un haut-parleur intra-auriculaire (Etymotic Research ER1) de sons purs à neuf fréquences (entre 0,5 à 32kHz) entre 70 et 0 dB. Les audiogrammes de nos animaux sont conformes à ceux décrits dans la littérature (Robertson et Irvine 1989; Gourévitch et Edeline 2011, Gourévitch et al. 2009) (Gourévitch and Edeline, 2011; Gourévitch et al., 2009; Robertson and Irvine, 1989).

### 2.3 Chirurgie

L'animal est anesthésié à l'Uréthane (1,15 g.kg<sup>-1</sup>,i.p.) et réinjecté lorsque des mouvements réflexes à un pincement de la patte sont observés (0.5g.kg<sup>-1</sup>,i.p.), généralement toutes les 1h30 après la fin de la chirurgie. Une dose d'atropine sulfate (0.06mg.kg<sup>-1</sup>,i.p.) est injectée pour prévenir les sécrétions bronchiales. L'animal est placé dans un cadre stéréotaxique, maintenu par des barres d'oreilles et une pièce de gueule. Après injection d'anesthésique local (Xylocaine 2%), la peau du crâne est incisée ; les muscles temporaux sont dégagés au ciseau et à la rugine. Une craniotomie est alors réalisée : elle fait 7-8 mm dans l'axe antéro-postérieur à partir du point de contact entre les sutures pariétales et temporales et 8-10 mm dans l'axe dorso-ventral. La dure-mère est enlevée sous loupe binoculaire à l'aide de pinces fines. Pour limiter la formation d'un œdème, le liquide céphalo-rachidien est drainé au niveau de la cysterna. Le crâne de l'animal est fixé à un support par un chapeau en ciment dentaire ce qui permet de maintenir la tête de l'animal sans barres d'oreille ni pièce de gueule. Le porte-électrodes est également fixé au cadre stéréotaxique. A la fin de la chirurgie, le cadre stéréotaxique supportant l'animal est placé dans une enceinte insonore (IAC modèle 01). Durant l'ensemble de la chirurgie et des enregistrements la température de l'animal est maintenue autour de 37°C. A l'issue de la session d'enregistrement, une dose létale de pentobarbital sodique (>200 mg.kg<sup>-1</sup>,i.p.) est injectée.

## 2.4 Enregistrements

Nous utilisons des matrices de 16 électrodes de tungstène (diamètre 33  $\mu\text{m}$ , impédance 1-2 MOhm) réparties en deux rangées de 8 électrodes (Tucker-Davis Technologie, TDT). La distance entre deux électrodes d'une rangée est de 350  $\mu\text{m}$ , celle entre les deux rangées de 1000  $\mu\text{m}$ . Une masse est insérée entre la dure-mère et le crâne au niveau du cortex pariétal contralatéral. Nos enregistrements sont réalisés au niveau de AI et parfois de DC, la localisation de ces aires étant déterminée par la vascularisation corticale (Edeline and Weinberger, 1993; Edeline et al., 2001; Manunta and Edeline, 1999; Wallace et al., 2000). L'espacement entre les électrodes utilisées permet d'échantillonner la quasi-totalité de la tonotopie (voir Figure 22). Le signal brut est amplifié 10000 fois (Medusa, TDT) et est traité par un système d'acquisition multicanaux RX5 (Tucker-Davis technologie). Le signal est filtré (600-10000Hz) pour extraire l'activité multi-unitaire (MUA). Un logiciel d'acquisition codé en MatLab permet de visualiser les décharges neuronales des 16 électrodes pendant l'expérience. Un seuillage manuel, différent pour chaque électrode, est effectué au début de chaque séance d'enregistrement et reste identique avant et après application d'agent pharmacologique. L'activité MUA collectée lors de nos expériences est issue de trois à huit neurones différents.

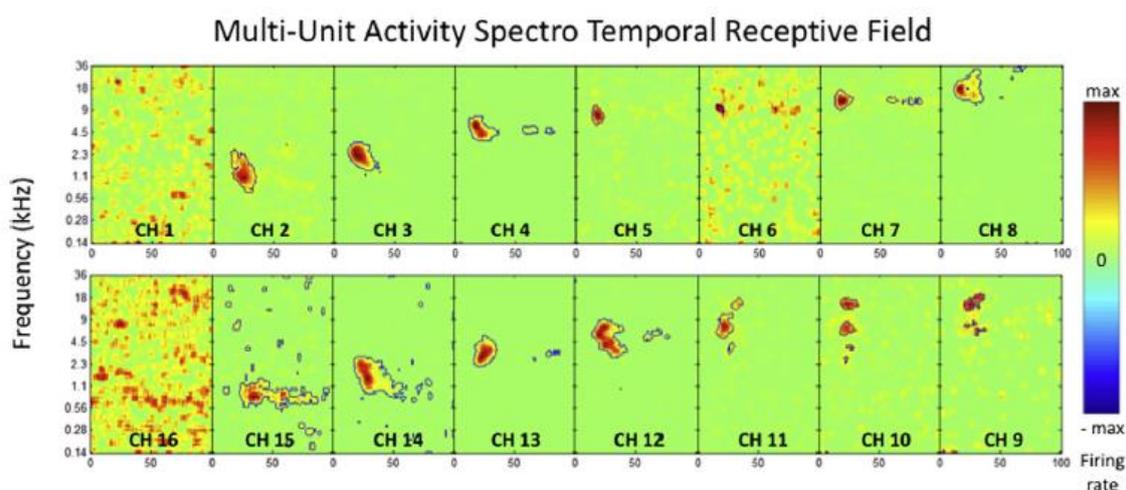


Figure 22 : Exemple de STRFs enregistrés au niveau de l'aire AI chez le cobaye. Notez la progression régulière de la BF des champs récepteurs depuis le point le plus rostral à gauche (Ch1, Ch16) jusqu'au point le plus caudal à droite (Ch8, Ch9).

## 2.5 Stimuli

Les stimuli auditifs sont générés sous MatLab et présentés par un haut-parleur préalablement calibré (Fostex, modèle FE87E) placé à deux centimètres de l'entrée du conduit auditif de l'animal. Ce haut-parleur a une courbe de réponse plate ( $\pm 3$  dB SPL) de 140Hz à 36kHz.

### 2.5.1 Stimuli artificiels

Les STRFs ont été construits à partir de sons purs de 50 msec répétés 8 fois à chaque fréquence testée. Ces dernières représentent six (0.14–9, 0.28–18, or 0.56–36kHz) ou huit (0.14–36 kHz) octaves, suivant la portion de la carte tonotopique couverte par les électrodes. Les stimuli sont présentés dans un ordre pseudo-aléatoire à une cadence de 2 Hz. Nous avons également utilisé des stimuli similaires avec une cadence plus rapide (4 Hz) à des fins de prospection.

### 2.5.2 Stimuli naturels

Par déterminer les réponses neuronales à des sons de communications, nous avons utilisé trois vocalisations conspécifiques et cinq vocalisations hétérospécifiques. Les vocalisations conspécifiques utilisés ont forte signification comportementale (Berryman, 1976), et comprennent un Purr (recherche de contact, comportement sexuel, interactions mère-jeune), un Chutter (situations de détresse modérée : séparation, femelle non réceptive, mâle dominé) et un Whistle (alerte, anticipation de nourriture) enregistrés à partir d'animaux de notre colonie.

Dans le jeu de vocalisations hétérospécifiques, trois ont une enveloppe et un spectre de puissance le plus proche possible de ceux des vocalisations conspécifiques et deux diffèrent fortement des vocalisations conspécifiques. Au Purr correspond la stridulation de la Sauterelle à sabres (*Decticus verrucivorus*), au Chutter correspond le sifflement du Dauphin (*Tursiops truncatus*) et au Whistle correspond le cri de détresse du lapin (*Sylvilagus floridanus*). Les deux autres vocalisations hétérospécifiques sont le chant de l'Alouette des champs (*Alauda arvensis*) et celui de la Rousserolle verderolle (*Acrocephalus palustris*).

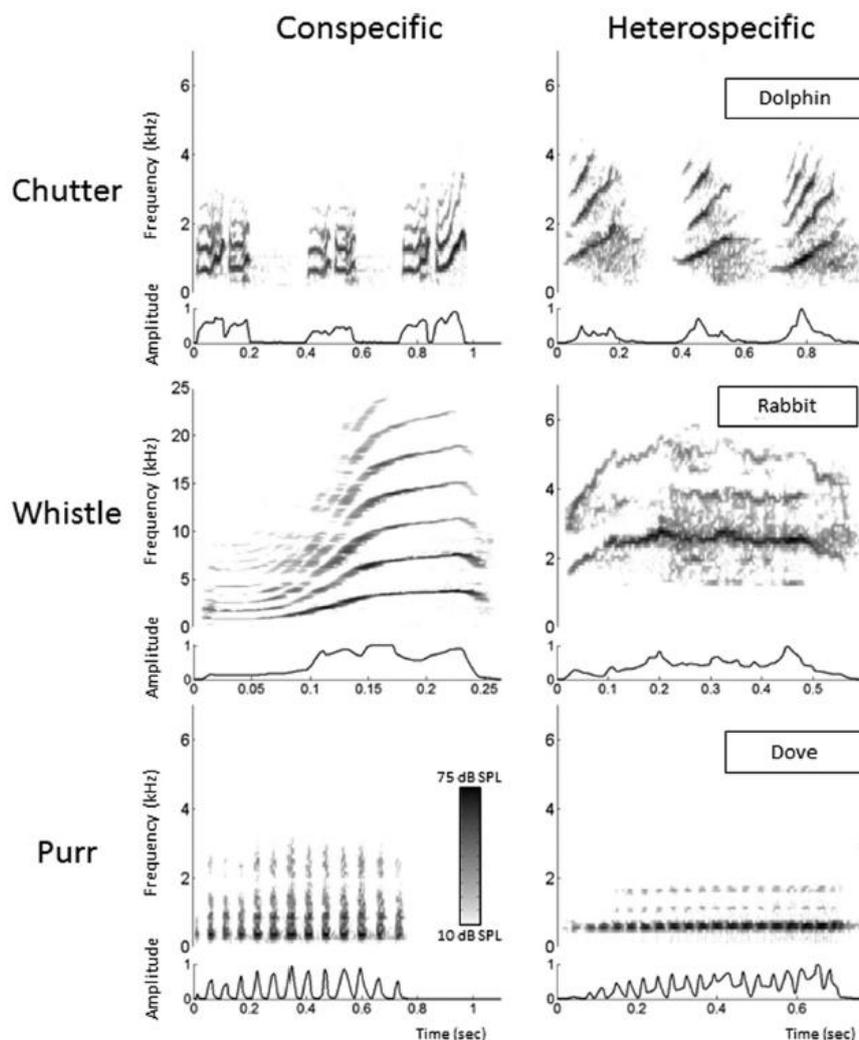


Figure 23 : Spectrogrammes et enveloppes de six vocalisations utilisées comme stimuli dans nos expériences.

## 2.6 Protocole

L'insertion d'une matrice de 16 électrodes à travers la pie-mère entraîne une déformation mécanique du cortex. Par conséquent, un temps d'attente d'au moins 30 minutes est respecté avant de commencer à tester les activités neuronales et de modifier la profondeur des électrodes. La profondeur moyenne des enregistrements se situe entre 400 et 1000 $\mu$ m sous la pie mère, ce qui correspond aux couches II/III à IV d'après les travaux anatomique de Wallace et Palmer (2008). Cependant en raison de la forme du cortex, il est possible que la profondeur des électrodes ne soit pas uniforme. Une fois que des STRFs clairs sont obtenus pour au moins 50% des électrodes, la stabilité de la préparation est évaluée en enregistrant trois STRFs consécutifs (chacun durant 6 minutes). Une fois la stabilité jugée satisfaisante, le protocole d'application des agents pharmacologiques peut démarrer. Tous les agents pharmacologiques sont appliqués de manière topique, directement à la surface du cortex (Gaucher et al. 2013b). Comme détaillé ci-dessous, un protocole légèrement différent a été utilisé pour les antagonistes GABAergiques (Gabazine, GBZ, CGP55845) et les agonistes noradrénergiques (Isoprotérenol, Clonidine, Phénylphrine).

### 2.6.1 Modulation GABAergique

Les sons purs permettant de construire le STRF sont présentés à trois intensités (18 minutes), suivi de trois minutes d'activité spontanée, puis de la présentation des vocalisations à 75dB SPL. Chaque vocalisation est présentée 20 fois. La durée totale du jeu de stimuli est de 30 minutes, suivie de 4 minutes d'application de l'agent pharmacologique. Le même jeu de stimuli est ensuite présenté immédiatement après application et une heure après application, à condition que la stabilité des enregistrements soit satisfaisante.

### 2.6.2 Modulation Noradrénergique

Avant application, les sons purs permettant de construire le STRF, et le jeu de vocalisations conspécifique plus une vocalisation hétérospécifique sont présentés à 75 dB SPL, et une minute d'activité spontanée est enregistrée (durée totale 8 à 10 minutes). L'agent pharmacologique est ensuite appliqué quatre minutes, puis le jeu de stimuli présentés avant application est répété six à dix fois, afin de pouvoir analyser le décours temporel des effets (1 point toute les 8 à 10 minutes).

## 2.7 Analyses

### 2.7.1 Réponse aux sons purs

Les STRFs sont construit à partir des PSTHs moyens obtenus pour chaque fréquence, avec une résolution de 1msec. Pour chaque STRF, la BF est définie comme la fréquence à laquelle le taux de décharge le plus fort est enregistré. Un seuil automatique a été utilisé pour séparer l'activité du bruit de fond et tracer un contour significatif du STRF, fixé à la moyenne de l'activité basale (10 premières msec du STRF) plus six fois l'écart-type (le liseré noir sur les STRFs Figure 22 correspond au contour significatif obtenu par cette méthode). A partir de ces pics significatifs d'activité du STRF, trois mesures sont extraites. (i) La largeur de bande correspond à la somme de l'étendue fréquentielle de tous les pics significatifs exprimée en octaves, (ii) la durée de réponse correspond à la différence de temps entre le dernier et le premier PA du pic significatif, et (iii) la force de réponse correspond au nombre total de PA contenus dans les pics significatifs.

### 2.7.2 Réponses aux vocalisations

Deux paramètres sont directement extraits des réponses aux vocalisations : (i) le taux de décharge évoqué (FR), et (ii) le coefficient de reproductibilité temporelle (CorrCoef). Ce dernier correspond à la covariance normalisée entre chaque paire de trains de PAs émis en réponse à une vocalisation donnée. L'influence du taux de décharge sur ce dernier paramètre a été testée par simulations, et il apparaît que cet index n'est pas lié au taux de décharge (C. Huetz, données non publiées). Nous avons utilisé un critère basé sur ces deux paramètres pour sélectionner les réponses aux vocalisations (CorrCoef > 0.15 et FR > 1.5 spike.sec<sup>-1</sup>). Si ce critère est validé pour au moins une vocalisation, l'enregistrement est pris en compte dans nos analyses.

### 2.7.3 Corrélation d'activité entre sites corticaux

Le calcul des corrélations de signal et de bruit (telles que décrites en introduction, chapitre 1.5.4.2 et dans Averbeck et al, 2006) est un moyen de déterminer si les activités simultanées de deux sites corticaux sont d'une part sensible de la même manière à un paramètre du stimulus (corrélations de signal) et d'autre part si l'activité des deux sites corticaux est liée (corrélation de bruit). La corrélation de signal donne une information sur la redondance des deux sites corticaux, alors que la corrélation de bruit renseigne sur la covariation de la variabilité de l'activité des deux sites corticaux. Le calcul des corrélations de signal et de bruit a été fait de la même manière pour les réponses aux sons purs ou aux vocalisations. Dans le cas des corrélations de bruit, le taux de décharge évoqué en réponse à chaque stimulus est normalisé par le taux de décharge moyen des réponses à ce stimulus. Ensuite, les taux de décharges normalisés des réponses à chaque présentation de chaque stimulus sont pris en compte pour une paire de sites corticaux, et le coefficient de Pearson de ce nuage de points est calculé. La moyenne des valeurs du coefficient de Pearson obtenues pour chaque paire d'enregistrements est ensuite prise en compte. Dans le cas des corrélations de signal, le coefficient de Pearson est calculé entre les taux de décharges moyens des réponses évoquées de la paire de sites corticaux à chaque stimulus. La moyenne des coefficients obtenus à chaque paire de sites corticaux est prise en compte.

### 2.7.4 Information mutuelle

Dans notre étude, le calcul de l'information mutuelle (MI) a été réalisé suivant une méthode estimant l'identité du stimulus (voir paragraphes 1.5.3.3 et 1.5.4.3). Le décodeur utilisé est basé sur la comparaison de chaque PSTH obtenu en réponse à un stimulus avec les PSTHs moyens des réponses à chaque stimulus. De cette manière, chaque PSTH obtenu en réponse à un stimulus peut être associé au PSTH moyen avec lequel la distance euclidienne est la plus faible. Ainsi une matrice de confusion entre le stimulus ayant déclenché l'apparition de chaque réponse et le stimulus prédit par le décodeur peut être construite, et la MI peut être calculée. Dans nos analyses, nous avons séparé l'information portée par le taux de décharge des neurones de l'information portée par les motifs temporels. Pour ce faire, nous avons utilisé neuf résolutions temporelles différentes pour construire les PSTHs, la plus faible correspondant à la longueur du stimulus, et correspondant au taux de décharge évoqué, la plus forte correspondant à 1 msec. Enfin, nous avons pris en considération la MI portée par un site cortical unique (enregistré sous une électrode) et la MI portée par une population (enregistrée simultanément sous 16 électrodes au maximum). Dans les deux cas la MI est calculée suivant la méthode décrite ci-dessus, mais dans le cas de la population de neurones les PSTH obtenus sous les électrodes sont concaténés au préalable. L'utilisation de données simulées a permis de déterminer le seuil de la chance pour la MI.

### 2.7.5 Redondance des réponses

La méthode de calcul de la redondance utilisée est semblable à celle pratiquée dans d'autres études (Narayanan et al., 2005; So et al., 2012). Cette méthode repose sur la comparaison entre l'information portée par une population de neurones et l'information portée individuellement par chaque neurone de cette population. Si la différence entre l'information portée par la population et la somme d'information portée par chaque neurone composant la population est positive, alors l'activité des neurones est synergique. A l'inverse, une différence négative montre que l'information portée par les neurones est redondante. Dans notre étude, nous avons enregistré l'activité neuronale en seize points de la carte corticale. Les sites corticaux dont les réponses aux vocalisations de sont pas significatives ont été exclus, et nous avons quantifié la redondance entre l'activité des sites corticaux restant. Nous avons fait varier le nombre de sites corticaux utilisés pour le calcul de la redondance, de deux sites à l'ensemble des sites dont l'activité évoquée est significative.

## 3 Résultats

### 3.1 Effets d'une réduction des inhibitions corticales sur le traitement de l'information sensorielle dans le cortex auditif primaire.

Les résultats présentés ci-dessous sont un résumé de l'article publié par Gaucher et al. en 2013b.

#### 3.1.1 Rappel du contexte de l'expérience

Le but ultime d'un cortex sensoriel est de générer une activité neuronale en réponse à un stimulus qui soit suffisamment rapide et reproductible pour assurer son identification, ou à minima pour pouvoir le différencier d'autres stimuli. Cette approche suppose que de l'information concernant l'identité du stimulus est présente dans les trains de potentiels évoqués, et la question majeure soulevée par ce concept concerne le code utilisé par les neurones pour transmettre l'information. Au niveau du cortex auditif, plusieurs types de codes ont été envisagés, et une controverse reste présente entre les codes basés sur le taux de décharge des neurones et les codes basés sur l'organisation temporelle des trains de PAs. Des travaux récents ont cependant mis en valeur l'efficacité de codes basés sur l'organisation temporelle des trains de PAs (voir introduction générale, paragraphe 1.5.5 page 51). Cependant, en dépit du nombre important de travaux cherchant à percer le code neuronal basé sur les motifs temporels, peu d'études se sont penchées sur les processus physiologiques conduisant à leur apparition au niveau cortical, et en particulier sur le rôle de la balance entre excitations et inhibitions (voir paragraphe 1.5.6 page 53, Rosen et Mooney, 2003 ; Pinaud et al., 2008). Nous avons donc voulu déterminer les conséquences d'un blocage partiel des inhibitions corticales sur les performances discriminatives du cortex auditif primaire en appliquant des antagonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> sur l'ensemble du cortex auditif. Nous avons appliqué de façon topique des antagonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub> (gabazine, GBZ) et GABA<sub>B</sub> (Saclofen et CGP55845, abrégé par CGP) à la surface du cortex en enregistrant simultanément seize sites du cortex auditif primaire. Nous avons quantifié les STRFs avant et après application d'agents pharmacologiques, ainsi que les réponses corticales à des vocalisations conspécifiques et hétérospécifiques, analysées en termes de force des réponses évoquées (taux de décharge évoqué) et de reproductibilité temporelle (CorrCoef). Nous avons également calculé la MI portée par le taux de décharge et les motifs temporels au niveau de chaque site et au niveau de la population, avant et après application des agents pharmacologiques.

#### 3.1.2 Résultats

##### 3.1.2.1 Effets sur les champs récepteurs

L'application de GBZ induit trois effets significatifs sur les STRFs : (i) une augmentation de la gamme de fréquences auxquelles répond le site cortical (de  $1 \pm 0.09$  à  $1.7 \pm 0.17$  octave;  $p < 0.001$ ), (ii) une augmentation de la durée des réponses évoquées (de  $21.7 \pm 2.25$  à  $39.9 \pm 2.74$  ms;  $p < 0.001$ ) et (iii) une augmentation de la force des réponses (de  $12.2 \pm 1.69$  à  $71.1 \pm 12.9$  PAs;  $p < 0.001$ ). L'application de sérum physiologique, de saclofen et de CGP n'induit pas de changement de la gamme de fréquence à laquelle répondent les sites corticaux et de la durée des réponses. Seule une légère augmentation significative de la force des réponses a été observée après application de CGP à  $10 \mu\text{M}$ , mais une diminution de ce même paramètre après application de CGP à  $50 \mu\text{M}$  est observée. Ces résultats montrent qu'une diminution des inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> tend à accroître le STRF dans la dimension fréquentielle et temporelle.

### 3.1.3 Effets sur les réponses aux vocalisations

#### 3.1.3.1 Taux de décharge et reproductibilité temporelle

Les réponses significatives aux vocalisations ont été sélectionnées sur la base du taux de décharge évoqué ( $>1.5 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$ ) et du CorrCoef ( $>0.15$ ). Au sein de ce sous-ensemble de réponses, l'application de GBZ induit une augmentation significative du taux de décharge évoqué ( $8.5 \pm 0.4$  vs  $15.1 \pm 0.6 \text{ spike}\cdot\text{s}^{-1}$ ;  $p < 0.0001$ ), et induit une augmentation du CorrCoef ( $0.11 \pm 0.01$  vs  $0.18 \pm 0.01$ ;  $p = 0.0007$ ). Cette dernière provient à la fois d'une amélioration des motifs temporels présents avant application et de l'apparition de motifs au niveau de sites corticaux n'en présentant pas avant application. Les antagonistes GABAB (Saclofen et CGP) n'induisent pas de changements significatifs du taux de décharge ou du CorrCoef.

D'autre part, l'examen des rasters obtenus à partir des réponses neuronales aux vocalisations semble montrer que l'amélioration de la reproductibilité temporelle induite par la GBZ repose sur deux phénomènes distincts : d'une part l'activité des neurones est augmentée durant les pics constituant le motif temporel, et d'autre part l'activité des neurones semble diminuée entre ces pics. Afin de vérifier cette assertion, nous avons fait une moyenne des pics de réponse présents dans les PSTHs avant et après application de GBZ. Ces résultats montrent qu'après application de GBZ, l'activité des neurones après le pic de réponse est plus fortement diminuée qu'avant application. Ce résultat montre paradoxalement qu'une levée partielle des inhibitions sous-tendues par les récepteurs  $\text{GABA}_A$  peut conduire à une augmentation de l'inhibition phasique présente dans les réponses à des stimuli naturels.

#### 3.1.3.2 Information mutuelle et redondance

Pour chacun de nos enregistrements, nous avons quantifié la MI avant et après application d'agents pharmacologiques pour neuf résolutions temporelles différentes (de 264 msec, durée de la vocalisation la plus courte, à 1 msec). L'application de GBZ induit une augmentation significative de la MI pour toutes les résolutions temporelles utilisées, nous nous sommes donc focalisé sur deux résolutions : 264 msec, correspondant à la MI portée par le taux de décharge ( $MI_{FR}$ ) et 8msec, correspondant à la MI portée par les motifs temporels des réponses neuronales ( $MI_{8ms}$ ). La résolution 8msec a été privilégiée d'après les résultats de Schnupp et collègues (2006) et de Huetz et collègues (2009). En moyenne, l'application de GBZ induit une augmentation significative de la  $MI_{FR}$  et de la  $MI_{8ms}$ . A l'inverse, l'application de sérum physiologique ou d'antagonistes des récepteurs  $\text{GABA}_B$  n'induit pas de changements significatifs de la  $MI_{FR}$  ou de la  $MI_{8ms}$ . Une levée des inhibitions sous-tendues par les récepteurs  $\text{GABA}_A$  induit donc une augmentation de l'information portée par le taux de décharge et par les motifs temporels. Ces résultats reflètent les effets de la GBZ à niveau de chaque site cortical enregistré, mais les capacités de codage du cortex auditif reposent vraisemblablement sur l'activité évoquée de populations de neurones répartis sur l'ensemble de la carte corticale. Nous avons donc quantifié l'information portée par les différents sites corticaux enregistrés simultanément dans nos expériences ( $MI_{population}$ , par opposition à  $MI_{individual}$  l'information portée par un site cortical). Pour ce faire, nous avons concaténé les PSTH obtenus au niveau des différents sites corticaux après les avoir sélectionnés suivant deux critères : (i) le site cortical doit répondre significativement à au moins une vocalisation et (ii) la MI de ce site doit être supérieure au biais (voir Méthodes). Les matrices de confusion obtenues à partir de ces PSTH concaténés montrent qu'en condition contrôle les capacités discriminatives d'une population de neurones corticaux sont élevées, même si des stimuli ayant des paramètres acoustiques proches sont parfois confondus. En moyenne, la  $MI_{population}$  calculée à partir de l'organisation temporelle des réponses neuronales est

significativement plus élevée que la  $MI_{\text{population}}$  calculée à partir du taux de décharge. De manière surprenante, aucun des agents pharmacologique utilisés n'a d'effet significatif sur la  $MI_{\text{population}}$ , que cette dernière soit calculée à partir du taux de décharge ou des motifs temporels. La  $MI$  calculée à partir des réponses d'une population de sites corticaux n'est donc pas affectée par la GBZ, alors que la  $MI$  calculée sur chacun des sites individuellement est augmentée. Ce résultat paradoxal suggère que bien que la GBZ augmente l'information au niveau de chaque site cortical, l'information ajoutée est redondante entre les sites, laissant l'information portée par la population inchangée.

Nous avons testé cette hypothèse *via* deux approches. D'une part, nous avons quantifié la  $MI_{\text{population}}$  pour différentes tailles d'ensembles de sites corticaux (2 à 16 sites), et comparé cette valeur de  $MI$  à la somme des  $MI_{\text{individual}}$  des sites composant l'ensemble (via le calcul du  $P_{\text{ensemble}}$ , voir Méthodes). Nos résultats montrent qu'avant et après application de GBZ, le  $P_{\text{ensemble}}$  est négatif et inversement proportionnel au nombre de sites corticaux considérés, ce qui indique que les réponses neuronales en différents points de la carte corticale sont redondantes. La différence entre les valeurs de  $P_{\text{ensemble}}$  avant et après application de GBZ reflètent la différence de redondance avant et après application. Ici, l'application de GBZ induit une augmentation claire de la redondance. Au contraire, les antagonistes des récepteurs  $GABA_B$  n'induisent pas d'effet marqué sur la redondance.

D'autre part, la redondance entre sites corticaux peut également être analysée par les corrélations de signal (voir paragraphe 2.7.3). Nos résultats montrent que le coefficient de Pearson calculé entre les réponses moyennes aux vocalisations pour chaque paire de neurones augmente significativement après application de GBZ (de  $0.46 \pm 0.04$  à  $0.77 \pm 0.02$ ;  $p < 0.001$ ). Cette augmentation des corrélations de signal montre que chaque paire de sites corticaux tend à répondre de manière similaire aux mêmes stimuli. D'un autre côté, l'analyse des corrélations de bruit entre paires de sites corticaux permet quant à elle de caractériser une covariation d'activité entre ces deux sites, qui peut refléter une connexion anatomique entre eux ou une entrée commune. Dans nos données, les corrélations de bruit sont augmentées après application de GBZ (de  $0.31 \pm 0.02$  à  $0.45 \pm 0.03$ ;  $p < 0.001$ ), ce qui suggère que la covariabilité des réponses de chaque paire de sites corticaux est diminuée. Ce résultat suggère que la force des entrées communes à chaque paire de sites corticaux est augmentée après application de GBZ.

Ces résultats indiquent que l'application de GBZ induit une homogénéisation des réponses neuronales, augmentant de fait leur redondance. Notons néanmoins qu'ici le coefficient de Pearson n'a été calculé sur des données à deux dimensions, limitant cette approche aux corrélations entre paires de neurones.

### 3.1.4 Discussion de cette étude

Les résultats de cette étude montrent qu'un blocage partiel des récepteurs  $GABA_A$  induit une expansion des STRFs corticaux, une augmentation des réponses corticales aux vocalisations et une amélioration de la reproductibilité temporelle de ces dernières. En conséquence, les performances discriminatives de chaque site cortical (quantifié *via* la  $MI$ ) sont augmentées, à la fois en terme de taux de décharge et d'organisation temporelle des décharges. Cependant, lorsque l'inhibition sous-tendue par les récepteurs  $GABA_A$  est réduite, l'information portée par une population de sites corticaux n'est pas modifiée, et nous supposons que ce résultat vient du fait que la redondance entre réponses neuronales est augmentée après application de GBZ. Ces résultats suggèrent qu'en condition physiologique les inhibitions corticales participent à la réduction de la redondance des réponses corticales.

#### 3.1.4.1 *Influence de la GBZ sur les STRFs*

La sélectivité à la fréquence des neurones est expliquée par deux hypothèses dans la littérature. Initialement, des études basées sur des protocoles de two-tone suppression (voir chapitre 1.4.4.1 page 33) ont mis en évidence des phénomènes d'inhibition latérale (Brosch and Schreiner, 1997), et des expériences d'application de Bicuculine ont montré des baisses de sélectivité fréquentielle en accord avec cette hypothèse (Wang et al., 2000, 2002a). Cependant, des expériences basées sur des enregistrements de conductances excitatrices et inhibitrices convergeant sur un neurone en réponse à la présentation d'un son pur montrent que ces dernières sont équilibrées, que le stimulus présenté soit proche de la BF ou non (Voir chapitre 1.4.4.3 page 37) (Wehr et Zador, 2003, 2005 ; Tan et al., 2004 ; mais voir Wu et al., 2008). Nos résultats montrent que les inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> influencent la sélectivité fréquentielle et temporelle des neurones corticaux, mais suggèrent également que ce résultat est sous-tendu par des mécanismes d'inhibition feed-forward (voir ci-après), compatible avec une vision du fonctionnement cortical basé sur le co-tuning entre excitations et inhibitions.

De manière surprenante, nos résultats ne montrent pas d'effets des antagonistes des récepteurs GABAB utilisés, alors que plusieurs études *in vitro* ont montré que des courants ioniques sous-tendus par l'activation de ces récepteurs sont présent au niveau de neurones corticaux en réponse à une activation du cortex ou des entrées thalamiques (Cox et al., 1992; Cruikshank et al., 2002; Hefti and Smith, 2000; Metherate and Ashe, 1994; Wehr and Zador, 2005). Il est possible que les courants sous-tendus par les récepteurs GABA<sub>B</sub> soit trop lents (160 à 170 msec chez Cox et al., 1992) et de trop faible amplitude (4 à 5 mV, même référence) pour affecter les interactions entre les PPSE et les PPSI impliquée dans la réponse rapide des neurones corticaux.

#### 3.1.4.2 *Influence de la GBZ sur les réponses aux vocalisations*

Un nombre restreint d'études ont cherché à moduler les inhibitions corticales tout en présentant des sons de communication (voir chapitre 1.5.6 page 53). Au niveau du HVC de l'oiseau, l'étude de Rosen et Mooney (2003) a pointé que les motifs temporels présents dans les réponses neuronales au chant propre de l'oiseau ne sont pas affectés par un blocage des récepteurs GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub>. Au niveau du noyau NCM (considéré comme l'analogue fonctionnel du cortex auditif secondaire chez le mammifère), Pinaud et collègues (2008) ont montré qu'un blocage partiel des récepteurs GABA<sub>B</sub> augmente le caractère phasique et diminue le caractère tonique des réponses neuronales. Ces résultats sont similaires à ceux observés dans notre étude, qui présente une augmentation des pics d'activité phasiques dans les PSTH des réponses neuronales aux vocalisations après application de GBZ. Cependant, en opposition avec nos résultats, et de manière surprenante, l'étude de Pinaud et collègues (2008) ne rapporte pas d'effets de la Bicuculine sur la sélectivité fréquentielle des neurones du NCM.

Nos résultats indiquent qu'une réduction des inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> entraîne une amélioration des motifs temporels présents dans les réponses neuronales aux vocalisations, et ce par deux mécanismes : d'une part une augmentation d'activité évoqué au sein des pics phasiques de réponse, et d'autre part une diminution d'activité entre ces pics. Ces deux effets peuvent s'expliquer par le fait que la réduction du nombre de récepteurs GABA<sub>A</sub> activables après application de GBZ tend à lever une partie de l'inhibition tonique qui touche l'ensemble des neurones corticaux. En effet des travaux ont mis en évidence l'existence d'inhibitions toniques sous-tendues par une classe particulière de récepteurs GABA<sub>A</sub> extrasynaptiques (Fishell and Rudy, 2011; Krook-Magnuson et al., 2008). Dans notre étude, la levée d'inhibition tonique augmente l'excitabilité

des neurones pyramidaux mais aussi celle des interneurons inhibiteurs, ce qui tend à augmenter l'efficacité de processus d'inhibition feed-forward. En d'autres termes, après application de GBZ les neurones pyramidaux et les interneurons inhibiteurs sont plus fortement activés par les entrées thalamiques, conduisant à une augmentation du nombre de PAs émis en réponse à des caractéristiques saillantes du stimulus, et à une suppression d'activité plus importante entre ces moments. Cette augmentation du contraste entre périodes de forte activation et forte inhibition conduit à une augmentation de la reproductibilité temporelle des réponses neuronales. De plus, l'ordre des séquences d'activation/inactivation des neurones étant dépendante des paramètres acoustiques de chaque vocalisation, le blocage partiel des inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> renforce les différences entre les réponses neuronales émises en réponse aux différentes vocalisations. En conséquence, au niveau d'un site cortical donné un blocage partiel des inhibitions intra-corticales augmente l'information portée par les neurones simplement en améliorant la similarité des réponses à un stimulus donné tout en augmentant les différences entre les réponses à différents stimuli.

### *3.1.4.3 Rôle des inhibitions dans le codage par population*

Bien que l'information portée par l'activité de chacun des sites corticaux enregistrés soit augmentée après application de GBZ, l'information portée par l'activité de la population formée de ces sites n'est pas affectée. Il a été montré que, en comparaison avec les neurones des relais sous-corticaux, l'activité des neurones corticaux suit moins efficacement les variations rapides des sons de communication (Joris et al., 2004). La diminution globale de l'inhibition corticale déclenchée par l'application de GBZ dans nos expériences favorise un mode d'activité du cortex majoritairement dirigé par les entrées thalamiques, par conséquent l'activité des neurones corticaux pourrait mieux refléter les variations des paramètres acoustiques du stimulus, par rapport à la situation contrôle. De fait, la redondance entre l'activité des différents sites corticaux en réponse à une vocalisation est augmentée puisque les réponses des différents sites corticaux ont des profils similaires. Au vu de ce résultat, un des rôles physiologique des inhibitions corticales pourrait être de favoriser des réponses neuronales moins corrélées avec les variations du stimulus par rapport à celles des neurones sous-corticaux. Cette interprétation est en accord avec les idées développées par Chechik et collègues (2006), qui suggèrent que la redondance entre différents points d'une carte topique diminue proportionnellement à l'éloignement de la périphérie, et que ce phénomène est généralisable à tous les systèmes sensoriels. D'autre part, la réduction de la redondance dans l'activité de différents sites corticaux par le réseau inhibiteur se fait probablement en restreignant l'apparition de PA à des fenêtres temporelles précises, qui varient d'un site à l'autre. Ce phénomène fait écho aux hypothèses de « sparse code », dans lesquelles les neurones du système auditif répondrait à un nombre restreint de paramètres acoustiques avec un nombre réduit de PAs (DeWeese et al., 2003; Hromádka et al., 2008), de manière décorrélée d'un neurone à l'autre (Chen et al., 2012a). Enfin, dans une approche plus physiologique, Tremere et Pinaud (2011) ont montré qu'une altération des inhibitions GABAergiques (par l'œstradiol) peut modifier les performances discriminatives au niveau neuronal et comportemental, ce qui confirme que les motifs temporels des réponses neuronales sont des éléments-clefs sous-tendant les capacités de discrimination de l'animal (Shetake et al., 2011; Walker et al., 2008; Wang et al., 2007).

### 3.1.5 Article : Les inhibitions corticales réduisent la redondance d'information corticale

# Cortical Inhibition Reduces Information Redundancy at Presentation of Communication Sounds in the Primary Auditory Cortex

Quentin Gaucher,<sup>1,2</sup> Chloé Huetz,<sup>1,2</sup> Boris Gourévitch,<sup>1,2</sup> and Jean-Marc Edeline<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Neurosciences de Paris-Sud, UMR CNRS 8195 and <sup>2</sup>University Paris-Sud, 91405 Orsay cedex, France

In all sensory modalities, intracortical inhibition shapes the functional properties of cortical neurons but also influences the responses to natural stimuli. Studies performed in various species have revealed that auditory cortex neurons respond to conspecific vocalizations by temporal spike patterns displaying a high trial-to-trial reliability, which might result from precise timing between excitation and inhibition. Studying the guinea pig auditory cortex, we show that partial blockage of GABA<sub>A</sub> receptors by gabazine (GBZ) application (10  $\mu$ M, a concentration that promotes expansion of cortical receptive fields) increased the evoked firing rate and the spike-timing reliability during presentation of communication sounds (conspecific and heterospecific vocalizations), whereas GABA<sub>B</sub> receptor antagonists [10  $\mu$ M saclofen; 10–50  $\mu$ M CGP55845 (*p*-3-aminopropyl-*p*-diethoxymethyl phosphoric acid)] had nonsignificant effects. Computing mutual information (MI) from the responses to vocalizations using either the evoked firing rate or the temporal spike patterns revealed that GBZ application increased the MI derived from the activity of single cortical site but did not change the MI derived from population activity. In addition, quantification of information redundancy showed that GBZ significantly increased redundancy at the population level. This result suggests that a potential role of intracortical inhibition is to reduce information redundancy during the processing of natural stimuli.

## Introduction

The ultimate goal of any processing taking place in sensory cortices is to generate neuronal mechanisms that are fast and reliable enough for identifying and discriminating between natural stimuli. One of the main challenges of sensory physiology is to decipher these mechanisms. In the auditory cortex (ACx), several groups have provided compelling evidence indicating that the temporal spike patterns occurring at presentation of communication sounds provide the bases of a neural code for discriminating between such sounds (Narayan et al., 2006; Schnupp et al., 2006; Wang et al., 2007; Recanzone, 2008; Huetz et al., 2006, 2009). In addition, comparisons between neurometric and psychometric functions suggest that the temporal spike patterns of ACx neurons allows discrimination performance at the neuronal level that approaches those observed at the behavioral level (Narayan et al., 2007; Walker et al., 2008).

A central question now is to determine which key factors control the ability of cortical neurons to discriminate between communication sounds. In all sensory cortices, it has long been suggested that the neuron functional properties result from the interplay between excitatory and inhibitory inputs (Gilbert and Wiesel, 1985; Ebner and Armstrong-James, 1990; Calford, 2002; Hirsch, 2003; Swadlow, 2003; Oswald et al., 2006). In the ACx, previous studies have described that application of GABA<sub>A</sub> antagonists enlarges the spectral receptive fields (Wang et al., 2000, 2002) or modifies temporal modulation transfer function (Kurt et al., 2006). However, only very few attempts have been made to determine whether the balance between excitation and inhibition changes the abilities of ACx neurons to discriminate between natural stimuli. Disrupting intracellular GABA<sub>A</sub> or GABA<sub>B</sub> inhibition, Rosen and Mooney (2003) were unable to block neuronal selectivity for the bird's own song in zebra finch HVC neurons. In contrast, blocking GABA<sub>A</sub> receptors in the bird functional analog of nonprimary ACx (the NCM nucleus) increased the phasic components of responses to conspecific songs (Pinaud et al., 2008). Furthermore, it was shown that alterations of GABAergic inhibition (by manipulating the level of brain-generated estradiol) influence both neuronal and behavioral discriminative performances (Tremere and Pinaud, 2011). To determine the effects of intracortical inhibition on the ACx discriminative abilities, we assessed to what extent individual cortical sites and ensembles of cortical sites are affected when a partial blockage of GABA<sub>A</sub> or GABA<sub>B</sub> receptors is made on the entire ACx. To achieve this, we topically applied GABA<sub>A</sub> [gabazine (GBZ)] or GABA<sub>B</sub> [saclofen and CGP55845 (*p*-3-aminopropyl-*p*-diethoxymethyl phosphoric acid)]

Received Dec. 26, 2012; revised May 9, 2013; accepted May 12, 2013.

Author contributions: J.-M.E. designed research; Q.G. and J.-M.E. performed research; Q.G., C.H., and B.G. contributed unpublished reagents/analytic tools; Q.G., C.H., and B.G. analyzed data; Q.G., C.H., B.G., and J.-M.E. wrote the paper.

This work was supported by grants from the National Research Agency (HearFin, Program Neuro2011; Hearing Loss, Program Neuro2006) (J.-M.E.). Q.G. was supported by a fellowship from the Ministry of State Education and Research. We thank J. J. Eggermont and G. Shaw for their generous help with the acquisition software and N. Leresche for advices on the GABA<sub>B</sub> antagonists. Special thanks to Nathalie Samson and Pascale Leblanc-Veyrac for taking care of the guinea pig colony and to Sabrina Davis for improving the language of this manuscript.

Correspondence should be addressed to Jean-Marc Edeline, Centre de Neurosciences de Paris-Sud, UMR CNRS 8195, Université Paris-Sud, Bâtiment 446, 91405 Orsay cedex, France. E-mail: jean-marc.edeline@u-psud.fr.

DOI:10.1523/JNEUROSCI.0079-13.2013

Copyright © 2013 the authors 0270-6474/13/3310713-16\$15.00/0

(CGP)] antagonists to the cortical surface while recording cells simultaneously in 16 locations of the primary ACx tonotopic map. Spectrotemporal receptive fields (STRFs) were first quantified to ensure that the drug concentration/time of application was able to induce reliable changes on the STRFs of the neurons. Then, we analyzed the response strength and the spike-timing reliability at presentation of conspecific and heterospecific vocalizations before and after drug application. We quantified the amount of mutual information (MI) carried by firing rate and temporal patterns in control and drug conditions at both the single site and population level. We found that reducing the intracortical inhibition increased the information conveyed by individual sites but left the population information unaffected, indicating that intracortical inhibition contributes to reducing redundancy between cortical sites.

## Materials and Methods

### Subjects

Recordings were made in the primary ACx of adult pigmented guinea pigs of either sex. Animals, weighing 450–950 g (3–7 months old), came from our own colony housed in a humidity-controlled (50–55%) and temperature-controlled (22–24°C) facility on a 12 h light/dark cycle (lights on at 7:30 A.M.) with access to food and water *ad libitum*. All surgical procedures were performed in compliance with the guidelines determined by the national (JO 887-848) and European (86/609/EEC) legislations on animal experimentation, which are similar to those described in the *Guidelines for the Use of Animals in Neuroscience Research of the Society of Neuroscience*. Two to 3 d before each experiment, the animal's audiogram was determined by testing auditory brainstem responses (ABRs) under isoflurane anesthesia (2.5%), described previously by Gourévitch et al. (2009). The ABR was obtained by differential recordings between two subdermal electrodes (SC25; NeuroService) placed at the vertex and behind the mastoid bone. Averages of 500 responses were collected at nine frequencies (between 0.5 and 32 kHz) presented between 70 and 0 dB SPL to obtain the audiogram. All the animals used in the present study showed audiogram in the range reported previously for healthy guinea pigs (Robertson and Irvine, 1989; Gourévitch and Edeline, 2011).

### Surgical procedures

The animal was anesthetized by an initial injection of urethane (1.2 g/kg, i.p.) supplemented by additional doses (0.5 g/kg, i.p.) when reflex movements were observed after pinching the hindpaw (usually once or twice during the recording session). A single dose of atropine sulfate (0.06 mg/kg, s.c.) was given to reduce bronchial secretions. After placing the animal in a stereotaxic frame, a craniotomy was performed above the left temporal cortex. A local anesthetic (2% xylocaine) was liberally injected in the wound. The opening was 8 mm wide starting at the intersection point between parietal and temporal bones and 8–10 mm in height. The dura above the ACx was removed under binocular control, and the CSF was drained through the cisterna magna to prevent the occurrence of edema. After the surgery, a pedestal of dental acrylic cement was built to allow atraumatic fixation of the animal's head during the recording session. The stereotaxic frame supporting the animal was placed in a sound-attenuating chamber (model AC1; IAC). At the end of the recording session, a lethal dose of pentobarbital (>200 mg/kg, i.p.) was administered to the animal.

### Recording procedures

Data are from multiunit recordings in the primary ACx (area AI). Extracellular recordings were obtained from arrays of 16 tungsten electrodes (33  $\mu$ m diameter, <1 M $\Omega$ ) composed of two rows of eight electrodes separated by 1000  $\mu$ m (350  $\mu$ m between electrodes of the same row). A silver wire, used as ground, was inserted between the temporal bone and the dura mater on the contralateral side. The location of the primary ACx was estimated based on the pattern of vasculature observed in previous studies (Edeline and Weinberger, 1993; Manunta and Edeline, 1999; Wallace et al., 2000; Edeline et al., 2001). The raw signal was amplified 10,000 times (Medusa; Tucker-Davis Technologies) and was then processed by an RX5 multichannel data acquisition system (Tucker-Davis Technologies). The signal collected from each electrode was filtered (610–10,000 Hz) to extract multiunit activity (MUA).

The trigger level was set for each electrode to select the largest action potentials from the signal and was the same before and after drug application. Online and offline examination of the waveforms suggests that the MUA collected here was made of action potentials generated by three to eight neurons in the vicinity of the electrode. At the beginning of each experiment, we set the position of the electrode array in such a way that the two rows of eight electrodes sampled neurons responding from low to high frequency when progressing in the rostrocaudal direction (see example of tonotopic maps recorded with such an array in the study by Gaucher et al., 2012, their Fig. 1).

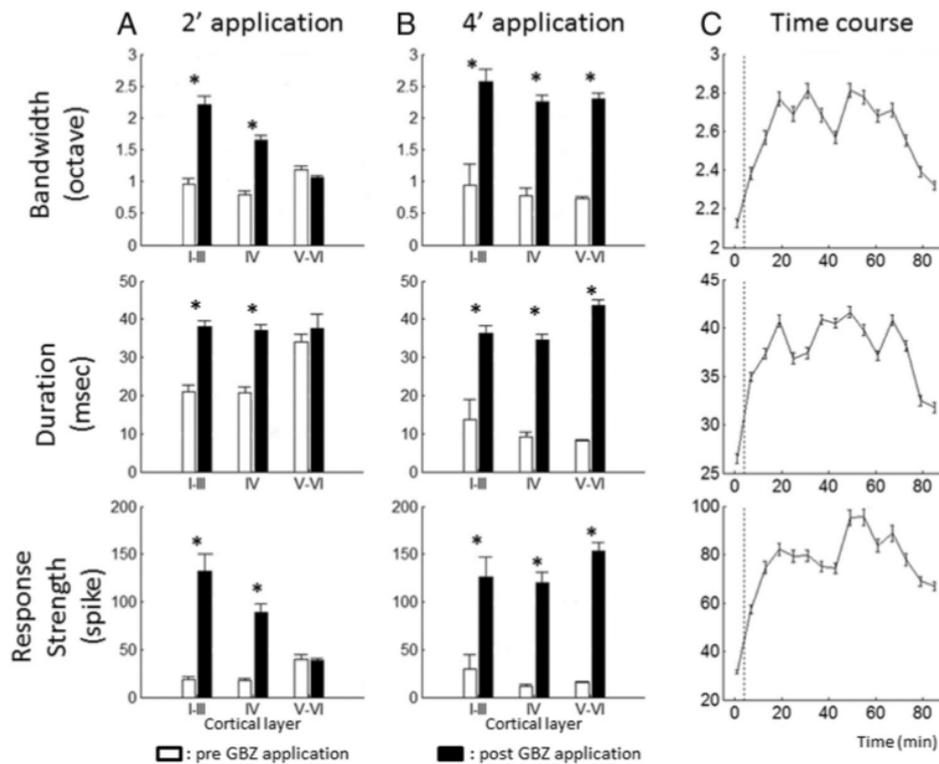
### Drug delivery

Topical application allows application of pharmacological agents on cortical areas and has been used previously in several brain regions (Riquimaroux et al., 1991, 1992; Jones and Barth, 2002; Caesar et al., 2003, 2008; Yu et al., 2008; Wang et al., 2009). Here, this technique was used because we aimed at assessing the consequences of GABA receptor blockage over the whole cortical map. During this manipulation, neuronal responses were simultaneously sampled from 16 different locations in the primary ACx. Several pilot studies were performed to determine (1) the GBZ concentration to be used and (2) the time course of the GBZ effect on ACx neurons. First, we looked for GBZ concentrations that can be applied *in vivo* without triggering epileptiform neuronal activity. Based on several *in vivo* studies (Darbin et al., 2006; Darbin and Wichmann, 2008; Tachibana et al., 2008; Wang et al., 2009), we opted for a 10  $\mu$ M GBZ concentration. However, this low concentration can still lead to abnormal (seizure-like) activities when continuously applied to the surface of the cortex. For this reason, we applied the drug only for a brief period via a filter paper ( $\sim 0.7 \times 2.5$  mm) placed in close vicinity to the electrode array. Initially, two durations of drug application were used in our experiments: 2 and 4 min. However, we noted that the 2 min application protocol did not induce effects significantly different from spontaneous fluctuations or from application of saline. Moreover, in another set of experiments performed with multichannel silicon probe electrodes (16 channels; A-Style probe; NeuroNexus), we assessed the magnitude of GBZ effects as a function of the cortical layer. A 2 min application induced significant effects on the STRF parameters from layer I to layer IV but not in layers V–VI (Fig. 1A). In contrast, a 4 min application induced a strong effect on the STRF parameters in all cortical layers (Fig. 1B). For these reasons, results presented here are only those obtained with a 4 min application protocol. In these conditions, there was an increase in evoked activity starting in <10 min after drug application and remaining above the control level for >60 min (Fig. 1C). With this protocol, epileptiform activity was never observed. Because the two GABA<sub>B</sub> antagonists used in our study (saclofen and CGP) have molecular weights similar to GBZ, we assumed that their effects should have a similar time course. All drugs were freshly dissolved on the day of the experiment and kept at 38°C until application on the cortical surface.

### Acoustic stimuli

**Artificial stimuli.** Acoustic stimuli were generated in MATLAB (MathWorks), transferred to an RP2.1-based sound delivery system (Tucker-Davis Technologies) and sent to a Fostex speaker (FE87E). The speaker was placed at 2 cm from the guinea pig's right ear, a distance at which the speaker produced a flat spectrum ( $\pm 3$  dB) between 140 Hz and 36 kHz. Calibration of the speaker was made using noise and pure tones recorded by a microphone (4133; Brüel & Kjær) coupled to a preamplifier (2169; Brüel & Kjær) and a digital recorder (PMD671; Marantz). The STRFs were determined using 97 or 129 gamma-tone frequencies, covering six (0.14–9, 0.28–18, or 0.56–36 kHz) or eight (0.14–36 kHz) octaves, respectively, and presented at three intensities: (1) 85 or 75 dB SPL; (2) 65 or 55 dB SPL; and (3) 45 or 35 dB SPL. At a given intensity, each frequency was repeated eight times at a rate of 2.35 Hz in pseudorandom order. The duration of these tones over half-peak amplitude was 15 ms and the total duration of the tone was 50 ms, so there was no overlap between tones.

**Natural stimuli.** A set of three conspecific and five heterospecific vocalizations was used to assess the neuronal response to communication sounds. The conspecific vocalizations were recorded from animals of our colony. Pairs of animals were placed in the acoustic chamber, and their



**Figure 1.** Spatial and temporal extents of GBZ effects on STRFs. Group data showing the effects of GBZ application on the STRF parameters for a 2 and 4 min application (**A** and **B**, respectively; each line corresponds to one STRF parameter: bandwidth, duration, and response strength). Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. White bars, Before application; black bars, after application. Note that the effects of a 2 min application were clear in layers I–III and IV but were not detected in layers V–VI. In contrast, a 4 min application led to an increase of the STRF parameters in all cortical layers. In addition, 4 min application led to stronger effects than 2 min application. The limits between layers were assigned using previous descriptions of the guinea pig ACx by Wallace and Palmer (2008): the upper and lower limits of layer IV were 800 and 1200  $\mu\text{m}$ , respectively. Recordings obtained before 800  $\mu\text{m}$  were assigned to layers I–III; recordings obtained below 1200  $\mu\text{m}$  were assigned to layers V–VI. **C** shows the effects of GBZ on the STRF parameters. Data (3 animals, 39 recordings) are expressed as mean  $\pm$  SEM after a 4 min, 10  $\mu\text{M}$  application. For each curve, the first point was obtained before GBZ application. These curves indicate that our effects were partially reversible and that, 60 min after GBZ application, the STRF parameters tended to come back to the initial values. \* $p$  value  $<$  0.05.

vocalizations were recorded by a microphone (4133; Brüel & Kjær) coupled to a preamplifier (2169; Brüel & Kjær) and a digital recorder (PMD671; Marantz). A large set of vocalizations was loaded in the Audition software (Adobe Audition 3; Adobe Systems), and representative examples of a purr, a chatter, and a whistle were selected. Three heterospecific vocalizations were selected to approximately match the conspecific vocalizations in terms of both the spectral content and the frequency and amplitude modulations according to visual inspection of their spectrograms. The heterospecific vocalizations were not modified to equalize their modulation power spectra relative to the conspecific ones. These vocalizations were a dolphin chatter, a rabbit whistle, and a dove purr. The two other heterospecific vocalizations were selected to be strongly different from conspecific vocalizations and included a Marsh Warbler song and a low-frequency call from a wart-biter cricket. All heterospecific vocalizations were downloaded from the Macaulay Library of the Cornell laboratory of Ornithology (<http://macaulaylibrary.org/index.do>). Figure 2 shows the spectrograms and envelopes of the three conspecific vocalizations and their heterospecific counterparts.

#### Experimental protocol

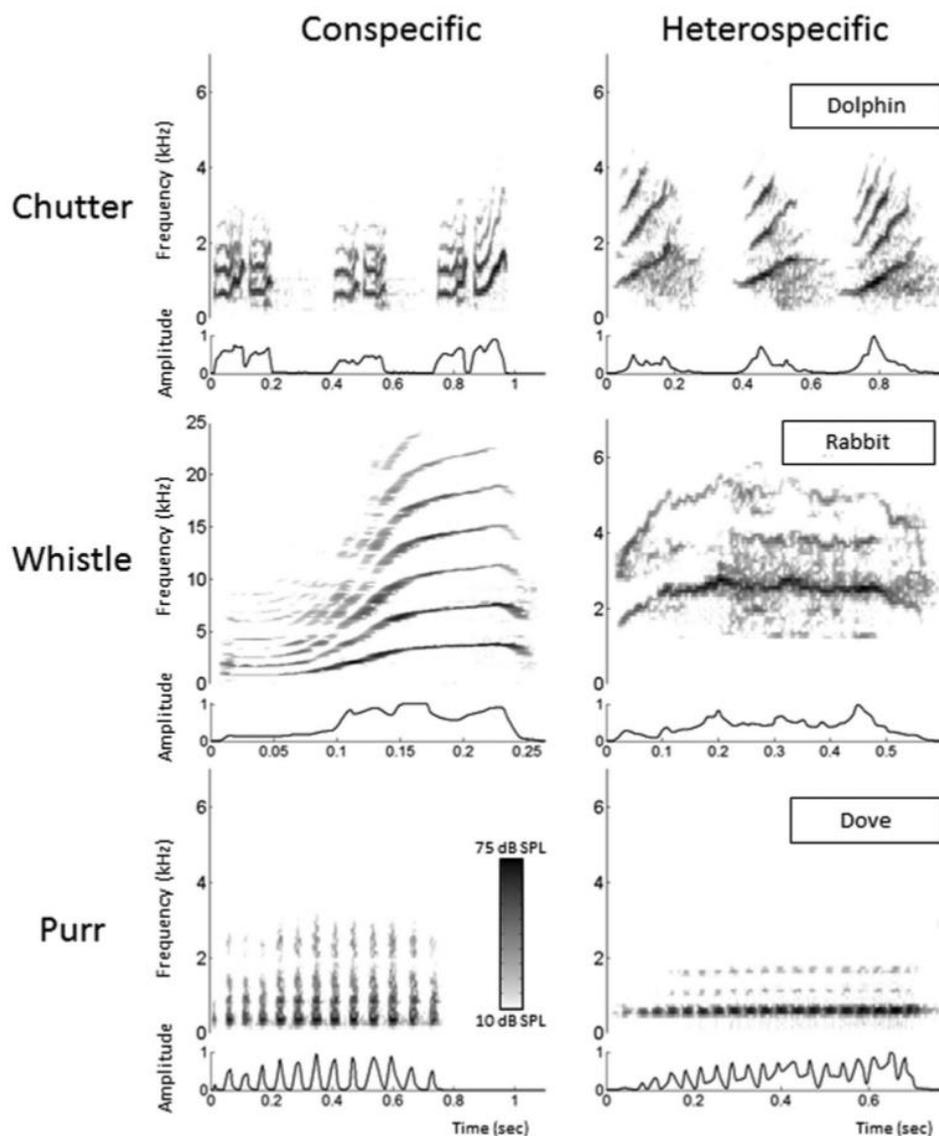
Inserting an array of 16 electrodes in the cortical tissue almost systematically induces a deformation of the cortex. At least a 30 min recovering time lapse was allowed for the cortex to return to its initial shape, and then the array was slowly lowered. STRFs were used to assess the quality of our recordings and to adjust the electrodes depth. The recording depth was 500–1000  $\mu\text{m}$ , which corresponds to layer III and the upper part of layer IV according to Wallace and Palmer (2008). However, as a result of the convex shape of the guinea pig ACx, it is likely that all the electrodes were not exactly at the same depth.

When a clear tuning was obtained for at least 8 of the 16 electrodes, the stability of the tuning was assessed: we required that the recordings displayed at least three successive similar STRFs (each lasting 6 min) before starting the protocol. When the stability was satisfactory, the protocol started by presenting the acoustic stimuli in the following order: gamma tones to determine the STRF at three intensities (18 min in total), followed by 3 min of spontaneous activity, followed by conspecific and heterospecific vocalizations presented at 75 dB SPL. Each vocalization was repeated 20 times. Presentation of this entire stimulus set lasted 30 min and was followed by the 4 min period of drug application. The same set of stimuli was presented immediately after drug application in the same order and then 1 h after when the recordings were stable.

#### Data analyses

**Quantification of responses to pure tones.** The STRFs derived from MUA were obtained by constructing poststimulus time histograms (PSTHs) for each frequency with 1 ms time bins. All spikes falling in the averaging time window (starting at stimulus onset and lasting 100 ms) were counted. Thus, STRFs are matrices of 100 bins in abscissa (time) multiplied by 97 or 129 bins in ordinate (frequency). All STRFs were smoothed with a uniform  $5 \times 5$  bin window.

For each STRF, at a given intensity, the best frequency was defined as the frequency at which the highest firing rate was recorded. At each intensity, peaks of significant response were automatically identified using the following procedure: a positive peak in the multiunit-based STRF was defined as a contour of firing rate above the average level of the baseline activity (estimated from the first 10 ms of STRFs at all intensity levels) plus six times the SD of the baseline activity. For a given site and a given intensity, three measures were extracted from the peaks and one directly from the spike trains.



**Figure 2.** Spectrograms of six vocalizations used to test the neuronal responses. Each row corresponds to one vocalization (Chutter, Whistle, and Purr). The spectrograms of the left column correspond to conspecific vocalizations, and those of the right column correspond to heterospecific vocalizations approximately matching the conspecific ones. The envelope of each vocalization is displayed under each spectrogram.

First, the “total bandwidth” was defined as the sum of all peak widths in octaves. Second, the “response duration” was the time difference between the first and last spikes of the significant peaks. Third, the “response strength” was the total number of spikes falling in the significant peaks. In addition, we computed the “temporal precision” of the spike trains corresponding to the STRF excitatory area. This was done by computing the shuffled autocorrelogram (SAC) (Joris 2003) for all pairs of spike trains evoked by the pure tones within the STRF bandwidth. The SAC was then fitted to the following equation (Elhilali et al., 2004; Chen et al., 2012):

$$R(t) = \lambda^2 + \frac{\alpha\lambda}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-t^2/2\sigma^2},$$

where  $\alpha$  is the firing reliability,  $\lambda$  is the firing rate, and  $\sigma^2$  is the spike-timing jitter variance. The parameter  $\sigma$  and  $\alpha$  were obtained by fitting the model to the experimentally measured shuffled correlogram using constrained least-squares optimization. The  $\sigma$  parameter corresponds to the encoding window, denoted ET in the study by Chen et al. (2012). The encoding window was extracted for all sites for which a good fit ( $r > 0.6$ )

could be obtained. Note that the integrating window (denoted IT) defined by these authors was computed exactly as our response duration.

*Quantification of responses evoked by vocalizations.* The responses to vocalizations were quantified using three parameters: (1) the evoked response, which corresponds to the difference between evoked and spontaneous firing rates at presentation of the vocalizations; (2) the encoding window computed from the SAC using the same method as for the STRF (see above); and (3) the spike-timing reliability coefficient (CorrCoef), which was used to quantify the trial-to-trial reliability of the responses. This index was computed for each vocalization: it corresponds to the normalized covariance between each pair of action potential trains recorded at presentation of this vocalization and was calculated as follows:

$$\text{CorrCoef} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{\sigma x_i x_j}{\sigma x_i \sigma x_j},$$

where  $N$  is the number of trials, and  $\sigma x_i x_j$  is the normalized covariance at zero lag between spike trains  $x_i$  and  $x_j$ , where  $i$  and  $j$  are the trial numbers.

Spike trains  $x_i$  and  $x_j$  were previously convolved with a 10-ms-width Gaussian window. This value was chosen according to the analysis of the temporal precision maximizing the MI. This analysis revealed that the maximal information was obtained for 8 ms in average (data not shown).

The CorrCoef was used because our simulations indicated that it was not influenced by fluctuations of firing rate. In these simulations, the firing rate influence on CorrCoef values was studied using homogenous Poisson spike-train simulations. In a first set of simulations, we computed the CorrCoef for 50 surrogate spike trains with various firing rates showing no spike-timing reliability (Poisson spike trains). The CorrCoef stayed  $\sim 0$  for every firing rate tested. In a second set of simulations, we generated a spike train with a relatively high value of CorrCoef ( $\sim 0.4$ ); then we added spikes at random time points within this spike train to quantify putative variations of the CorrCoef in a situation mimicking the natural neuronal response. Here again, this index did not increase with random additions of action potentials. Thus, the CorrCoef index does not depend on the firing rate variations. These simulations also allowed computing the chance level of the CorrCoef value: 0.026 for a 0.01 confidence interval.

To discard recordings not responding to any vocalization, we set up a criterion of an evoked firing rate of at least 1.5 spikes/s or a CorrCoef of at least 0.15. A systematic and meticulous examination of our database has shown that recordings exhibiting only a phasic onset response generated a CorrCoef of at least 0.15 and that cells responding by tonic responses lacking temporal organization generated at least a firing rate of 1.5 spikes/s.

**Quantification of correlations between pairs of neurons.** Another way to evaluate neuronal reliability at the level of pair of neurons is to perform an analysis of noise and signal correlations, as described by Averbeck et al. (2006). In a set of interesting studies (Latham and Nirenberg, 2005; Averbeck and Lee, 2006; Averbeck et al., 2006), these authors pointed out that it is possible to dissociate between noise correlations (i.e., the firing rate correlation for a pair of neurons in response to presentations of the same stimulus) versus signal correlation (i.e., the correlation between the mean responses of the same pair of neurons to different stimuli). Noise correlations, if present, reflect the existence of a connection between two recording sites, without making assumptions on the anatomical circuitry of this connection. They only represent a covariation of the variability of the recording site responses. Signal correlations reflect a co-tuning of a pair of recording sites. Noise and signal correlations between pairs of recordings sites were computed with exactly the same procedure for vocalizations and pure tones. To compute noise correlation, the firing rate of neuronal responses to each stimulus was first normalized by the average firing rate in response to this stimulus. Then the normalized firing rates in response to each presentation of each stimulus were taken for a pair of recordings, and the Pearson's correlation coefficient between them was computed. The values of the Pearson's coefficient for each pair of recordings were then averaged. To compute the signal correlation, we computed the Pearson's coefficient between the mean responses to each stimulus from a pair of recordings. We then averaged the result for all pairs of recordings.

**Quantification of MI from the responses to vocalizations.** We used an indirect method (Schnupp et al., 2006) to quantify the amount of information (Shannon, 1948) contained in the responses to vocalizations obtained in control conditions and after application of GABAergic antagonists. This method allows quantifying how well the identity of the vocalization can be inferred from the neuronal responses. Here, "neuronal responses" refers to either the spike trains recorded under one single electrode in response to one stimulus (for the computation of the individual MI) or a concatenation of spike trains simultaneously recorded under several electrodes (for the computation of the population MI). In both cases, the following computation steps were the same. Neuronal responses can be represented using different timescales ranging from the whole response (firing rate) to a 1 ms precision (precise temporal patterns), which allows analyzing how much the spike timing contributes to the information. Because this method is exhaustively described by Schnupp et al. (2006), we will present here only the main principles.

The method relies on a pattern recognition algorithm that is designed to "guess which stimulus evoked a particular response pattern" by going

through the following steps. From all the responses of a cortical site to the different stimuli, a single response (test pattern) is extracted and represented as a PSTH with a given bin size (different sizes were considered as discussed further below). Then, from the remaining responses (training set), a mean response pattern is computed for each stimulus class. The test pattern is then assigned to the stimulus class of the closest mean response pattern. This operation is repeated for all the responses, generating a confusion matrix in which each response is assigned to a given stimulus class. From this confusion matrix, the MI is given by Shannon's formula:

$$MI = \sum_{x,y} p(x,y) \times \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x) \times p(y)}$$

where  $x$  and  $y$  are the rows and columns of the confusion matrix or, in other words, the values taken by the random variables "presented stimulus class" and "assigned stimulus class."

In our case, we used responses to the eight vocalizations and selected the first 264 ms of these responses to work on spike trains of the same duration, with the shortest vocalization being 264 ms long (conspicuous whistle). In a scenario in which the responses do not carry any information, the assignments of each response to a mean response pattern will be equivalent to chance level (here 1/8 because we used eight different stimuli and each stimulus was presented the same number of times) and the MI would be close to zero. In the opposite case in which responses are very different between stimulus classes and very similar within a stimulus class, the confusion matrix would be diagonal and the MI would tend to  $\log_2(8) = 3$  bits.

As already stated, this algorithm was applied at different bin sizes ranging from 264 to 1 ms. For each cortical site, two parameters were extracted from this analysis: (1) the value of MI for the largest bin size, 264 ms, which represents the value of MI when only the firing rate is considered (when no temporal patterns are considered); and (2) the value of MI obtained for a bin of 8 ms, which was a temporal resolution leading to the highest values of information in previous studies (Schnupp et al., 2006; Huetz et al., 2009).

The MI estimates are subject to non-negligible positive sampling biases. Therefore, as in the study by Schnupp et al. (2006), we estimated the expected size of this bias by calculating MI values for "shuffled" data, in which the response patterns were randomly reassigned to stimulus classes. The shuffling was repeated 100 times, resulting in 100 MI estimates of the bias ( $MI_{bias}$ ). These  $MI_{bias}$  estimates are then used as estimators for the computation of the statistical significance of the MI estimate for the real (unshuffled) datasets: the real estimate is considered significant if its value is statistically different from the distribution of  $MI_{bias}$  shuffled estimates. Significant MI estimates were computed for MI calculated from neuronal responses under one electrode.

To assess whether drug-induced alterations of the firing rate account for any change in the information carried by the temporal patterns, we performed spike count normalizations between pre-conditions and post-conditions as described by Tremere and Pinaud (2011). For each cortical site, spikes were randomly removed or added from the post-application cortical responses to exactly match the pre-application firing rate. For the spike additions, pseudorandom values were drawn from a Poisson distribution, and spikes were inserted at these random arrival times. For the spike removals, spike arrival times were randomly selected among all spikes evoked by a vocalization (all trials) and removed. For each cortical site, spike count normalization was performed 50 times, and the mean MI value was taken. As stated in Results, this normalization did not significantly affect the MI values at the precision under study (8 ms bin size).

**Quantification of redundancy in the responses to vocalizations.** We computed the redundancy in neuronal responses according to the method described in previous studies (Narayanan et al., 2005; So et al., 2012). This method relied on the comparison between the information carried by a group of simultaneously recorded neuronal responses and the sum of information carried by each individual recording from the same group. In our study, the information carried by a group of recording was estimated by the population MI ( $MI_{population}$ ), and the information car-

ried by one recording was estimated by the individual MI ( $MI_{\text{individual}}$ ). Formally, the redundancy (called  $P_{\text{ensemble}}$  by Narayanan et al., 2005; So et al., 2012) was defined as follows:

$$P_{\text{ensemble}} = MI_{\text{population}} - \sum_{i=1}^N MI_{\text{individual}}$$

where  $N$  is the number of recordings used to compute the  $MI_{\text{population}}$ . When  $P_{\text{ensemble}}$  was positive, neuronal responses were considered synergistic. On the contrary, when  $P_{\text{ensemble}}$  was negative, the neuronal responses were redundant.

In practice, we could record from 16 cortical sites simultaneously, so the  $P_{\text{ensemble}}$  was computed using a maximum of 16 recordings, from which the non-responsive ones were excluded. To assess the influence of the group size of simultaneous recordings on the information carried by that group ( $MI_{\text{population}}$ ), the number of sites used for computing  $MI_{\text{population}}$  varied from two to the maximal possible size (equivalent to 16 minus the non-responsive sites). Because the number of possible combinations could be extremely large ( $C_n^k$ , where  $k$  is the group size and  $n$  is the number of responsive sites in a recording session), a threshold was fixed to reduce computation time: when the number of possible combinations exceeded 100, 100 combinations were randomly chosen. Otherwise, the  $P_{\text{ensemble}}$  values were computed for all possible combinations.

In all the results, data are presented as mean  $\pm$  SEM values, and all the statistical tests are paired  $t$  tests unless otherwise specified. We used a significance level of 0.05 with Bonferroni's corrections for multiple tests.

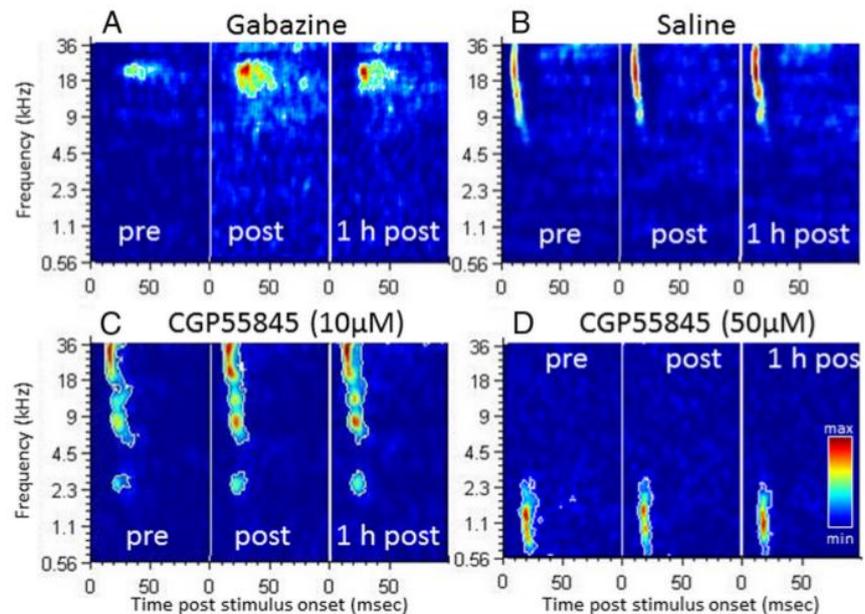
## Results

Application of GBZ was tested on five animals, which provided 77 stable recordings throughout the recording session. Saclofen application was tested in seven animals, which provided 92 recordings. CGP was tested in nine animals, which provided 125 recordings (4 animals/60 recordings for 10  $\mu\text{M}$  and 5 animals/65 recordings for 50  $\mu\text{M}$ ). Saline application was performed on a separate set of three animals, providing 73 recordings. In the following presentation of the results, we will first describe the effects of the three GABA antagonists on the STRF parameters and then on the responses to conspecific and heterospecific vocalizations.

Analyzing spontaneous activity (recorded during a 3 min silence period) revealed that GBZ primarily increased spontaneous activity (by 77%), whereas application of the two GABA<sub>B</sub> antagonists led to smaller effects: 41% for saclofen and 20% for CGP. Note that the increase for CGP is in the range of the changes observed in control conditions: saline application led to a 21% increase in spontaneous activity (see Discussion).

### Effects of the GABA antagonists on STRFs

In most cases, application of the GABA<sub>A</sub> antagonist GBZ induced three striking effects on the STRFs of the neurons: there was a large increase in (1) the bandwidth of the suprathreshold tuning, (2) the duration of evoked response, and (3) the response strength. Figure 3A illustrates these effects: the best frequency of this recording was at 25 kHz at 75 dB SPL (Fig. 3A, pre), and it expanded in the low-frequency side both immediately after and

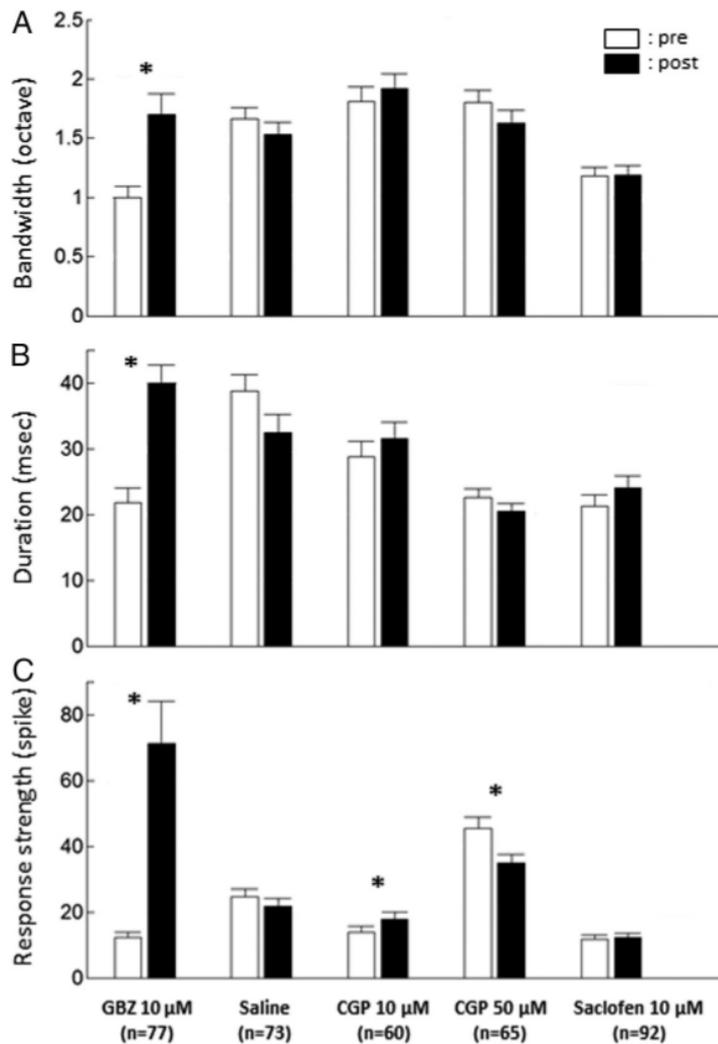


**Figure 3.** Examples of STRFs obtained during application of GBZ (**A**), saline (**B**), CGP at 10  $\mu\text{M}$  (**C**), and CGP at 50  $\mu\text{M}$  (**D**). The color code is proportional to the number of spikes emitted during the evoked response. The color scale used for the three time points (pre, post, 1 h post) is normalized to the highest response strength. The white outline delimits the area in which the firing rate is superior to the average baseline activity plus six times the baseline SD. Pre, Before drug application; Post, immediately after application; 1 h post, 1 h after application. These examples clearly show that GBZ expanded the STRF in the time and frequency domains and increased the firing rate (**A**). In contrast, CGP tested at two concentrations (10  $\mu\text{M}$  in **C**; 50  $\mu\text{M}$  in **D**) produced modest increases in firing rate similar to those obtained after saline (**B**) application.

1 h after application. As indicated by the color code, the response strength also increased, as did the response duration. In contrast, the GABA<sub>B</sub> antagonists (saclofen and CGP) induced only small or no effects. Figure 3, **C** and **D**, presents two examples of STRFs obtained after application of CGP at 10 and 50  $\mu\text{M}$ . In both cases, there was no change in response bandwidth, strength, and duration immediately after and 1 h after application. Figure 3**B** presents an example of STRFs obtained before and after saline application: there was a slight increase in response strength but no change in tuning bandwidth or response duration.

Across all the tested intensities, the group data confirmed that the striking modulation exerted by GABA<sub>A</sub> receptors on the STRF parameters (Fig. 4). On average, GBZ produced a significant increase in bandwidth (from  $1 \pm 0.09$  to  $1.7 \pm 0.17$  octave;  $p < 0.001$ ), response duration (from  $21.7 \pm 2.25$  to  $39.9 \pm 2.74$  ms;  $p < 0.001$ ), and response strength (from  $12.2 \pm 1.69$  to  $71.1 \pm 12.9$  spikes;  $p < 0.001$ ). The encoding window derived from the response autocorrelogram was also significantly increased (from  $6.55 \pm 1.29$  to  $15.31 \pm 1.75$  ms;  $p < 0.001$ ; data not shown). In contrast, saline application and application of GABA<sub>B</sub> antagonists did not induce significant effects on bandwidth and duration of evoked responses (Fig. 4). The only significant effects observed were a slight increase in response strength with CGP tested at 10  $\mu\text{M}$  and a decrease with the same drug at a concentration of 50  $\mu\text{M}$ . The encoding window was also unaffected by saline or GABA<sub>B</sub> antagonists (data not shown).

It could be suspected that the effects induced by GBZ differ with the stimuli intensity (i.e., can differ at suprathreshold intensities vs close to threshold intensities). Analyzing the effects of GBZ at three groups of intensities ( $\geq 75$ , 65, and  $\leq 55$  dB SPL) did not reveal major differences (data not shown). Response strength and the response duration were increased at the three intensities ( $p < 0.001$  in all cases). The bandwidth was increased at the two



**Figure 4.** Group data showing the effects of the pharmacological agents on three STRF parameters. The bandwidth (**A**) corresponds to the sum of the width (in octaves) for all significant STRF peaks. The duration (**B**) is the difference between the last and first spikes within a significant STRF peak in milliseconds. The response strength (**C**) is the number of spikes within significant STRF peaks. Note that only GBZ produced a significant increase of these three parameters. Bars represent mean values; error bars represent SE. Black bars, Before application; white bars, immediately after application. \* $p < 0.0033$ , significant paired  $t$  test (Bonferroni's correction, 15 tests).

highest intensities ( $p < 0.001$ ) but not at the lowest ones ( $\leq 55$  dB), suggesting that the tuning bandwidth is less influenced by inhibition close to threshold.

Altogether, these results clearly indicate that application of GABA<sub>A</sub> antagonists expanded the STRF in the spectral and temporal domains. At the concentration used here (up to 50  $\mu$ M for CGP), antagonists of GABA<sub>B</sub> receptors have little or no effects on the STRF parameters. In fact, the changes detected after application of GABA<sub>B</sub> antagonists were in the range of those observed after saline application.

#### Effects of the GABA antagonists on responses to communication sounds

The responses to vocalizations were analyzed for the recordings exhibiting at least an evoked firing rate of 1.5 spikes/s or at least a value of CorrCoef of 0.15 (see Materials and Methods). For this subset of recordings ( $n = 44$  of 80 recordings), the GBZ effects observed in the STRFs were identical to those described for the

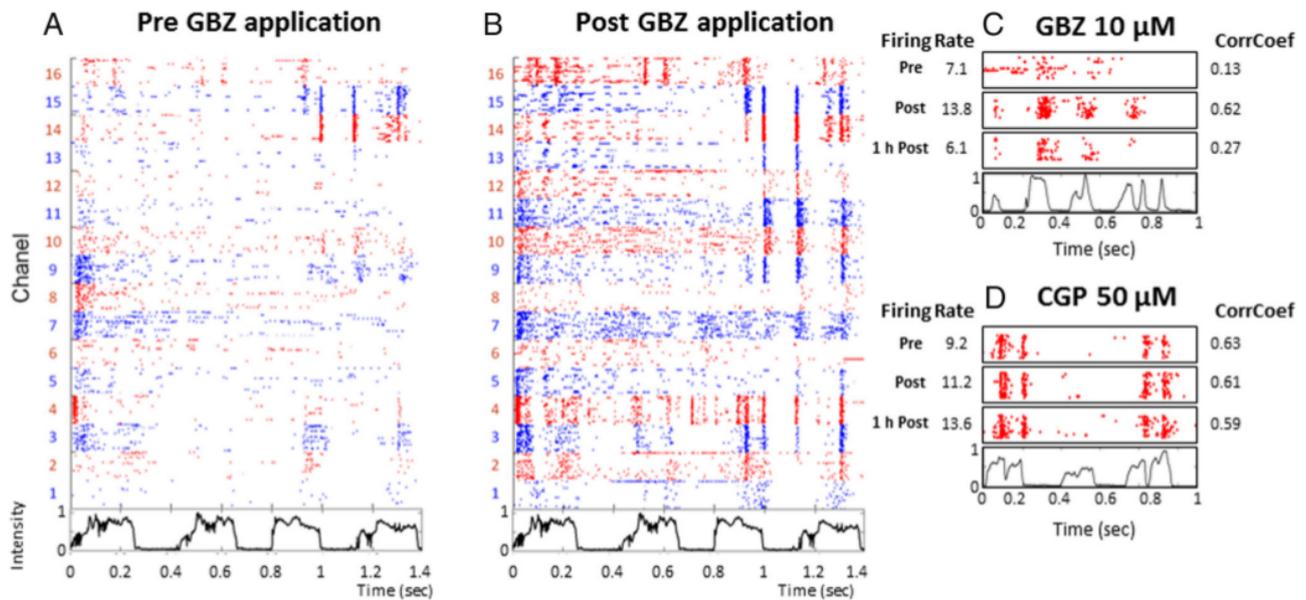
whole population (bandwidth,  $p < 0.002$ ; response duration,  $p < 0.0001$ ; response strength,  $p < 0.002$ ).

Before drug application, the raster plots revealed the presence of reproducible spike patterns in the responses to vocalizations. For example, in Figure 5A, the recordings collected from electrodes 3, 4, 9, 10, 14, and 15 displayed reproducible patterns with presentations of a chatter call, whereas the recordings obtained from other electrodes did not. Over the whole population, there was an increase in firing rate during each vocalization relative to spontaneous activity (paired  $t$  test between spontaneous and evoked activity for each response,  $p < 0.0001$ ), but recordings exhibiting clear increases in firing rate during the vocalizations did not always display temporal patterns. There was no systematic difference in terms of firing rate or CorrCoef between the responses to conspecific and heterospecific vocalizations. Some differences were detected (e.g., the CorrCoef was higher for the conspecific compared with the heterospecific purr,  $p < 0.05$ ), but they could simply result from the fact that the modulation power spectra were not equalized between the two sets of stimuli.

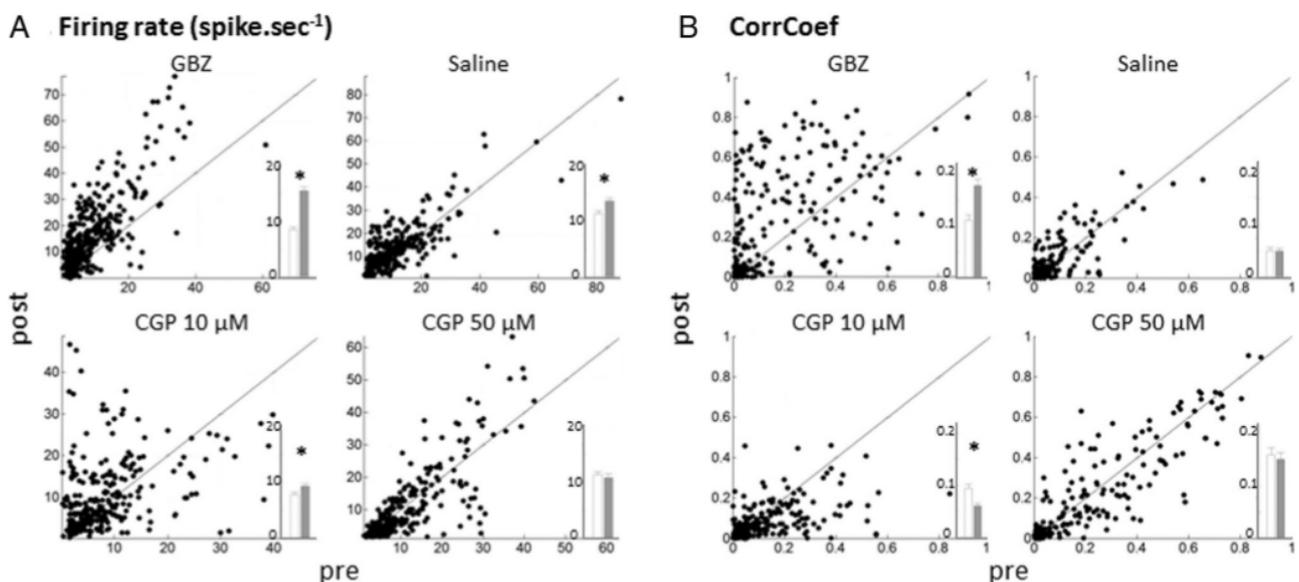
As expected, based on the effects observed in the STRFs, GBZ application increased the responses evoked by vocalizations. Figure 5B shows that this increase reinforced preexisting temporal patterns (electrodes 9, 10, 14, and 15) and also revealed the presence of previously undetectable temporal patterns (electrodes 11–13). As illustrated in Figure 5C, the increase in firing rate obtained after GBZ application was often accompanied by an increase in CorrCoef, whereas CGP (GABA<sub>B</sub> antagonists) did not increase either the firing rate or the CorrCoef (Fig. 5D).

The group data, based on responses to all vocalizations, confirmed the effects described by these examples. As shown in the scattergrams of Figure 6A, GBZ application promoted large increases in firing rate (presented by the points above the diagonal line). Saline and CGP application induced significant effects, which were much smaller than those triggered by GBZ (Fig. 6A, inset; GBZ,  $8.5 \pm 0.4$  vs  $15.1 \pm 0.6$  spike/s,  $p < 0.0001$ ; saline,  $11.1 \pm 0.6$  vs  $13.8 \pm 0.6$  spike/s,  $p < 0.0001$ ; CGP at 10  $\mu$ M,  $7.5 \pm 0.4$  vs  $9.2 \pm 0.5$  spike/s,  $p = 0.0002$ ; CGP at 50  $\mu$ M,  $11.5 \pm 0.5$  vs  $10.4 \pm 0.6$  spike/s,  $p = 0.2$ ).

Similarly, scattergrams representing the effects on the CorrCoef index (Fig. 6B) indicate that only GBZ promoted an increase in trial-to-trial reliability. On average, after GBZ application, the CorrCoef was increased ( $0.11 \pm 0.01$  vs  $0.18 \pm 0.01$ ;  $p = 0.0007$ ), whereas it was unchanged after saline application ( $0.05 \pm 0.005$  vs  $0.04 \pm 0.005$ ;  $p = 0.2$ ). The CorrCoef was slightly decreased after application of CGP at 10  $\mu$ M ( $0.09 \pm 0.007$  vs  $0.06 \pm 0.006$ ;  $p < 0.0001$ ), an effect that was not confirmed when



**Figure 5.** Rasters illustrating the effects of GABA<sub>A</sub> or GABA<sub>B</sub> antagonist application on responses to vocalizations. Neuronal responses were recorded under 16 electrodes before GBZ application (**A**) and after application (**B**). Each dot represents the emission of an action potential under the electrode labeled on the left. Each line corresponds to the neuronal response to a chatter call, the envelope of which is represented below the raster plot. Each vocalization is presented 20 times, and the raster plots are aligned on the beginning of the stimulus. This representation allows the detection of reproducible spike patterns within cortical responses. To facilitate visualization, the raster color is changed from one electrode to the next. Here, GBZ application increased the responses by reinforcing the preexisting temporal spikes patterns (electrodes 14 and 15) and promoting the emergence of patterns under non-responsive electrodes (electrodes 9 and 11–13). **C**, Quantification of the effects induced by GBZ application: for this recording, the raster plots represent responses before GBZ application (Pre), immediately after application (Post) or 1 h after application (1 h Post). Values of evoked firing rate and temporal reliability coefficient (CorrCoef) are given alongside the figure. Note the simultaneous increase in firing rate and in CorrCoef post-GBZ application. The values returned to control level 1 h after application. **D**, Quantification of the effects induced by a 50  $\mu$ M CGP application. Conventions as in **C**. Note the lack of effect on the firing rate and CorrCoef.

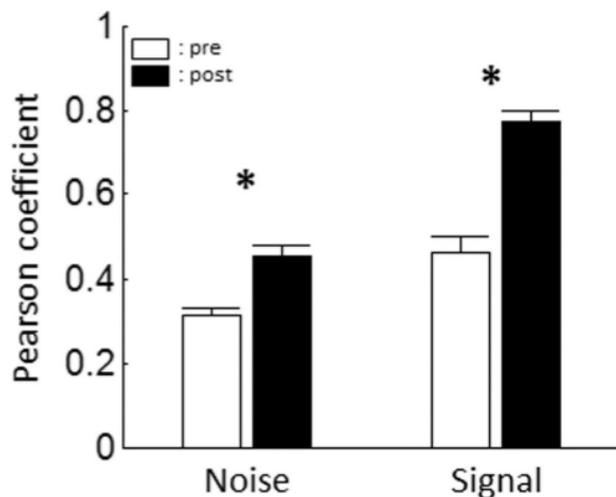


**Figure 6.** Effects on firing rate and temporal reliability coefficient (CorrCoef) of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> antagonists. All scattergrams show the values obtained at presentation of vocalizations in the control condition (pre) against values obtained immediately after application (post). Scattergrams in **A** correspond to effects of the different pharmacological agents on the evoked response (evoked minus spontaneous firing rate). Scattergrams in **B** correspond to effects of pharmacological agents on the temporal reliability coefficient. The insets within each scattergram display the mean  $\pm$  SE before (white) and after (gray) drug application. \* $p < 0.001$ . Note the large increase in firing rate and CorrCoef obtained after GBZ application.

a CGP concentration of 50  $\mu$ M was used ( $0.16 \pm 0.01$  vs  $0.15 \pm 0.01$ ;  $p = 0.10$ ). Remember that CorrCoef values above 0.026 are significantly above the chance level computed from our simulations (see Materials and Methods).

As explained in Materials and Methods, the variability of covariations between pairs of recording sites can also be investi-

gated by computing the noise correlations. GBZ application significantly increased noise correlations in the neuronal responses to vocalizations (from  $0.31 \pm 0.02$  to  $0.45 \pm 0.03$ ;  $p < 0.001$ ; Fig. 7). This increase in noise correlations indicated that, for every pair of recording sites, the covariability of their responses tended to be reduced. This suggests that GBZ tended to



**Figure 7.** Group data showing the effect of GBZ application on signal and noise correlations. Noise correlations (i.e., the correlation of the firing rate of a pair of recording sites in response to presentations of the same stimulus) and signal correlation (i.e., the correlation between the mean responses of the same pair of recording sites to different stimuli) were computed from the responses of each pair of recording sites responding significantly to vocalizations. Left, Mean noise correlation between pairs of neuronal responses before (white) and after (black) GBZ application. Right, Mean signal correlation between pairs of neurons before and after GBZ application. \* $p < 0.001$ .

increase the strength of a common influence on pairs of recording sites. Interestingly, GBZ not only decreases the individual variability (as shown by the increased CorrCoef) but also makes it more correlated between pairs of recording sites. Note that this result also held true when responses to pure tones were considered (from  $0.1 \pm 0.01$  to  $0.21 \pm 0.01$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown).

Surprisingly, the GBZ induced increase in trial-to-trial reliability was concomitant with an increase of the encoding window as measured from the SAC ( $10.78 \pm 3.82$  vs  $20.72 \pm 2.81$  ms;  $p < 0.05$ ), which was not the case with saline application ( $14.76 \pm 2.51$  vs  $12.19 \pm 1.75$  ms;  $p = 0.34$ ). This result points out that more complex effects than a simple increase in trial-to-trial reliability may be induced by GBZ.

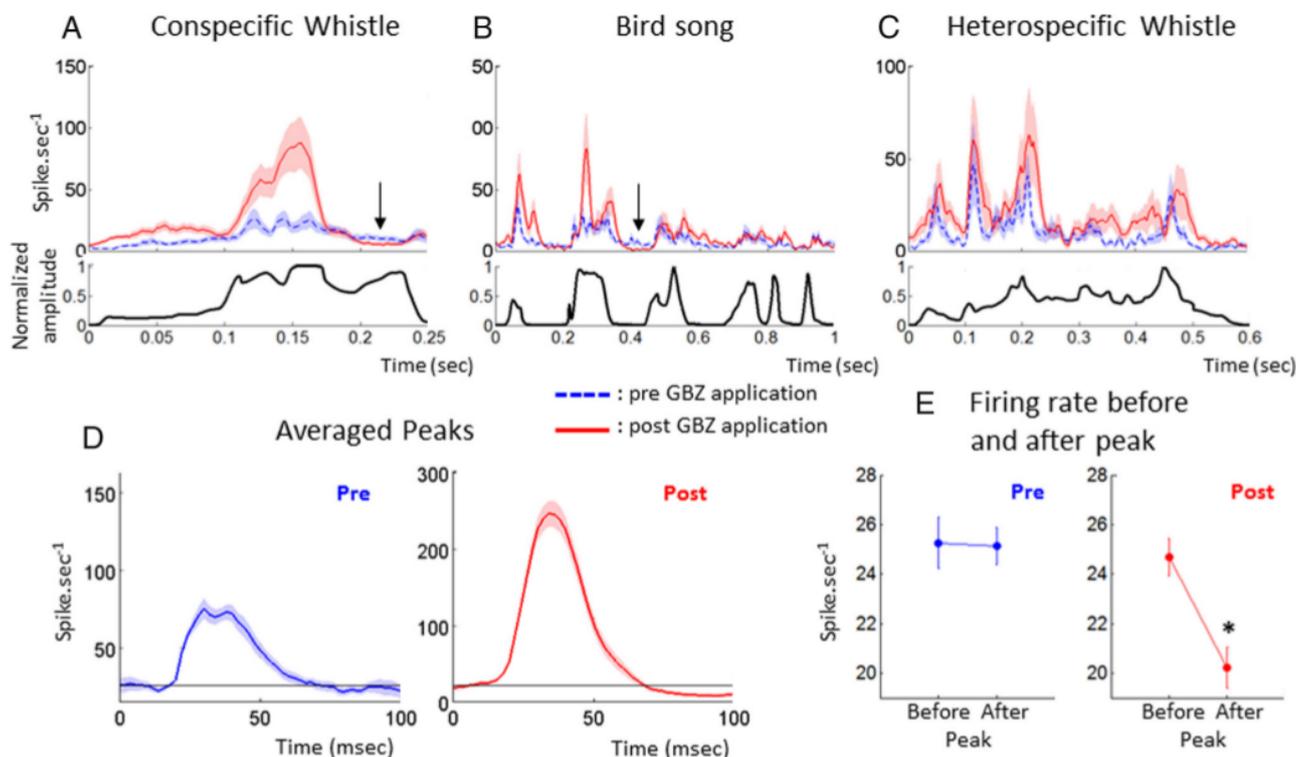
In fact, from the rasters in Figure 5B, it appears that in many cases the strongest phasic excitatory responses were followed by strong suppression of activity potentially induced by cortical inhibition. These periods of inhibition seem to be more pronounced after GBZ applications. To determine whether this was true at the population level, we built averaged PSTHs before and after GBZ application using all the recordings. Figure 8 shows PSTHs for the three vocalizations in which significant responses could be averaged over the largest populations ( $n > 20$  recordings). After GBZ application, the periods of strongest responses were followed by periods of more pronounced silence for the whistle and the songbird (Fig 8A, B, arrows). However, this effect was not systematic because it did not occur for the heterospecific whistle (Fig. 8C). To determine how general this effect was over the population of recordings and across the different vocalizations, we averaged all the significant peaks of responses. For each PSTH, we first detected significant peaks of responses by a firing rate superior to the spontaneous activity plus four times its SD. This threshold was used to delimit the beginning and ending of each peak. Only peaks of response lasting  $>20$  ms and  $<80$  ms were taken into account. Averaging all the significant excitatory peaks of responses obtained from these PSTHs (Fig. 8D) revealed that, after GBZ application, the activity tended to fall below the

level obtained before the peak of the vocalization, whereas it remained at that level before application. Statistical comparison between the averaged 20 ms before and after the peak (Fig. 8E) confirmed that GBZ increases the post-peak inhibition (pre-peak, 25.3 to 25.1 spikes/s; post-peak, 24.7 to 20.2 spikes/ $^{\circ}$ ;  $p < 0.001$ ), indicating that applying GABA<sub>A</sub> receptor antagonists can paradoxically reinforce phasic inhibition during natural stimuli.

#### Investigating the neural code before and after reducing intracortical inhibition

For each recording, we quantified the estimated MI for nine values of temporal resolution before and after drug application. These values ranged from the shortest vocalization duration (the conspecific whistle, 264 ms) to 1 ms. Figure 9 (left) presents the spike trains of two multiunit recordings before and after GBZ application. From these raster plots, it is apparent that GBZ increased the strength of evoked responses but also reinforced temporal organization of responses during the first 264 ms of vocalizations (left of the dotted line on the rasters; the vocalization duration is represented by the black lines below the rasters). As shown in Figure 9, A3 and B3, when MI was computed for increasing values of temporal resolution, the MI values after GBZ application were systematically higher than those before application. Two variables were extracted from these curves (see Materials and Methods). First, we selected for each recording the MI value obtained for the largest bin size (264 ms), which is the amount of information carried by the firing rate over this time period ( $MI_{FR}$ ). Second, we selected the MI value for a temporal resolution of 8 ms ( $MI_{8\text{ms}}$ ) to quantify the amount of information carried by temporal patterns (the 8 ms resolution was chosen according to Schnupp et al., 2006; Huetz et al., 2009; see Materials and Methods). The values of  $MI_{FR}$  and  $MI_{8\text{ms}}$  were compared before and after drug application.

Figure 10A shows the effects of pharmacological agents on the MI carried by individual cortical sites, when computed from either firing rate (Fig. 10A1, top, A2) or temporal patterns (Fig. 10A1, bottom, A3). Figure 10A1 shows the discriminative ability of a cortical site. In the control condition (Pre GBZ), the discriminative ability was low ( $MI_{FR} = 0.49$  bits;  $MI_{8\text{ms}} = 0.45$  bits) but was increased after GBZ application ( $MI_{FR} = 0.75$  bits;  $MI_{8\text{ms}} = 1.17$  bits). On average (Fig 10A2, A3), saline application did not change the value of  $MI_{FR}$  and the value of  $MI_{8\text{ms}}$  ( $p > 0.5$  and  $p > 0.6$ , respectively). In contrast, the values of  $MI_{FR}$  and  $MI_{8\text{ms}}$  were significantly increased after GBZ application ( $p < 0.0001$  in both cases; Fig. 10A2, A3). The increase in  $MI_{8\text{ms}}$  was not attributable to the increase in firing rate between pre-GBZ and post-GBZ application because an increase in  $MI_{8\text{ms}}$  value was still observed when using the normalization procedure (the pre and post responses were normalized because their firing rate were identical: without normalization,  $MI_{8\text{ms}} = 0.727$  bits; with normalization,  $MI_{8\text{ms}} = 0.719$  bits; for details, see Materials and Methods). These increases were not observed with saclofen and CGP. These results indicate that GBZ application increased the information carried by firing rate and spike patterns. Obviously, MI computed at a single cortical site ( $MI_{\text{individual}}$ ) provides only a partial reflection of the encoding ability of the ACx. To gain more insights into how reducing intracortical inhibition affects the coding ability of the whole ACx, we computed the MI derived from simultaneously recorded cortical sites ( $MI_{\text{population}}$ ; see Materials and Methods). Responsive sites were selected with two criteria: (1) significant responses to vocalization and (2) MI estimate that is significantly above the bias (see Materials and Methods). Confusion matrices obtained from a set of simultaneous recordings



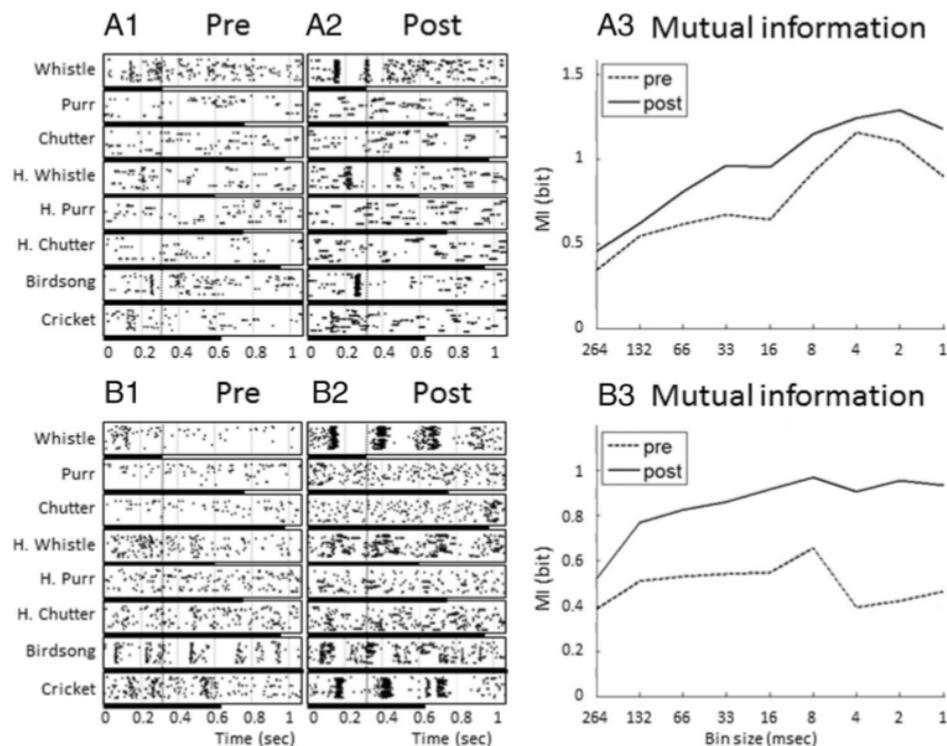
**Figure 8.** GBZ effects on the averaged PSTH in response to three vocalizations. Average PSTHs of all recordings showing significant responses to the conspecific whistle (**A**), the heterospecific whistle (**B**), and the bird song (**C**) are displayed before (blue dotted line) and after (red shaded line) GBZ application. The envelope of the vocalization is represented below each PSTH. The black arrows indicate periods of reinforced inhibition after GBZ application. In **D**, all the significant peaks (superior to baseline + 4 times the baseline SD) before and after GBZ application (blue and red curves) were averaged. Black lines indicate the baseline level before the peak. Note that, after GBZ application, the post-peak activity fell below the level of pre-peak activity, whereas it returned at the same level before application. The average firing rate over 20 ms before and 20 ms after the peak (**E**) showed a significant decrease in activity after GBZ application ( $*p < 0.001$ , unpaired *t* test). Altogether, these results suggest that GBZ reinforced the post-peak inhibition.

(Fig. 10B1) illustrate that the discriminative ability of a population is accurate, although false attributions could happen. Usually, confusion occurred between stimuli with similar acoustic parameters (for example, purr and dove call; Fig. 10B1, Pre GBZ). Again, the  $MI_{\text{population}}$  computed with temporal patterns was higher than the  $MI_{\text{population}}$  computed with firing rate. The  $MI_{\text{population}}$  computed from firing rate was not affected by saline application or by any of the agonists used in our study, including GBZ (Fig. 10B2,  $p > 0.1$ ). Surprisingly, this result was the same even when  $MI_{\text{population}}$  was computed from temporal patterns (Fig. 10B3,  $p > 0.1$ ). Thus, the MI computed from ensemble recordings is unaffected by GBZ application, whereas MIs computed from single cortical site of the same ensemble are increased. This paradoxical result suggests the following hypothesis: reducing inhibition locally increased the information measured at cortical sites but at the same time left unaffected the information carried by large ensemble recordings. Logically, this should imply that the redundancy between cortical sites was increased.

To directly assess this hypothesis, the  $MI_{\text{population}}$  was quantified for various sizes of recording ensembles (from 2 to 16 sites) and compared with the sum of the individual MIs of the same ensemble (see Materials and Methods). Figure 11A displays the evolution of the  $MI_{\text{population}}$  for one recording ensemble as a function of the size of this ensemble, before and after GBZ application. For small sizes of recording ensembles ( $n < 5$ ), the information was not redundant, but for larger sizes, the information carried by each site started to become redundant (as indicated by the asymptotic shape of the two curves on Fig. 11A). Figure 11B shows the sum of  $MI_{\text{individual}}$  as a function of the number of sites

considered, before and after GBZ application. As expected, the  $MI_{\text{population}}$  increased linearly with the number of cortical sites and always remained higher after GBZ application than before. Finally, Figure 11C shows the redundancy, quantified by the  $P_{\text{ensemble}}$  (see Materials and Methods) as a function of the number of sites. Both before and after GBZ application, the  $P_{\text{ensemble}}$  is negative and inversely proportional to the amount of sites considered, indicating that the responses at each cortical site were redundant. The difference between the red and blue curves points out the difference in redundancy before and after GBZ application. With this particular example, the difference was negative, implying that the information carried by this set of cortical sites was more redundant after GBZ application. The difference between the  $P_{\text{ensemble}}$  before and after application was computed for all the recording ensembles and all tested drugs (Fig. 11D). GBZ application induced a clear increase in redundancy of the responses, as indicated by the fact that all but one curves were negative. On the contrary, saclofen and CGP application did not induce any clear effect on redundancy.

Potentially, redundancy could also be investigated through the analysis of signal correlation. This analysis showed that the mean Pearson's coefficient between the mean responses to vocalizations of neuron pairs was significantly increased by GBZ application (from  $0.46 \pm 0.04$  to  $0.77 \pm 0.02$ ;  $p < 0.001$ ; Fig. 7). This increase in signal correlation indicated that every pair of recording sites tended to respond similarly to the same stimuli. This result confirmed that GBZ application induced a homogenization of the neuron responses, thus increasing their redundancy. Note that Pearson's coefficient can only be calculated for two-



**Figure 9.** Rasters of neuronal responses to the whole set of eight vocalizations and values of MI calculated from these responses with different temporal resolutions. The responses to the eight vocalizations for two different recording sites are represented before (**A1, B1**) and after (**A2, B2**) GBZ application. The dotted vertical line represents the duration of the shortest vocalization (Whistle, 264 ms), which was used to compute the MI. The black bars below the raster plots represent the duration of each vocalization. The MI values were computed from these responses before (**A3–B3**, dotted lines) and after (**A3–B3**, filled lines) GBZ application using different bin sizes. MI calculated from the largest bin size (264 ms) corresponds to MI carried by the firing rate ( $MI_{FR}$ ). MI values obtained with smaller bin sizes correspond to the MI carried by progressively more precise temporal patterns. On average (but not systematically), the highest values of MI were obtained for a 8 ms bin size. Note that GBZ application increased the MI values regardless of the bin size.

dimensional sets of data, hence preventing the computation of signal correlation between more than two recording sites. The signal correlation between responses to pure tones was also increased by GBZ application (from  $0.2 \pm 0.02$  to  $0.39 \pm 0.03$ ;  $p < 0.001$ ; data not shown). This last result is not surprising given the fact that GBZ increased the bandwidth of the STRFs.

Together, these analyses demonstrate that decreasing the level of GABA<sub>A</sub>-mediated inhibition increases the information carried by the spike trains for individual cortical sites but also increased cortical response redundancy.

## Discussion

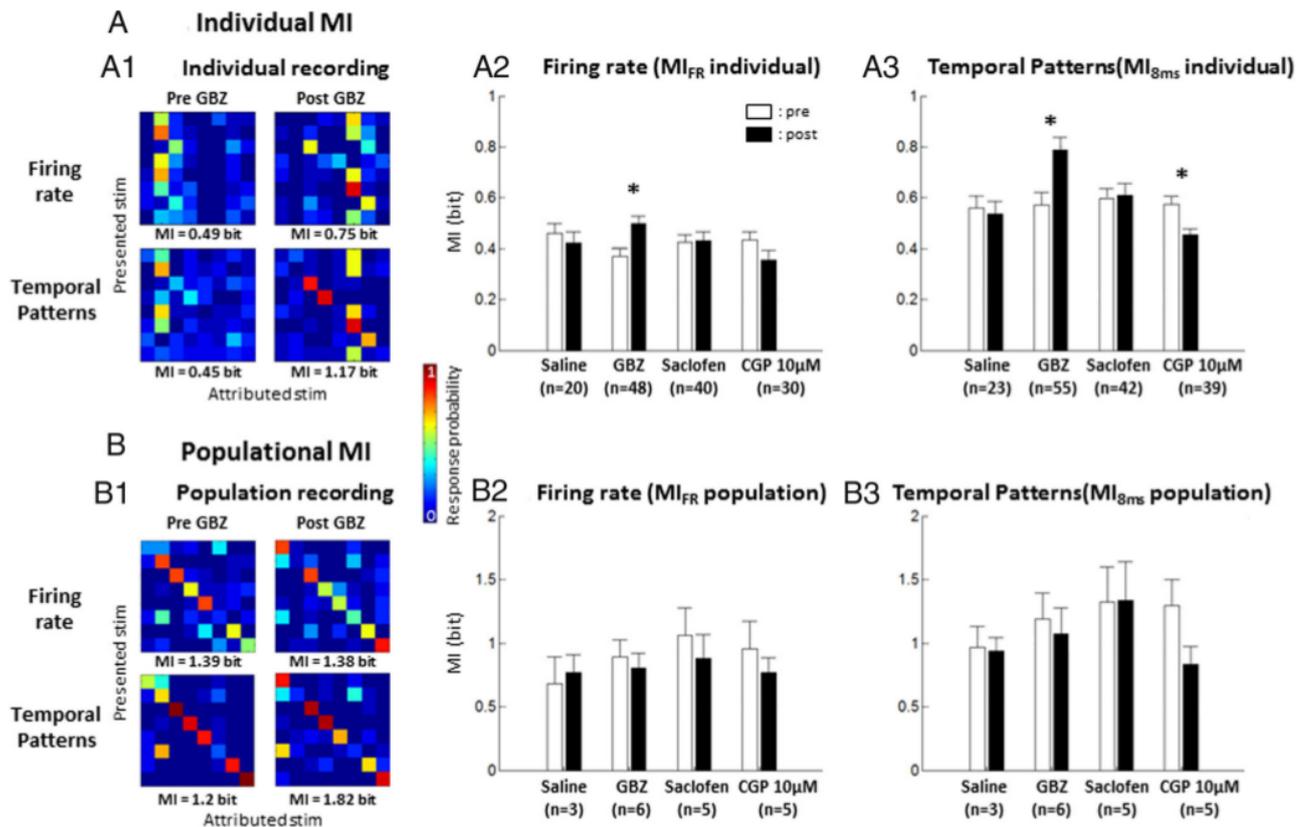
Here, we show that, when a partial blockage of GABA<sub>A</sub> receptors is efficient enough to expand cortical STRFs, the responses of ACx neurons to communication sounds are increased and temporally more reliable. Consequently, the discrimination performance of each individual cortical site (indexed by the MI) is enhanced in terms of both firing rate and temporal spike patterns. However, under these conditions of reduced inhibition, the MI computed at the population level (i.e., when groups of 2–16 cortical sites are considered) is unaffected, and we propose that this is likely attributable to an increased redundancy of neural responses after GBZ application. These results suggest that, in normal conditions, cortical inhibition contribute to decreased cortical responses redundancy.

## Methodological considerations

Topical application has been used previously in various cortical (Eder et al., 1997; Jones and Barth, 2002; Yu et al., 2008) and cerebellar (Caesar et al., 2008; Wang et al., 2009) areas because it

presents several advantages. At variance with iontophoretic application, which allows application of a drug to a single location, topical application exerts an effect on the entire cortical network converging onto the recorded neurons. The drug concentration that actually reached the cortical neurons was unknown (as it is with iontophoretic application) but was certainly much lower than  $10 \mu\text{M}$  given the short pulse application that we used. In our conditions, it is likely that all cortical layers were affected by the drug application as indicated by the recordings obtained simultaneously at different depths with a 16-channel silicon probe (Fig. 1). Special care was taken to ensure that blocking GABA<sub>A</sub> receptors did not trigger pathological activity: the low drug concentration and the short period of drug application allowed modulation of cortical inhibition without any sign of epileptiform activity. In fact, we first determined (in pilot experiments; see Materials and Methods) the concentration/duration of GBZ application that triggered epileptic activities (12 min application at  $20 \mu\text{M}$ ) and reduced the concentration/duration to a level that did not trigger epileptic activity (4 min application at  $10 \mu\text{M}$ ).

Obviously, this technique presents pitfalls because applying drugs directly on the cortical surface can produce mechanical instability during electrophysiological recordings. This might explain why saline application led to non-negligible changes in firing rate (relative to control: 20% in spontaneous activity; 11% in evoked activity). Also, in contrast with iontophoretic application (Manunta and Edeline, 1997, 1998), it was not always possible here to observe a recovery after GBZ application: when the recordings were stable over long time periods, the effects were often



**Figure 10.** MI values computed from responses to vocalizations before and after drug application. **A**, MI computed from individual recordings ( $MI_{\text{individual}}$ ). **A1**, Confusion matrices obtained by comparing the distance between each spike train and the mean response of each class of stimulus (see Materials and Methods). Those matrices were computed from either firing rate (top) or temporal patterns (bottom), before and after GBZ application. In this example, in both cases, GBZ application increased the MI computed from these matrices. Averaged individual MI computed from firing rate (**A2**) was significantly increased only after GBZ application. Averaged individual MI computed from temporal patterns (**A3**) also revealed a significant positive effect of GBZ on MI. Application of CGP at  $10 \mu\text{M}$  induced a significant decrease of MI. **B**, MI computed from simultaneous recordings ( $MI_{\text{population}}$ ). The spike trains obtained from simultaneous recordings were concatenated and considered as a unique response (see Materials and Methods). From that response, confusion matrices could be computed based on firing rate or temporal patterns (**B1**). On this individual example, GBZ application did not change the MI computed from the firing rate confusion matrix. The averaged population MI was not significantly affected by the pharmacological agents used in our study, when it was computed from either firing rate (**B2**) or temporal patterns (**B3**).  $*p < 0.01$ .

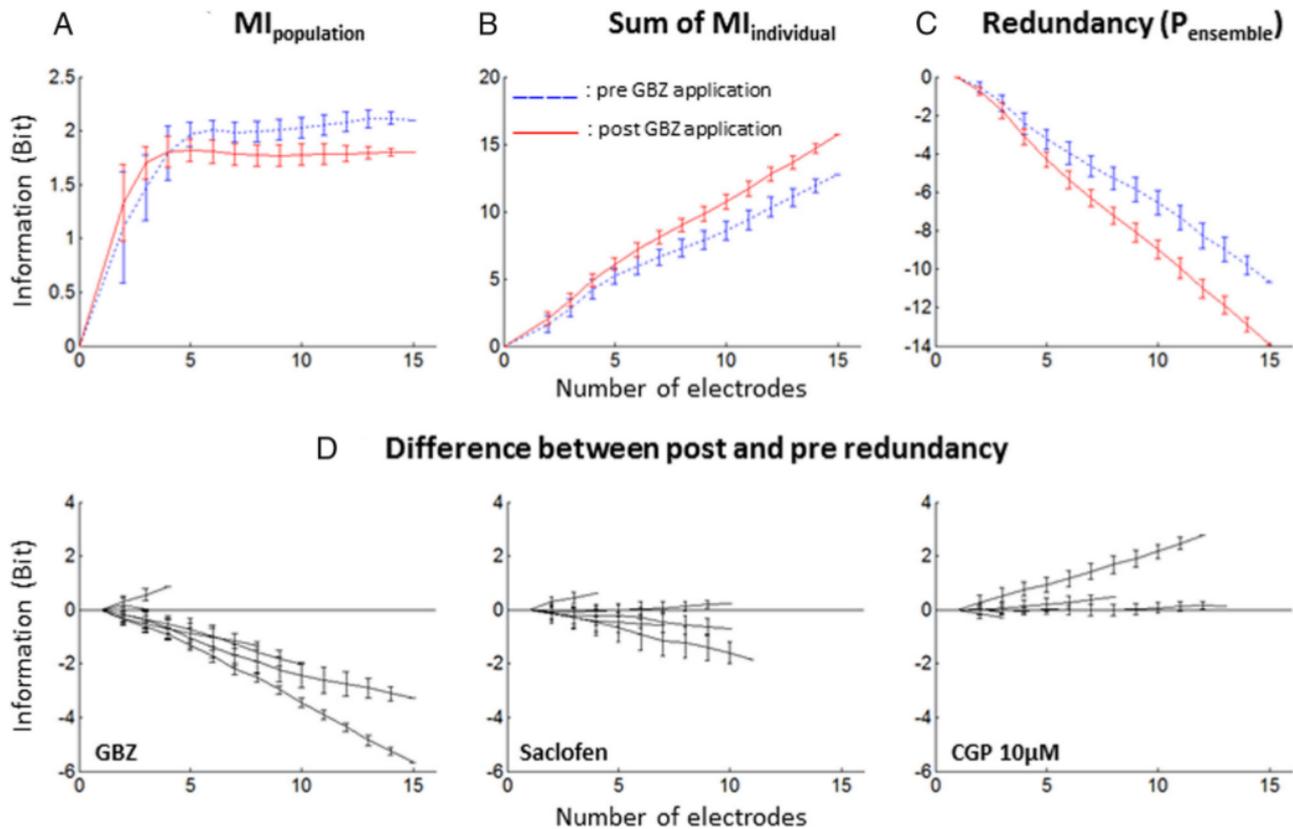
present up to 1 h after application (for an example of lasting effects, see Fig. 3A; for a 1 h post-recovery, see Fig. 5C). Despite these limitations, the results obtained on the STRF parameters correspond to what should be expected based on the known action of GABA<sub>A</sub> receptor antagonists on cortical neurons.

Caution must be exerted in the interpretation of our findings because multiunit activity was recorded in our experiments and individual neurons were not considered. As a consequence, the MI evaluated at the level of a single cortical site is already the reflection of a local computation performed by a small population of individual neurons. More importantly, the redundancy was computed between small groups of neurons located at various distances from each other on the tonotopic map. At the level of the tonotopic map, reducing cortical inhibition did not influence the population MI but increased the information redundancy. At the level of a single cortical site, MI was increased, but it cannot be assessed whether the redundancy between individual neurons was unaffected, increased, or decreased. Clearly, an additional level of analysis is lacking for complete understanding of how different cell types contribute to increase the local MI in a small cortical column when inhibition is attenuated. In the following discussion, we should keep in mind that the “local” effects discussed here are at the level of a single cortical site but they might stem from heterogeneous effects at the level of the individual neurons.

#### Comparison with studies describing the effects of GABA antagonists on ACx tuning curves

It has long been proposed that GABAergic inhibition sculpts ACx receptive fields (for review, see Suga, 1995; Wehr and Methner, 2011; Yuan et al., 2011). The concept of lateral inhibition was initially promoted by the two-tone suppression (or forward masking) protocol (Brosch and Schreiner, 1997), but direct evidence only emerged when it was shown that iontophoretic application of bicuculline expands the frequency tuning curves of ACx neurons (Wang et al., 2000, 2002; but see Kurt et al., 2006). In contrast, whole-cell recordings (Wehr and Zador, 2003, 2005; Tan et al., 2004) pointed out the co-tuning of excitation and inhibition converging onto cortical cells and did not reveal a broader tuning of inhibitory currents (but see Wu et al., 2008 for opposite results). In the temporal domain, it was shown that GBZ application induced deterioration of phase-locking to high modulation frequencies (Kurt et al., 2006). With application of GABA<sub>A</sub> antagonist over the entire cortical map (which reduced the activity of the entire inhibitory network converging onto the recorded cells), we report here a concomitant bandwidth and duration expansion of STRFs, suggesting that GABA<sub>A</sub> receptors influence both spectral and temporal selectivity of ACx neurons.

The lack of effects of GABA<sub>B</sub> antagonists is surprising given that *in vitro* studies have documented the presence of GABA<sub>B</sub>



**Figure 11.** Redundancy in simultaneously recorded neuronal responses. **A**, Example of population MI for a set of 16 simultaneous recordings.  $MI_{\text{population}}$  was plotted as a function of the number of recordings used for the computation. The  $MI_{\text{population}}$  computed before (blue dotted line) and after (red solid line) GBZ application is displayed. Note that the information contained in simultaneous neuronal responses increased when the number of considered cortical sites was low ( $n < 5$  electrodes) and stabilized when more cortical sites were considered ( $n > 5$ ). **B**, To compute redundancy, the  $MI_{\text{population}}$  was compared with the sum of the  $MI_{\text{individual}}$ . In this example, the sum of  $MI_{\text{individual}}$  increased linearly with the number of electrodes considered. GBZ application induced a general increase in  $MI_{\text{individual}}$ . **C**, The  $P_{\text{ensemble}}$  of this example was computed as a function of the number of recordings (see Materials and Methods). Here, the  $P_{\text{ensemble}}$  is negative, indicating that neuronal responses were redundant. Note that the  $P_{\text{ensemble}}$  after GBZ application is inferior to the  $P_{\text{ensemble}}$  before application, indicating an increase in redundancy between the two conditions. **D**, The three panels show the difference between  $P_{\text{ensemble}}$  after drug application and before drug application for GBZ, saclofen, and CGP applications. Each line corresponds to a different recording ensemble. GBZ application increased redundancy, whereas saclofen and CGP application affected redundancy to a lesser extent.

currents on ACx neurons when activating cortical or thalamic inputs (Cox et al., 1992; Metherate and Ashe, 1994; Hefti and Smith, 2000; Cruikshank et al., 2002; Wehr and Zador, 2005). However, it is possible that GABA<sub>B</sub>-mediated inhibition has a time constant that is too slow (160–170 ms in the study by Cox et al., 1992) and an amplitude that is too low (4–5 mV) to influence the interplay between fast EPSPs and fast IPSPs underlying the short-latency responses of ACx neurons. It might be argued that the concentration used here (up to 50  $\mu\text{M}$ ) is not sufficient to modulate the strength and temporal reliability of auditory responses. However, (1) much lower concentrations (50 nM to 1  $\mu\text{M}$ ) were used *in vitro* to antagonize GABA<sub>B</sub> responses (Bessaïh et al., 2006; Mann et al., 2009) and (2) no effect on laminar current source density profiles was observed with a higher concentration (6 mM) of SCH50911 [(2S)(+)-5,5-dimethyl-2-morpholineacetic acid], another GABA<sub>B</sub> antagonist (Happel et al., 2010).

#### Influence of GABA<sub>A</sub>-mediated inhibition on responses to vocalizations

Very few studies have tried to modulate cortical inhibition with presentation of communication sounds. In the zebra finch HVC nucleus, Rosen and Mooney (2003) disrupted either GIRK-mediated inhibition or GABA<sub>A</sub> inhibition intracellularly while

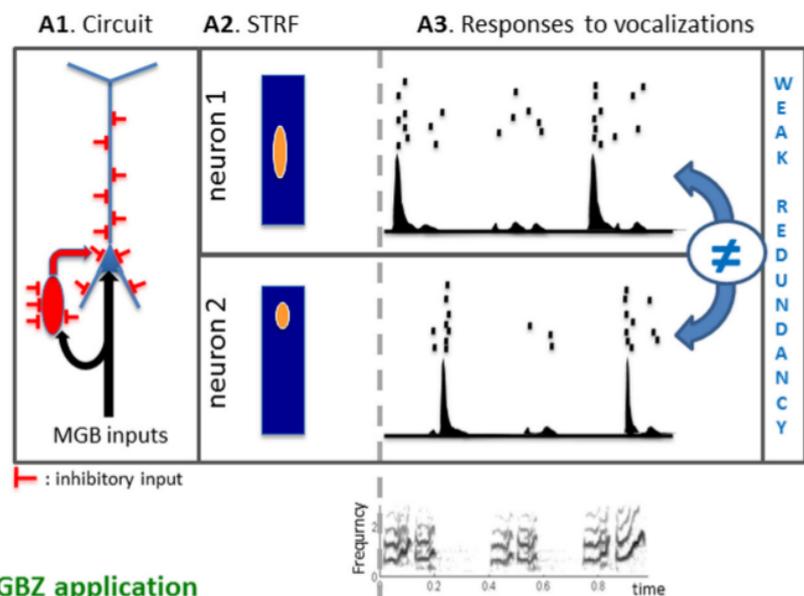
quantifying the response to the bird's own song. Surprisingly, temporal spike patterns were suppressed by neither GABA<sub>A</sub> nor GABA<sub>B</sub> blockers. In the functional analogues of non-primary ACx (the NCM nucleus) of birds a blockade of GABA<sub>A</sub> receptors systematically increased the phasic components of responses to conspecific songs (Pinaud et al., 2008). Similar effects were detected in our study: phasic responses were reinforced without promoting the emergence of tonic responses (Figs. 5B, C, 8). Oddly, facilitation of phasic responses observed in the NCM occurred without modifications of frequency tuning (Pinaud et al., 2008), whereas the effects reported here in the cortical STRFs are in good agreement with the response modifications to communication sounds. By reducing the level of tonic inhibition, GBZ allowed the expression of subthreshold inputs at the borders of the receptive field leading to broader STRFs. This reduced tonic inhibition also allowed expression of subthreshold inputs in response to vocalizations, which can explain the emergence of new phasic peaks in the responses obtained after GBZ application (Fig. 5B, C). In addition, strong phasic responses were often followed by prolonged periods of silence, as if the stronger excitatory responses were followed by stronger postexcitation inhibitions (Figs. 8, 9). As depicted in Figure 12, A1 and B1, this can result from the fact that inhibitory neurons are also more excitable after GBZ application (the reduction of tonic inhibition

also affects these cells). Thus, the result of our experiment opposed our initial predictions. Initially, two reasons led us to suspect that blocking GABA<sub>A</sub> inhibition could impair the temporal precision of neuronal responses. First, disrupting the precise timing of IPSPs and EPSPs converging on a given cell should promote non-reproducible temporal patterns and then lead to a loss of information contained in the temporal patterns. Second, reducing the level of tonic inhibition should increase spontaneous activity, which could also disorganize the temporal patterns by random insertion of spikes in evoked responses. However, these two effects were totally surpassed by a third one, namely by the reinforcement of the feedforward inhibition occurring after each excitatory input from the thalamus. As a consequence, after a salient acoustic event triggering a thalamic volley, the cortex responded with larger excitatory responses followed by a silent period until a new thalamic volley—activated by another acoustic event—triggered the new phasic cortical response. Compared with the control condition, the periods of strong activation followed by silent periods led to a higher spike-timing reliability. Because the exact timing of the sequence of strong activation/inhibition depends on the vocalization acoustic features, the partial blockage of GABA<sub>A</sub> receptors reinforced the differences between spike patterns elicited by different vocalizations at each cortical site. Thus, at a given cortical site, a partial blockage of intracortical inhibition led to higher levels of information carried by each neuron, simply by reinforcing the within-stimulus similarity (spike-timing reliability) and the between-stimuli differences (temporal response patterns).

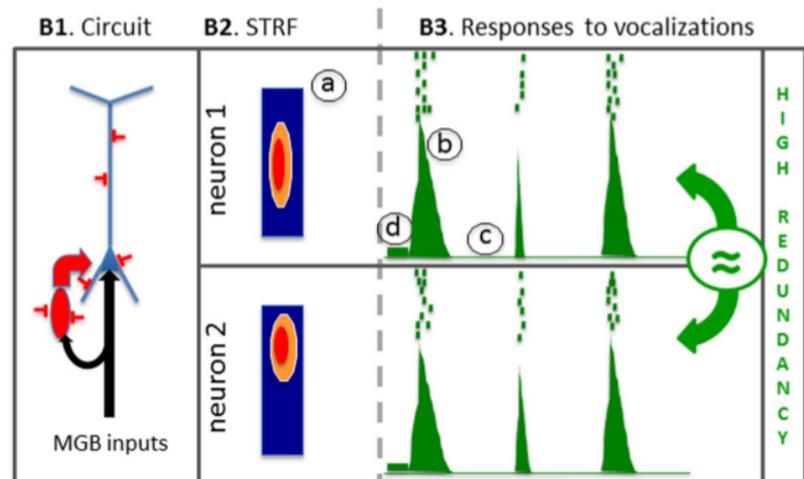
### Role of inhibition in population coding

Partial removal of intracortical inhibition that enhances information contained in spike trains of cortical neurons is a counter-intuitive result. However, when groups of simultaneously recorded cortical sites were considered, the population information was not increased by partial blockage of inhibition. In fact, we have to keep in mind that, compared with neurons of subcortical relays, ACx neurons have difficulty in providing an accurate description of the rapidly fluctuating features of communication sounds (Joris et al., 2004; but see Elhilali et al., 2004; Huetz et al., 2011; for review, see Gaucher et al., 2013). Attenuating intracortical inhibition tends to promote a regimen of activity that is mostly controlled by thalamic inputs and might favor responses that are a closer reflection of the stimulus acoustic characteristics than in control situations. Thus, at presentation of a given vocalization, the redundancy between cortical sites is increased because many cortical sites provide similar response pro-

## A Control



## B GBZ application



**Figure 12.** Putative model of GBZ effects on cortical processing. **A**, In the control condition, auditory inputs from the medial geniculate body (MGB; black arrows in **A1**) reach cortical pyramidal neurons (blue cell) and inhibitory interneurons (red cell), thus providing a phasic excitatory input followed by a phasic inhibition (feedforward inhibition). Both pyramidal cells and inhibitory interneurons also receive tonic inhibitory inputs from local inhibitory networks. The interplay between phasic excitation, phasic inhibition, and tonic inhibition determines the firing patterns of the pyramidal cell, which likely correspond to the recorded neuronal response in our experiments. For a typical recording with a significant STRF (**A2**), phasic responses were regularly observed at several time points during the vocalizations (see raster and PSTH in **A3**). **B**, Topical application of GBZ leads to a partial release of inhibitory inputs reaching both the pyramidal cell and the interneuron (schematized here by a reduction of the number of inhibitory inputs; **B1**). This reduced inhibition promotes a higher excitability and increased the neuronal response to medial geniculate body (MGB) inputs. As a consequence, the response strength in the STRF (**B1, a**) and in the phasic peaks of responses of the PSTH (**B3, b**) are increased. This increased excitability also reaches the inhibitory interneuron, leading to a stronger feedforward inhibition, which promotes silent periods between the peaks of discharges (**B3, c**) despite an increase in spontaneous firing rate (**B3, d**). Ultimately, these events lead to improve the intertrial reliability of temporal patterns. All MI considered here were based on temporal patterns.

files (compare the responses of neurons 1 and 2 in Fig. 12A3 in control conditions vs after GBZ application in Fig. 12B3; Pola et al., 2003). This view echoes the results obtained by Chechik et al. (2006) who suggested that reduction of redundancy may be a general principle of sensory systems when progressing from the brainstem to the cortex. One can consider that the role of cortical inhibition is to promote neuronal representations that are less correlated with the stimulus acoustic features than those already present at the subcor-

tical levels. This can be achieved by restricting the emission of action potentials to precise temporal windows, which differ from a cortical site to the next (and from one neuron to the next). This would corroborate the sparse code hypothesis according to which auditory neurons tend to respond to a small number of acoustic features with only a few action potentials (DeWeese et al., 2003; Hromádka et al., 2008) and in a noncorrelated way between each other (Chen et al., 2012). Moreover, it has been shown that alterations of GABAergic inhibition (for example, by estradiol) can affect both the neuronal and behavioral discriminative performance (Tremere and Pinaud, 2011), which suggests that the generation of cortical spike patterns is one of the key elements underlying the perceptual ability to discriminate between communication sounds (Wang et al., 2007; Walker et al., 2008; Shetake et al., 2011).

## Conclusions

Over the past decades, several functional roles have been attributed to cortical inhibition. At the single-cell level, sharpening the functional properties of cortical neurons (frequency tuning in the auditory modality, orientation tuning in the visual system) has been, and is still, one of the most popular hypotheses (for review, see Suga, 1995; Isaacson and Scanziani, 2011), regardless that is achieved by a similar co-tuning of excitation and inhibition, a broad tuning, or no tuning at all of the inhibition (Cardin et al., 2007; Wu et al., 2008; Katzner et al., 2011; Liu et al., 2011). At the network level, a broad base of literature now indicates that inhibition is involved in the generation and the spatial coherence of fast (20–80 Hz) oscillations (Traub et al., 1996, 1997; Wang and Buzsáki, 1996; Hasenstaub et al., 2005; Atallah and Scanziani, 2009; Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009) and promotes layer selectivity of these oscillations in the somatosensory cortex (Adesnik and Scanziani, 2010). Between these two extremes of a multiscale analysis, our results point out that cortical inhibition can modulate the information content of neuronal responses at both the level of a single cortical site and the map level. Dissecting the mechanisms involved at these different levels of analysis should be a main challenge for future studies, particularly because inhibition dominates sensory responses in waking state (Haider et al., 2013).

## References

- Adesnik H, Scanziani M (2010) Lateral competition for cortical space by layer-specific horizontal circuits. *Nature* 464:1155–1160. [CrossRef Medline](#)
- Atallah BV, Scanziani M (2009) Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition. *Neuron* 62:566–577. [CrossRef Medline](#)
- Averbeck BB, Lee D (2006) Effects of noise correlations on information encoding and decoding. *J Neurophysiol* 95:3633–3644. [CrossRef Medline](#)
- Averbeck BB, Latham PE, Pouget A (2006) Neural correlations, population coding and computation. *Nat Rev Neurosci* 7:358–366. [CrossRef Medline](#)
- Bessaïh T, Bourgeois L, Badiu CI, Carter DA, Toth TI, Ruano D, Lambolez B, Crunelli V, Leresche N (2006) Nucleus-specific abnormalities of GABAergic synaptic transmission in a genetic model of absence seizures. *J Neurophysiol* 96:3074–3081. [CrossRef Medline](#)
- Brosch M, Schreiner CE (1997) Time course of forward masking tuning curves in cat primary auditory cortex. *J Neurophysiol* 77:923–943. [Medline](#)
- Caesar K, Thomsen K, Lauritzen M (2003) Dissociation of spikes, synaptic activity, and activity-dependent increments in rat cerebellar blood flow by tonic synaptic inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:16000–16005. [CrossRef Medline](#)
- Caesar K, Offenhauser N, Lauritzen M (2008) Gamma-aminobutyric acid modulates local brain oxygen consumption and blood flow in rat cerebellar cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:906–915. [CrossRef Medline](#)
- Calford MB (2002) Mechanisms for acute changes in sensory maps. *Adv Exp Med Biol* 508:451–460. [CrossRef Medline](#)
- Cardin JA, Palmer LA, Contreras D (2007) Stimulus feature selectivity in excitatory and inhibitory neurons in primary visual cortex. *J Neurosci* 27:10333–10344. [CrossRef Medline](#)
- Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459:663–667. [CrossRef Medline](#)
- Chechik G, Anderson MJ, Bar-Yosef O, Young ED, Tishby N, Nelken I (2006) Reduction of information redundancy in the ascending auditory pathway. *Neuron* 51:359–368. [CrossRef Medline](#)
- Chen C, Read HL, Escabi MA (2012) Precise feature based time scales and frequency decorrelation lead to a sparse auditory code. *J Neurosci* 32:8454–8468. [CrossRef Medline](#)
- Cox CL, Metherate R, Weinberger NM, Ashe JH (1992) Synaptic potentials and effects of amino acid antagonists in the auditory cortex. *Brain Res Bull* 28:401–410. [CrossRef Medline](#)
- Cruikshank SJ, Rose HJ, Metherate R (2002) Auditory thalamocortical synaptic transmission in vitro. *J Neurophysiol* 87:361–384. [Medline](#)
- Darbin O, Wichmann T (2008) Effects of striatal GABAA-receptor blockade on striatal and cortical activity in monkeys. *J Neurophysiol* 99:1294–1305. [CrossRef Medline](#)
- Darbin O, Newton L, Wichmann T (2006) A new probe to monitor the effects of drugs on local field potentials. *J Neurosci Methods* 155:291–295. [CrossRef Medline](#)
- DeWeese MR, Wehr M, Zador AM (2003) Binary spiking in auditory cortex. *J Neurosci* 23:7940–7949. [Medline](#)
- Ebner FF, Armstrong-James MA (1990) Intracortical processes regulating the integration of sensory information. *Prog Brain Res* 86:129–141. [CrossRef Medline](#)
- Edeline JM, Weinberger NM (1993) Receptive field plasticity in the auditory cortex during frequency discrimination training: selective retuning independent of task difficulty. *Behav Neurosci* 107:82–103. [CrossRef Medline](#)
- Edeline JM, Dutrieux G, Manunta Y, Hennevin E (2001) Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *Eur J Neurosci* 14:1865–1880. [CrossRef Medline](#)
- Eder HG, Jones DB, Fisher RS (1997) Local perfusion of diazepam attenuates interictal and ictal events in the bicuculline model of epilepsy in rats. *Epilepsia* 38:516–521. [CrossRef Medline](#)
- Elhilali M, Fritz JB, Klein DJ, Simon JZ, Shamma SA (2004) Dynamics of precise spike timing in primary auditory cortex. *J Neurosci* 24:1159–1172. [CrossRef Medline](#)
- Gaucher Q, Edeline JM, Gourévitch B (2012) How different are the local field potentials and spiking activities? Insights from multi-electrodes arrays. *J Physiol Paris* 106:93–103. [Medline](#)
- Gaucher Q, Huetz C, Gourévitch B, Laudanski J, Occelli F, Edeline JM (2013) How do auditory cortex neurons represent communication sounds? *Hear Res*. Advance online publication. Retrieved May 21, 2013. doi:10.1016/j.heares.2013.03.011. [CrossRef Medline](#)
- Gilbert CD, Wiesel TN (1985) Intrinsic connectivity and receptive field properties in visual cortex. *Vision Res* 25:365–374. [CrossRef Medline](#)
- Gourévitch B, Edeline JM (2011) Age-related changes in the guinea pig auditory cortex: relationship with peripheral changes and comparison with tone-induced hearing loss. *Eur J Neurosci* 34:1953–1965. [CrossRef Medline](#)
- Gourévitch B, Doisy T, Avillac M, Edeline JM (2009) Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Res* 1304:66–79. [CrossRef Medline](#)
- Haider B, Häusser M, Carandini M (2013) Inhibition dominates sensory responses in the awake cortex. *Nature* 493:97–100. [CrossRef Medline](#)
- Happel MF, Jeschke M, Ohl FW (2010) Spectral integration in primary auditory cortex attributable to temporally precise convergence of thalamocortical and intracortical inputs. *J Neurosci* 30:11114–11127. [CrossRef Medline](#)
- Hasenstaub A, Shu Y, Haider B, Kraushaar U, Duque A, McCormick DA (2005) Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron* 47:423–435. [CrossRef Medline](#)
- Hefti BJ, Smith PH (2000) Anatomy, physiology, and synaptic responses of rat layer V auditory cortical cells and effects of intracellular GABA(A) blockade. *J Neurophysiol* 83:2626–2638. [Medline](#)
- Hirsch JA (2003) Synaptic physiology and receptive field structure in the early visual pathway of the cat. *Cereb Cortex* 13:63–69. [CrossRef Medline](#)

- Hromádka T, Deweese MR, Zador AM (2008) Sparse representation of sounds in the unanesthetized auditory cortex. *PLoS Biol* 6:e16. [CrossRef Medline](#)
- Huetz C, Del Negro C, Lebas N, Tarroux P, Edeline JM (2006) Contribution of spike timing to the information transmitted by HVC neurons. *Eur J Neurosci* 24:1091–1108. [CrossRef Medline](#)
- Huetz C, Philibert B, Edeline JM (2009) A spike-timing code for discriminating conspecific vocalizations in the thalamocortical system of anesthetized and awake guinea pigs. *J Neurosci* 29:334–350. [CrossRef Medline](#)
- Huetz C, Gourévitch B, Edeline JM (2011) Neural codes in the thalamocortical auditory system: from artificial stimuli to communication sounds. *Hear Res* 271:147–158. [CrossRef Medline](#)
- Isaacson JS, Scanziani M (2011) How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* 72:231–243. [CrossRef Medline](#)
- Jones MS, Barth DS (2002) Effects of bicuculline methiodide on fast (>200 Hz) electrical oscillations in rat somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 88:1016–1025. [Medline](#)
- Joris PX (2003) Interaural time sensitivity dominated by cochlea-induced envelope patterns. *J Neurosci* 23:6345–6350. [Medline](#)
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A (2004) Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol Rev* 84:541–577. [CrossRef Medline](#)
- Katzner S, Busse L, Carandini M (2011) GABA<sub>A</sub> inhibition controls response gain in visual cortex. *J Neurosci* 31:5931–5941. [CrossRef Medline](#)
- Kurt S, Crook JM, Ohl FW, Scheich H, Schulze H (2006) Differential effects of iontophoretic in vivo application of the GABA(A)-antagonists bicuculline and gabazine in sensory cortex. *Hear Res* 212:224–235. [CrossRef Medline](#)
- Latham PE, Nirenberg S (2005) Synergy, redundancy, and independence in population codes, revisited. *J Neurosci* 25:5195–5206. [CrossRef Medline](#)
- Liu BH, Li YT, Ma WP, Pan CJ, Zhang LI, Tao HW (2011) Broad inhibition sharpens orientation selectivity by expanding input dynamic range in mouse simple cells. *Neuron* 71:542–554. [CrossRef Medline](#)
- Mann EO, Kohl MM, Paulsen O (2009) Distinct roles of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci* 29:7513–7518. [CrossRef Medline](#)
- Manunta Y, Edeline JM (1997) Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons. *Eur J Neurosci* 9:833–847. [CrossRef Medline](#)
- Manunta Y, Edeline JM (1998) Effects of noradrenaline on rate-level function of auditory cortex neurons: is there a gating effect of noradrenaline? *Exp Brain Res* 118:361–372. [CrossRef Medline](#)
- Manunta Y, Edeline JM (1999) Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons during wakefulness and slow-wave sleep. *Eur J Neurosci* 11:2134–2150. [CrossRef Medline](#)
- Metherate R, Ashe JH (1994) Facilitation of an NMDA receptor-mediated EPSP by paired-pulse stimulation in rat neocortex via depression of GABAergic IPSPs. *J Physiol* 481:331–348. [Medline](#)
- Narayanan NS, Kimchi EY, Laubach M (2005) Redundancy and synergy of neuronal ensembles in motor cortex. *J Neurosci* 25:4207–4216. [CrossRef Medline](#)
- Narayan R, Graña G, Sen K (2006) Distinct time scales in cortical discrimination of natural sounds in songbirds. *J Neurophysiol* 96:252–258. [CrossRef Medline](#)
- Narayan R, Best V, Ozmeral E, McClaine E, Dent M, Shinn-Cunningham B, Sen K (2007) Cortical interference effects in the cocktail party problem. *Nat Neurosci* 10:1601–1607. [CrossRef Medline](#)
- Oswald AM, Schiff ML, Reyes AD (2006) Synaptic mechanisms underlying auditory processing. *Curr Opin Neurobiol* 16:371–376. [CrossRef Medline](#)
- Pinaud R, Terleph TA, Tremere LA, Phan ML, Dagostin AA, Leão RM, Mello CV, Vicario DS (2008) Inhibitory network interactions shape the auditory processing of natural communication signals in the songbird auditory forebrain. *J Neurophysiol* 100:441–455. [Medline](#)
- Pola G, Thiele A, Hoffmann KP, Panzeri S (2003) An exact method to quantify the information transmitted by different mechanisms of correlational coding. *Network* 14:35–60. [CrossRef Medline](#)
- Recanzone GH (2008) Representation of con-specific vocalizations in the core and belt areas of the auditory cortex in the alert macaque monkey. *J Neurosci* 28:13184–13193. [CrossRef Medline](#)
- Riquimaroux H, Gaioni SJ, Suga N (1991) Cortical computational maps control auditory perception. *Science* 251:565–568. [CrossRef Medline](#)
- Riquimaroux H, Gaioni SJ, Suga N (1992) Inactivation of the DSCF area of the auditory cortex with muscimol disrupts frequency discrimination in the mustached bat. *J Neurophysiol* 68:1613–1623. [Medline](#)
- Robertson D, Irvine DR (1989) Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 282:456–471. [CrossRef Medline](#)
- Rosen MJ, Mooney R (2003) Inhibitory and excitatory mechanisms underlying auditory responses to learned vocalizations in the songbird nucleus HVC. *Neuron* 39:177–194. [CrossRef Medline](#)
- Schnupp JW, Hall TM, Kokelaar RF, Ahmed B (2006) Plasticity of temporal pattern codes for vocalization stimuli in primary auditory cortex. *J Neurosci* 26:4785–4795. [CrossRef Medline](#)
- Shannon CE (1948) A mathematical theory of communication. *Bell System Technical J* 27:379–423.
- Shetake JA, Wolf JT, Cheung RJ, Engineer CT, Ram SK, Kilgard MP (2011) Cortical activity patterns predict robust speech discrimination ability in noise. *Eur J Neurosci* 34:1823–1838. [CrossRef Medline](#)
- So K, Ganguly K, Jimenez J, Gastpar MC, Carmena JM (2012) Redundant information encoding in primary motor cortex during natural and prosthetic motor control. *J Comput Neurosci* 32:555–561. [CrossRef Medline](#)
- Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K (2009) Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* 459:698–702. [CrossRef Medline](#)
- Suga N (1995) Sharpening of frequency tuning by inhibition in the central auditory system: tribute to Yasuji Katsuki. *Neurosci Res* 21:287–299. [CrossRef Medline](#)
- Swadlow HA (2003) Fast-spike interneurons and feedforward inhibition in awake sensory neocortex. *Cereb Cortex* 13:25–32. [CrossRef Medline](#)
- Tachibana Y, Kita H, Chiken S, Takada M, Nambu A (2008) Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci* 27:238–253. [CrossRef Medline](#)
- Tan AY, Zhang LI, Merzenich MM, Schreiner CE (2004) Tone-evoked excitatory and inhibitory synaptic conductances of primary auditory cortex neurons. *J Neurophysiol* 92:630–643. [CrossRef Medline](#)
- Traub RD, Whittington MA, Stanford IM, Jefferys JG (1996) A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature* 383:621–624. [CrossRef Medline](#)
- Traub RD, Jefferys JG, Whittington MA (1997) Simulation of gamma rhythms in networks of interneurons and pyramidal cells. *J Comput Neurosci* 4:141–150. [CrossRef Medline](#)
- Tremere LA, Pinaud R (2011) Brain-generated estradiol drives long-term optimization of auditory coding to enhance the discrimination of communication signals. *J Neurosci* 31:3271–3289. [CrossRef Medline](#)
- Walker KM, Ahmed B, Schnupp JW (2008) Linking cortical spike pattern codes to auditory perception. *J Cogn Neurosci* 20:135–152. [CrossRef Medline](#)
- Wallace MN, Palmer AR (2008) Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Exp Brain Res* 184:179–191. [Medline](#)
- Wallace MN, Rutkowski RG, Palmer AR (2000) Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Exp Brain Res* 132:445–456. [CrossRef Medline](#)
- Wang J, Caspary D, Salvi RJ (2000) GABA-A antagonist causes dramatic expansion of tuning in primary auditory cortex. *Neuroreport* 11:1137–1140. [CrossRef Medline](#)
- Wang J, McFadden SL, Caspary D, Salvi R (2002) Gamma-aminobutyric acid circuits shape response properties of auditory cortex neurons. *Brain Res* 944:219–231. [CrossRef Medline](#)
- Wang L, Narayan R, Graña G, Shamir M, Sen K (2007) Cortical discrimination of complex natural stimuli: can single neurons match behavior? *J Neurosci* 27:582–589. [CrossRef Medline](#)
- Wang X, Chen G, Gao W, Ebner T (2009) Long-term potentiation of the responses to parallel fiber stimulation in mouse cerebellar cortex in vivo. *Neuroscience* 162:713–722. [CrossRef Medline](#)
- Wang XJ, Buzsáki G (1996) Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 16:6402–6413. [Medline](#)
- Wehr M, Metherate R (2011) Synaptic integration in auditory cortex. In: *The auditory cortex* (Winer JA, Schreiner CE, eds), pp 235–250. New York: Springer.
- Wehr M, Zador AM (2003) Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature* 426:442–446. [CrossRef Medline](#)

Wehr M, Zador AM (2005) Synaptic mechanisms of forward suppression in rat auditory cortex. *Neuron* 47:437–445. [CrossRef Medline](#)

Wu GK, Arbuckle R, Liu BH, Tao HW, Zhang LI (2008) Lateral sharpening of cortical frequency tuning by approximately balanced inhibition. *Neuron* 58:132–143. [CrossRef Medline](#)

Yu H, Chen X, Sun C, Shou T (2008) Global evaluation of contributions of

GABA A, AMPA and NMDA receptors to orientation maps in cat's visual cortex. *Neuroimage* 40:776–787. [CrossRef Medline](#)

Yuan K, Shih JY, Winer JA, Schreiner CE (2011) Functional networks of parvalbumin-immunoreactive neurons in cat auditory cortex. *J Neurosci* 31:13333–13342. [CrossRef Medline](#)

## 3.2 Effets d'une modulation noradrénergique sur les réponses corticales aux vocalisations

### 3.2.1 Contexte de l'expérience

Les expériences décrites précédemment montrent que le réseau inhibiteur cortical influence fortement les réponses corticales, et peut de fait modifier l'information portée par ces dernières. Cependant, le mode d'application que nous avons utilisé rend nos résultats très éloignés de la physiologie normale du cortex auditif. En effet on peut logiquement se demander ce qui dans des conditions physiologiques produit une modulation générale des inhibitions sur l'ensemble d'un territoire cortical. Comme nous avons vu dans l'introduction (chapitre 1.6), le réseau inhibiteur cortical peut être la cible de différents neuromodulateurs, en particulier du système cholinergique (à travers des récepteurs nicotiques) et du système noradrénergique. L'objectif des travaux suivants est de s'intéresser à l'influence d'un système neuromodulateur, le système noradrénergique, sur les réponses corticales et à la capacité du système noradrénergique à moduler le réseau inhibiteur cortical.

Les projections des systèmes neuromodulateurs, et en particulier celles issues des systèmes noradrénergiques et cholinergiques sont capables d'atteindre toutes les couches du cortex auditif, et de diffuser de manière homogène dans celles-ci (voir chapitre 1.6.2 page 72). L'application de noradrénaline (NA) au niveau des cortex sensoriels peut conduire à des augmentations ou à des diminutions d'activité, et cette variabilité des effets d'une étude à l'autre peut s'expliquer par le fait que les effets physiologiques de l'activation des différents récepteurs noradrénergiques ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\beta$ ) sont souvent opposés. Dans le cortex auditif, des études basées sur l'application d'agonistes et d'antagonistes de ces récepteurs ont montré que les facilitations d'activité sont sous-tendues par des récepteurs  $\beta$  alors que les diminutions d'activité sont sous-tendues par les récepteurs  $\alpha 1$  (Dinh et al., 2009; Manunta and Edeline, 1997, 2004). Les études de Manunta et Edeline (1997, 2004) ont également montré que ces effets opposés sur les changements d'activité peuvent être obtenus sur un même neurone, suggérant que l'effet final de la NA dépend de la balance entre l'activation des récepteurs  $\alpha 1$  et  $\beta$ . Enfin des études récentes ont montré que la NA peut agir spécifiquement sur les interneurons inhibiteurs corticaux, et ce de manière couche-spécifique. En particulier une activation des récepteurs  $\alpha 1$  réduit les PPSI évoqués dans les neurones pyramidaux de couche II/III par une stimulation de la couche I, alors qu'une activation des récepteurs  $\alpha 2$  ou  $\beta$  augmente l'amplitude des PPSI évoqués par une stimulation des couches II et III (Salgado et al., 2011a). Dans une autre étude, ce même laboratoire a montré que les facilitations de PPSI induites par une activation des récepteurs  $\alpha 2$  ou  $\beta$  passent par une augmentation pré-synaptique de la probabilité de libération de GABA des interneurons parvalbumine positif. De manière contradictoire, ces auteurs décrivent également une diminution des courants inhibiteurs GABAergiques au niveau des neurones pyramidaux sous-tendue par l'activation de récepteurs  $\alpha 1$  (Salgado et al., 2012). Contrairement au système cholinergique, il n'y a pas d'études à l'heure actuelle démontrant que le système noradrénergique agit principalement sur les interneurons inhibiteurs corticaux. Au contraire, certaines études iontophorétiques montrent que l'effet dépressif de la NA sur les réponses corticales est maintenu en présence de bicuculine, un antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Manunta and Edeline, 1997, 1998). Les résultats de ces études ont été obtenus à partir de réponses corticales à des sons purs. Il n'existe qu'une seule étude des effets noradrénergiques basée sur les réponses corticales à des sons de communication. Néanmoins, cette étude princeps chez le singe vigile reste une description phénoménologique des effets de la NA sans réelle quantification des réponses évoquées par les vocalisations (Foote et al., 1975).

Dans notre étude, nous avons voulu analyser l'influence du système noradrénergique sur les réponses corticales à des sons purs et à des sons de communication par application topique de NA ou d'agonistes et d'antagonistes des différents récepteurs noradrénergiques. Une application topique semble appropriée dans le cas de la NA puisqu'elle est principalement libérée par des varicosités, suggérant que de larges territoires sont touchés simultanément par ce neuromodulateur. Nous avons utilisé des agonistes des récepteurs  $\alpha_1$  (la Phényléphrine), des récepteurs  $\alpha_2$  (la Clonidine) et des récepteurs  $\beta$  (l'Isoprotérénol), ainsi qu'un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$  (l'Idazoxan). Les récepteurs  $\alpha_2$  étant des autorécepteurs impliqués dans la recapture de la NA, l'application de cet antagoniste devrait favoriser une augmentation de la NA présente au niveau cortical. Les études sur les effets des neuromodulateurs peuvent être séparées en deux catégories en fonction de la méthode d'application utilisée : (i) les études favorisant une libération tonique d'agent, cherchant à mimer des changements d'états de vigilance, et (ii) les études favorisant une libération phasique d'agent pharmacologique, cherchant à mimer des processus d'apprentissage (voir chapitre 1.6.2). Notre méthode d'application nous place dans le premier cas. Nos résultats confirment que l'activation des récepteurs noradrénergiques modifie la sélectivité des neurones corticaux (quantifiée par analyse des STRFs). Plus précisément, une activation des récepteurs  $\alpha_1$  conduit à une diminution d'activité et à une augmentation de sélectivité ; une activation des récepteurs  $\alpha_2$  et  $\beta$  conduit à une augmentation des réponses évoquées et à une baisse de sélectivité. En revanche, une activation pharmacologique des récepteurs noradrénergiques n'a que peu d'effets sur la présence de motifs temporels dans les réponses aux vocalisations, et par conséquent sur la quantité d'information portée par ces derniers. Enfin, une activation des récepteurs noradrénergique conduit à des modifications (augmentations ou diminutions selon le type de récepteurs) de synchronisations d'activités neuronales enregistrées en différents points de la carte corticale.

### 3.2.2 Résultats

L'application de NA a été testée *via* 15 sessions d'enregistrements sur 5 animaux, qui nous ont permis d'obtenir 154 enregistrements stables présentant un STRF et 521 enregistrements<sup>4</sup> présentant des réponses significatives à au moins une vocalisation. Les effets de l'application d'agonistes des récepteurs noradrénergiques ont également été testés : la phényléphrine *via* 6 sessions sur 3 animaux qui ont donné 77 enregistrements présentant un STRF et 267 enregistrements répondant aux vocalisations ; la clonidine *via* 7 sessions sur 4 animaux qui ont donné 90 enregistrements présentant un STRF et 422 enregistrements répondant aux vocalisations ; l'isoprotérénol *via* 6 sessions sur 3 animaux qui ont donné 76 enregistrements présentant un STRF et 289 enregistrements répondant aux vocalisations. Nous avons également utilisé un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ , l'idazoxan, *via* 8 sessions sur 5 animaux, qui ont fournis 97 enregistrements présentant un STRF et 336 enregistrements présentant des réponses aux vocalisations.

#### 3.2.2.1 Effets de différentes concentrations de NA

Plusieurs combinaisons de temps d'application et de concentration de NA ont été testées avant de sélectionner la concentration 100  $\mu$ M/20 minutes d'application dans nos analyses. Les combinaisons

---

<sup>4</sup> Les réponses à chacune des vocalisations sont considérées de manière indépendante. Un site cortical donné peut donc fournir jusqu'à quatre réponses différentes aux vocalisations.

testées sont au nombre de cinq : 4 minutes/50  $\mu$ M (n=63 STRFs, 273 réponses aux vocalisations) ; 4 minutes/100  $\mu$ M (n=33 STRFs, 103 réponses aux vocalisations) ; 20 minutes/100  $\mu$ M (n=152 STRFs, 521 réponses aux vocalisations) ; 100 minutes/100  $\mu$ M (n=23 STRFs, 82 réponses aux vocalisations) et 100 minutes/1000  $\mu$ M (n=29 STRFs, 117 réponses aux vocalisations). La durée 100 minutes couvre la totalité de la période d'enregistrement, mais a pu être écourtée dans les cas où une instabilité des enregistrements est apparu avant le terme de la session d'enregistrements. Dans la suite du texte, les combinaisons de temps d'application et de concentration seront notées : temps/concentration (en minutes et  $\mu$ M) dans un souci de lisibilité. Au niveau des STRFs, les effets de la NA pour une concentration de 100  $\mu$ M sont cohérents pour les trois durées d'applications testées, et consistent en une réduction des paramètres des STRFs (Figure 24 A-C). Cet effet est significatif dans le cas 4/100 pour les trois paramètres des STRFs, 20 minutes et 40 minutes après application. Dans le cas 20/100  $\mu$ M, la diminution moyenne des paramètres des STRFs est significative 20 minutes après application mais non significative 40 minutes après. Enfin dans le cas 100/100, les effets tendent vers une diminution transitoire de deux paramètres des STRFs (durée et force des réponses), mais ne sont pas significatifs. Les effets pour la condition 100/1000 se traduisent également par une réduction des paramètres des STRFs, significative pour la largeur de bande et la force des réponses 20 minutes après application et significative pour les trois paramètres 40 minutes après application. Le cas d'une durée d'application courte couplée à une concentration faible (4/50) conduit à des résultats opposés à toutes les combinaisons décrites ci-dessus. Une application de NA conduit dans ces conditions à une augmentation significative de la durée des STRFs 20 minutes après application et à une augmentation des trois paramètres extraits des STRFs 40 minutes après application. Les variables quantifiées à partir des réponses aux vocalisations ne présentent pas la même cohérence entre les associations de durée et de concentration utilisées et les effets observés. En termes de taux de décharge évoqué, les combinaisons 4/50, 20/100 et 100/100 conduisent à des augmentations significatives 40 minutes après application et 20 minutes après application dans les deux derniers cas. La combinaison 4/100 conduit à une diminution significative du taux de décharge évoqué 20 minutes et 40 minutes après application, et la combinaison 100/1000 induit une diminution transitoire de ce paramètre, significative seulement 20 minutes après application. Au niveau du CorrCoef, les résultats sont plus homogènes. Seule la combinaison 4/100 induit une diminution significative du CorrCoef 20 minutes et 40 minutes après application de NA. Aucune des autres combinaisons testées n'a entraîné de modifications significatives de ce paramètre, bien qu'une tendance à la diminution puisse être notée dans certains cas (20/100 et 100/1000). Enfin les différentes combinaisons utilisées ont également des effets différents sur l'activité spontanée du cortex auditif primaire (Figure 24D). Les combinaisons 4/50, 20/100 et 100/100 induisent des augmentations significatives d'activité spontanée, alors que les combinaisons 4/100 et 100/1000 induisent des diminutions transitoires. Nous avons privilégié la combinaison 20 minutes-100 $\mu$ M lors des comparaisons entre les effets d'une application de NA et ceux d'applications des agonistes noradrénergique car cette combinaison entraîne des effets similaires à la majorité de ceux des autres combinaisons pour les cinq paramètres décrits ici.

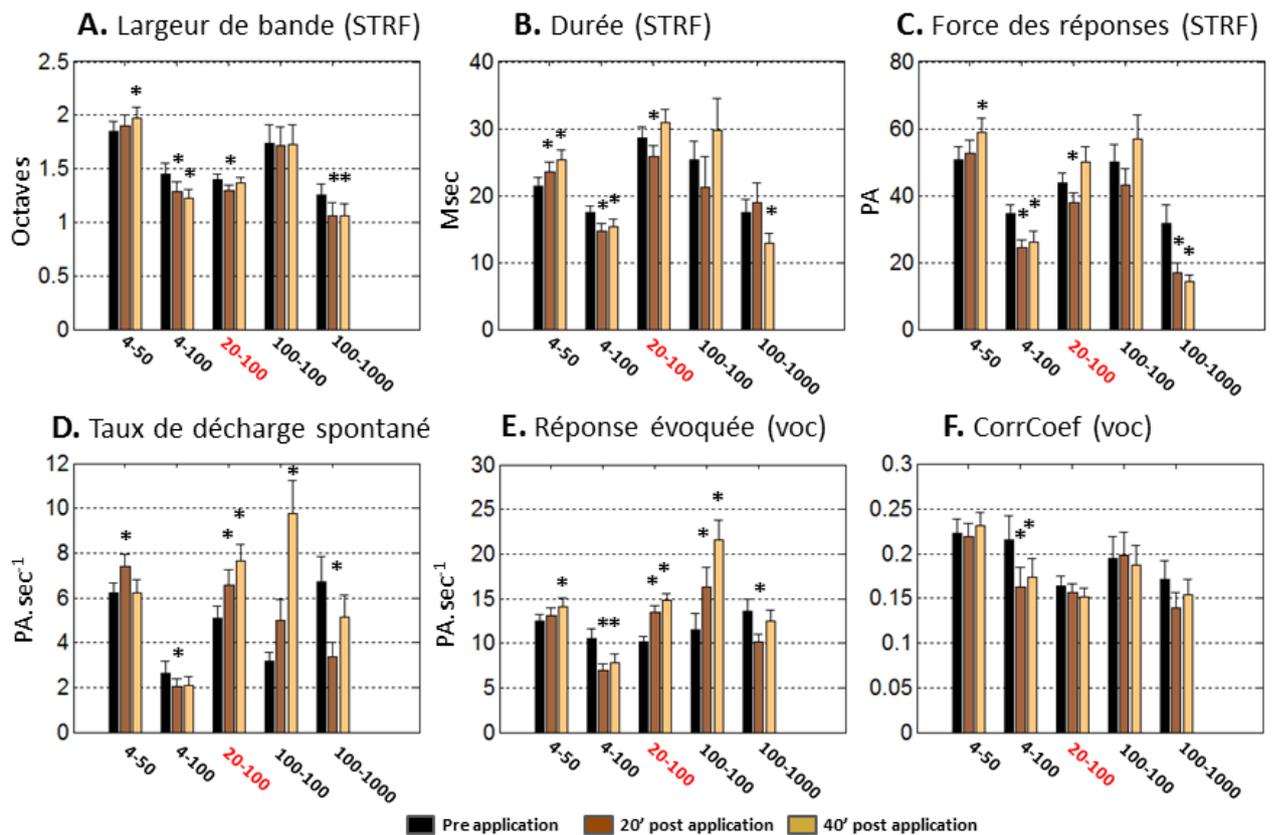


Figure 24 : Effets de différentes concentrations et de différents temps d'application de la NA sur les paramètres des STRFs (A,B,C), le taux de décharge spontané (D), et les réponses aux vocalisations (E et F) avant, 20 minutes et 40 minutes après application. Les durées d'application sont de 4 minutes, 20 minutes ou 100 minutes. Les concentrations utilisées sont de 50  $\mu$ M, 100  $\mu$ M et 1000  $\mu$ M. Le protocole 20 minutes d'application, 100 $\mu$ M a été utilisé par la suite. Les étoiles (\*) indiquent une différence significative par rapport à la situation contrôle (paired t-test,  $\alpha=0.05$ ).

### 3.2.2.2 Effet des agonistes noradrénergiques sur l'activité spontanée

La NA, de même que les différents agonistes utilisés, modifie le taux de décharge spontané des neurones corticaux. En moyenne, l'activité spontanée enregistrée au niveau de chaque site cortical augmente significativement 20 minutes après application de NA, et cette augmentation se maintient jusqu'à une heure après application. Cet effet est très proche de celui obtenu après application de clonidine et d'isoprotérénol, dans le cas desquels l'augmentation d'activité spontanée est significative dès 10 minutes post application, et se maintient jusqu'à une heure après application. En revanche, une activation des récepteurs  $\alpha_1$  noradrénergique conduit à une diminution transitoire de l'activité spontanée, significative dès 10 minutes post-application avec un retour au niveau pré-application à partir de 50 minutes post-application.

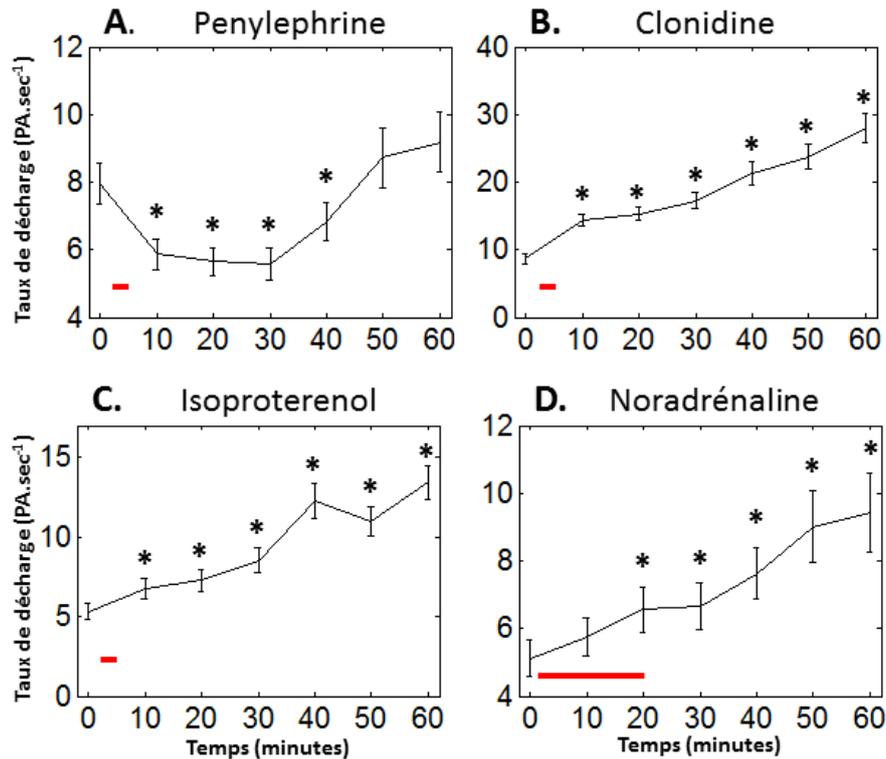


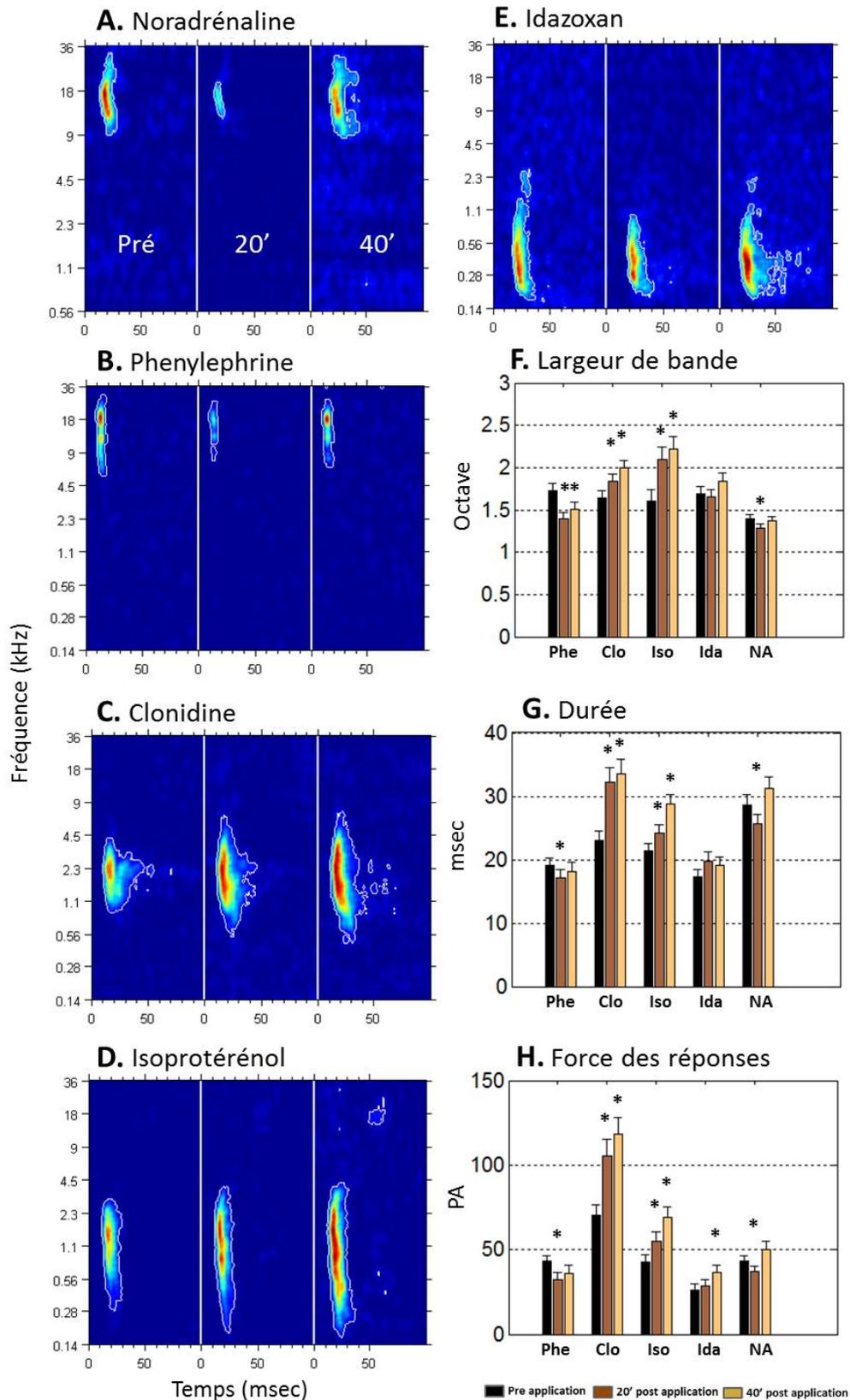
Figure 25 : Evolution du taux de décharge spontané des neurones corticaux après application de Phenylephrine (A), de Clonidine (B), d'Isoprotérénol (B) et de Noradrénaline (C). Le point 0 du décours temporel correspond à la moyenne des différents contrôles effectués taux de décharge en situation contrôle (sur 15 minutes). La barre horizontale rouge correspond à la durée d'application de l'agent pharmacologique (A-C : 4 minutes ; D :20 minutes).

### 3.2.2.3 Effets des agents noradrénergiques sur les réponses aux sons purs.

Les effets des différents agents pharmacologiques sont variables en fonction du temps, comme visible Figure 25. Dans un souci de simplification des figures, nous ne présenterons que les résultats obtenus en condition contrôle, 20 minutes et 40 minutes après application de l'agent pharmacologique.

L'application topique de NA au niveau du cortex auditif primaire induit une réduction transitoire de l'étendue spectrale et temporelle des STRFs, ainsi que de la force des réponses. En moyenne, l'étendue spectrale est réduite 20 minutes après application (de  $1.39 \pm 0.05$  à  $1.29 \pm 0.05$  octaves,  $p < 0.01$ ), et revient au niveau contrôle 40 minutes après application ( $1.37 \pm 0.05$  oct,  $p = 0.5$ ) ; la durée des réponses suit un décours temporel similaire (pre :  $28.64 \pm 1.7$  msec ; 20 min :  $25.58 \pm 1.6$  msec  $p < 0.01$  ; 40 min :  $31.16 \pm 1.9$  msec  $p = 0.1$ ) ; et la force des réponses évoquées également (pre :  $43.5 \pm 3.1$  PA ; 20 min :  $37.5 \pm 3$  PA  $p < 0.05$  ; 40min :  $50.4 \pm 4.4$  PA  $p = 0.07$ ). Bien qu'aucun des agonistes utilisés (Phenylephrine, récepteurs  $\alpha_1$  ; clonidine, récepteurs  $\alpha_2$  ; isoprotérénol, récepteurs  $\beta$ ) ne mime exactement les effets de l'application de NA, la phenylephrine induit des effets très similaires à ceux de la NA. En effet, l'application de phenylephrine induit une réduction globale de l'étendue des STRF 20 minutes après application, et pour deux des paramètres des STRFs cette diminution n'est plus significative 40 minutes après application. Dans le détail, après application de phenylephrine l'étendue spectrale des STRFs est réduite (pre :  $1.72 \pm 0.09$  oct ; 20 min :  $1.39 \pm 0.08$  oct  $p < 0.001$  ; 40 min :  $1.5 \pm 0.09$  oct  $p < 0.05$ ), la force des réponses évoquées est transitoirement réduite (pre :  $44 \pm 3.4$  PA ; 20 min :  $32.2 \pm 4.6$  PA  $p < 0.05$  ; 40 min :  $35.9 \pm 5.1$  PA  $p = 0.07$ ) et la durée également (pre :  $19.22 \pm 1.2$  msec ; 20 min :  $17.05 \pm 1.3$  msec  $p < 0.05$  ; 40 min :  $18.09 \pm 1.5$  msec  $p = 0.5$ ). A

contrario, les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  et  $\beta$  induisent une augmentation significative de l'étendue spectrale et temporelle des STRFs ainsi que de la force des réponses évoquées ; ces augmentations se maintiennent jusqu'à 40 minutes après application. Dans le détail, la clonidine induit une augmentation de l'étendue spectrale (pre  $1.64 \pm 0.1$  oct ; 20 min :  $1.83 \pm 0.1$  oct  $p < 0.001$  ; 40 min :  $2 \pm 0.1$  oct  $p < 0.001$ ), une augmentation de la durée (pre  $23 \pm 1.5$  msec ; 20 min :  $32.2 \pm 2.2$  msec  $p < 0.001$  ; 40 min :  $33.5 \pm 2.2$  msec  $p < 0.001$ ) et une augmentation de la force des réponses évoquées (pre :  $70.2 \pm 6.2$  PA ; 20min :  $105.2 \pm 10$  PA  $p < 0.001$  ; 40 min :  $118.1 \pm 10$   $p < 0.001$ ). L'isoprotérénol induit une augmentation de l'étendue spectrale (pre :  $1.6 \pm 0.1$  oct ; 20 min :  $2.1 \pm 0.2$  oct  $p < 0.001$  ; 40 min :  $2.2 \pm 0.1$  oct  $p < 0.001$ ), une augmentation de la durée (pre :  $21.3 \pm 1.3$  msec ; 20 min :  $24.6 \pm 0.4$  msec  $p < 0.01$  ; 40 min :  $29.3 \pm 1.5$  msec  $p < 0.001$ ) et une augmentation de la force des réponses (pre :  $42.6 \pm 4.3$  PA ; 20 min :  $56 \pm 5.2$  PA  $p < 0.001$  ; 40 min :  $69.1 \pm 6$  PA  $p < 0.001$ ). Les effets de l'idazoxan (antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ ) sur les STRFs sont moins nets. En moyenne, l'IDA n'induit pas de changements significatifs de la sélectivité aux fréquences ni de la durée des STRFs ; l'IDA n'a pas non plus d'effets sur l'activité évoquée corticale 20 minutes après application, mais augmente significativement cette dernière 40 minutes après application (de  $28.7 \pm 3.4$  PA à  $36.6 \pm 4.1$  PA,  $p < 0.05$ ).



**Figure 26 : Effets des agents noradrénergiques sur les STRFs. (A-D ;H) Exemples individuels de STRFs avant (pré), 20 minutes (20') et 40 minutes (40') après application de Phenylephrine, Clonidine, Isoprotérénol, Idazoxan et NA respectivement. Le liseré blanc dans les STRFs correspond au contour de significativité décrit dans les méthodes. (E-G) Effets moyens des différents agents pharmacologiques sur les paramètres des STRFs (à savoir la largeur de bande, la durée et la force des réponses évoquées) avant, 20 minute et 40 minutes après application. Les étoiles (\*) signalent une différence significative par rapport à la condition contrôle (paired t-test,  $\alpha=0.05$ ).**

### 3.2.2.4 Effets des agents noradrénergiques sur les réponses aux vocalisations

A l'instar des analyses effectuées sur les réponses corticales aux vocalisations après application d'antagonistes GABAergiques, nous n'avons conservé que les enregistrements présentant au moins un taux de décharge évoqué supérieur à  $1.5 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$  ou une valeur de CorrCoef supérieure à 0.15 en réponse à au moins une vocalisation. En terme de taux de décharge évoqué, les résultats obtenus après application des agonistes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$  sont similaires à ceux observés sur la force des réponses évoquées des STRFs avec ces mêmes agonistes. En moyenne, une application de phényléphrine induit une diminution transitoire des réponses évoquées (pre :  $15.7 \pm 1.2 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$  ; 20 min :  $11.8 \pm 0.8 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$  ; 40 min :  $14.3 \pm 0.9 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p = 0.08$ ), une application de clonidine induit une augmentation des réponses évoquées qui se poursuit jusqu'à 40 minutes après application (pre :  $17.7 \pm 0.8 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$  ; 20min :  $29.5 \pm 1.3 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$  ; 40 min :  $34.7 \pm 1.5 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$ ), et l'application d'isoprotérénol conduit à des résultats similaires (pre :  $10.9 \pm 0.9 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$  ; 20min :  $15.5 \pm 0.9 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$  ; 40min :  $21.7 \pm 1.1 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$ ). De manière paradoxale, l'application de l'antagoniste  $\alpha_2$  Idazoxan se traduit en moyenne par une augmentation du taux de décharge évoqué (pre :  $12.4 \pm 0.6 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$  ; 20 min :  $14.2 \pm 0.6 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$  ; 40 min :  $18 \pm 1 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$ ), un effet similaire à celui observé après application de l'agoniste  $\alpha_2$  Clonidine. En moyenne, les effets de l'application topique de NA se rapprochent de ceux d'une application d'agonistes  $\alpha_2$  et  $\beta$ , bien que l'amplitude des effets soit moindre (pre  $10.2 \pm 0.5 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$  ; 20 min :  $13.5 \pm 0.7 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$  ; 40 min :  $14.8 \pm 0.7 \text{ PA}\cdot\text{sec}^{-1}$   $p < 0.001$ ).

En parallèle à ces variations de taux de décharge évoqué des réponses aux vocalisations, la reproductibilité temporelle des réponses est également affectée par l'application des agents pharmacologiques, reproductibilité que nous avons quantifiée par le CorrCoef (voir Méthodes 2.7.2 page 83). L'application topique d'agonistes des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  conduit à une perturbation des motifs temporels, alors qu'une application d'agoniste des récepteurs  $\beta$  ne semble pas affecter ces derniers. En moyenne, dans le cas de la phényléphrine, cette diminution des valeurs de CorrCoef est transitoire (pre :  $0.15 \pm 0.01$  ; 20 min :  $0.12 \pm 0.01$   $p < 0.001$  ; 40 min :  $0.14 \pm 0.01$   $p = 0.06$ ), alors qu'elle se maintient 40 minutes après application dans le cas de la clonidine (pre :  $0.21 \pm 0.01$  ; 20 min :  $0.20 \pm 0.01$   $p < 0.05$  ; 40 min :  $0.19 \pm 0.01$   $p < 0.001$ ). En moyenne, le CorrCoef ne semble pas affecté par l'application d'isoprotérénol (pre :  $0.21 \pm 0.01$  ; 20 min :  $0.20 \pm 0.01$   $p = 0.2$  ; 40 min :  $0.20 \pm 0.01$   $p = 0.2$ ). A l'instar de ce résultat, une application topique de NA ne modifie pas les valeurs de CorrCoef obtenues 20 minutes après application ou 40 minutes après application (pre :  $0.16 \pm 0.01$  ; 20 min :  $0.15 \pm 0.01$   $p = 0.2$  ; 40 min :  $0.15 \pm 0.01$   $p = 0.06$ ).

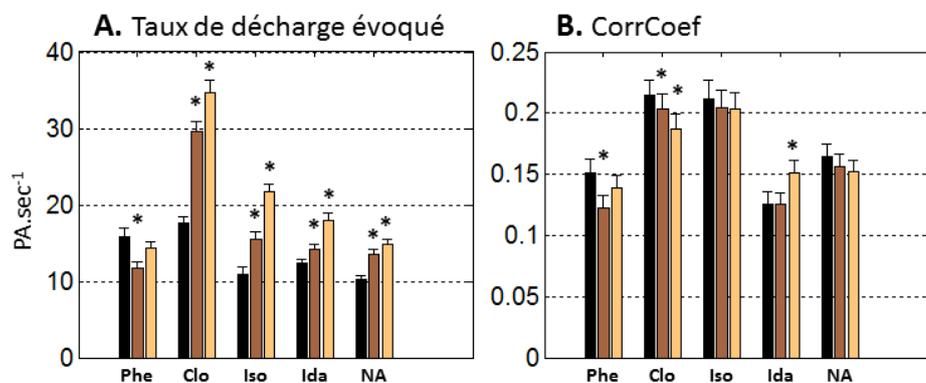
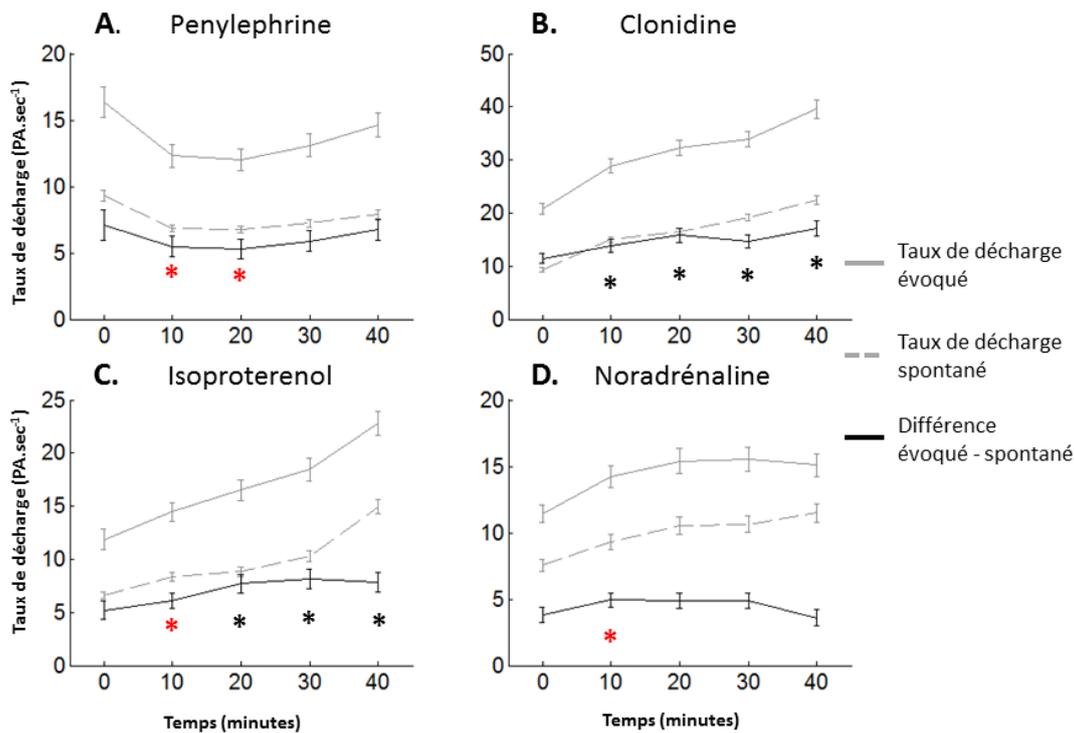


Figure 27 : Effets des agents noradrénergiques sur les réponses corticales aux vocalisations. (A) Taux de décharge moyen en réponse aux vocalisations ( $\text{PA}\cdot\text{sec}^{-1}$ ). (B) Coefficient de reproductibilité temporelle moyen (CorrCoef). Les étoiles (\*) indiquent une différence significative par rapport à la situation contrôle (paired t-test,  $\alpha=0.05$ ).

Les effets de la noradrénaline sur le taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations sont surprenants pour deux raisons. Premièrement, pour certains agents, leur direction est opposée à celle des variations de taux de décharge évoqué en réponse aux sons purs, visibles sur la Figure 26H. Deuxièmement, la NA induit une augmentation significative du taux de décharge spontané des neurones corticaux, visible Figure 25D. Ces deux observations suggèrent que l'effet observé sur le taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations est potentiellement sous-tendu par l'augmentation du taux de décharge spontané. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons corrigé le taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations de chaque site cortical par le taux de décharge spontané enregistré au niveau du même site. La Figure 28 montre clairement que les variations du taux de décharge évoqué (courbes grises) sont parallèles à celles du taux de décharge spontané (courbes pointillées grises) pour les quatre agents pharmacologiques testés. De ce fait, le taux de décharge évoqué corrigé par le taux de décharge spontané (courbe noire) présente des variations bien moins amples en réponse à l'application d'agents pharmacologiques. Un test apparié de Student entre la condition contrôle et les différents temps post-application pour chaque agent pharmacologique montre néanmoins que certaines variations restent significatives. En particulier, même après soustraction de l'activité spontanée, la Clonidine (Figure 28B) et l'Isoprotérénol (Figure 28C) induisent des augmentations significatives du taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations. En revanche, les effets visibles sur le taux de décharge évoqué après application de phényléphrine (Figure 28A) et de NA (Figure 28D) sont fortement atténués après soustraction de l'activité spontanée des sites corticaux. Les diminutions d'activité évoquée corrigée observées restent significatives ( $p < 0.05$ ) et transitoires (Phényléphrine : 20 minutes après application ; NA : 10 minutes). Cependant, notons qu'après application d'une correction de Bonferroni au seuil de significativité ( $\alpha = 0.003$ ), ces différences ne sont plus significatives.

Les variations d'activité corticale spontanée induites par l'activation des récepteurs noradrénergiques permettent donc d'expliquer en partie les variations de taux de décharge évoqué aux vocalisations constatées après application des agents pharmacologiques dans le cas de la Phényléphrine et de la NA, mais pas dans le cas de la Clonidine et de l'isoprotérénol. Notons cependant que ce résultat n'est pas transposable aux variations des paramètres des STRFs décrites précédemment. En effet, la méthode utilisée pour construire ces derniers élimine l'influence du taux de décharge spontané lors de la construction des pics de significativité, définis comme les zones de l'espace spectro-temporel où l'activité est supérieure à la moyenne de l'activité spontanée plus six fois son écart type (voir Méthodes).



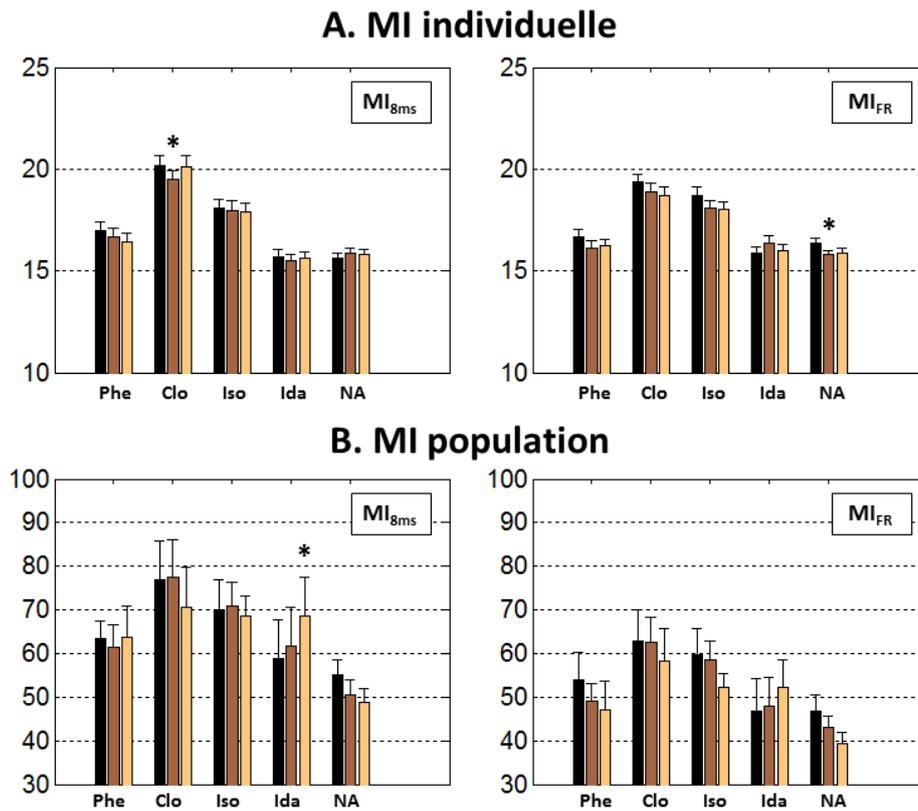
**Figure 28 : Influence des variations du taux de décharge spontané sur le taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations. Les effets de la phényléphrine (A), de la Clonidine (B), de l'Isoprotérénol (C) et de la NA (D) sur le taux de décharge évoqué (trait plein gris), le taux de décharge spontané (trait pointillé gris) et la différence entre les deux (trait plein noir) sont représentés de 10 à 40 minutes après application. Les étoiles noires (\*) représentent une différence significative par rapport à la condition contrôle. Le point 0 du dérours temporel correspond à la moyenne des différents contrôles effectués taux de décharge en situation contrôle (sur 15 minutes). Les étoiles rouges (\*) représentent une différence par rapport à la condition contrôle significative pour  $\alpha=0.05$  et non significative pour  $\alpha=0.003$  (correction de Bonferroni). Notons que les effets observés sur le taux de décharge évoqué semblent sous-tendus par les variations du taux de décharge spontané.**

### 3.2.2.5 Effets des agonistes noradrénergiques sur l'information portée par les réponses neuronales

Les effets de la NA et des agonistes et antagonistes noradrénergiques sur les réponses évoquées aux vocalisations se traduisent par des augmentations ou des diminutions du taux de décharge évoqué, et par une diminution ou une absence d'effets sur le CorrCoef, ce qui laisse supposer que la NA et les agonistes noradrénergiques peuvent influencer l'information portée par les réponses neuronales. Nous avons donc estimé l'information portée par les réponses neuronales sur l'identité des vocalisations par le calcul de l'information mutuelle, sur la base du taux de décharge ( $MI_{FR}$ ) ou des motifs temporels ( $MI_{8ms}$ , voir Méthodes page 83). En moyenne, l'application de NA ou une activation spécifique des récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ou  $\beta$  ne modifie pas significativement l'information portée par les réponses corticales obtenues sous chacun de nos sites d'enregistrement, que la MI soit basée sur le taux de décharge ou sur les motifs temporels (Figure 29A). Seuls l'effet de la clonidine sur la  $MI_{8ms}$  20 minutes après application (pre : 20.2% ; 20 min : 19.5%) et l'effet de la NA sur la MI 20 minutes après application (pre : 16.4% ; 20 min : 15.8%) sont significatifs ( $p=0.02$ ,  $p=0.03$  respectivement). Notons que dans les 2 cas, il s'agit de diminution de MI et non d'une augmentation de la MI.

L'information portée par l'activité d'une population de sites corticaux peut également être estimée par le calcul de la MI sur les réponses neuronales concaténées de ces différents sites (voir Méthodes). Dans ces conditions, les effets de la NA et des agonistes noradrénergiques sur l'information portée par l'activité simultanée des différents sites corticaux sont globalement non

significatifs (Figure 29B). Seule l'application d'idazoxan induit une augmentation significative de la  $MI_{8ms}$  40 minutes après application (pre :  $59 \pm 8.8\%$  ; 40 min :  $61.8 \pm 8.8\%$   $p=0.04$ ). Dans nos conditions expérimentales, une modulation du système noradrénergique ne semble pas à même de modifier l'information portée par des décharges neuronales évoquées par un stimulus acoustique.



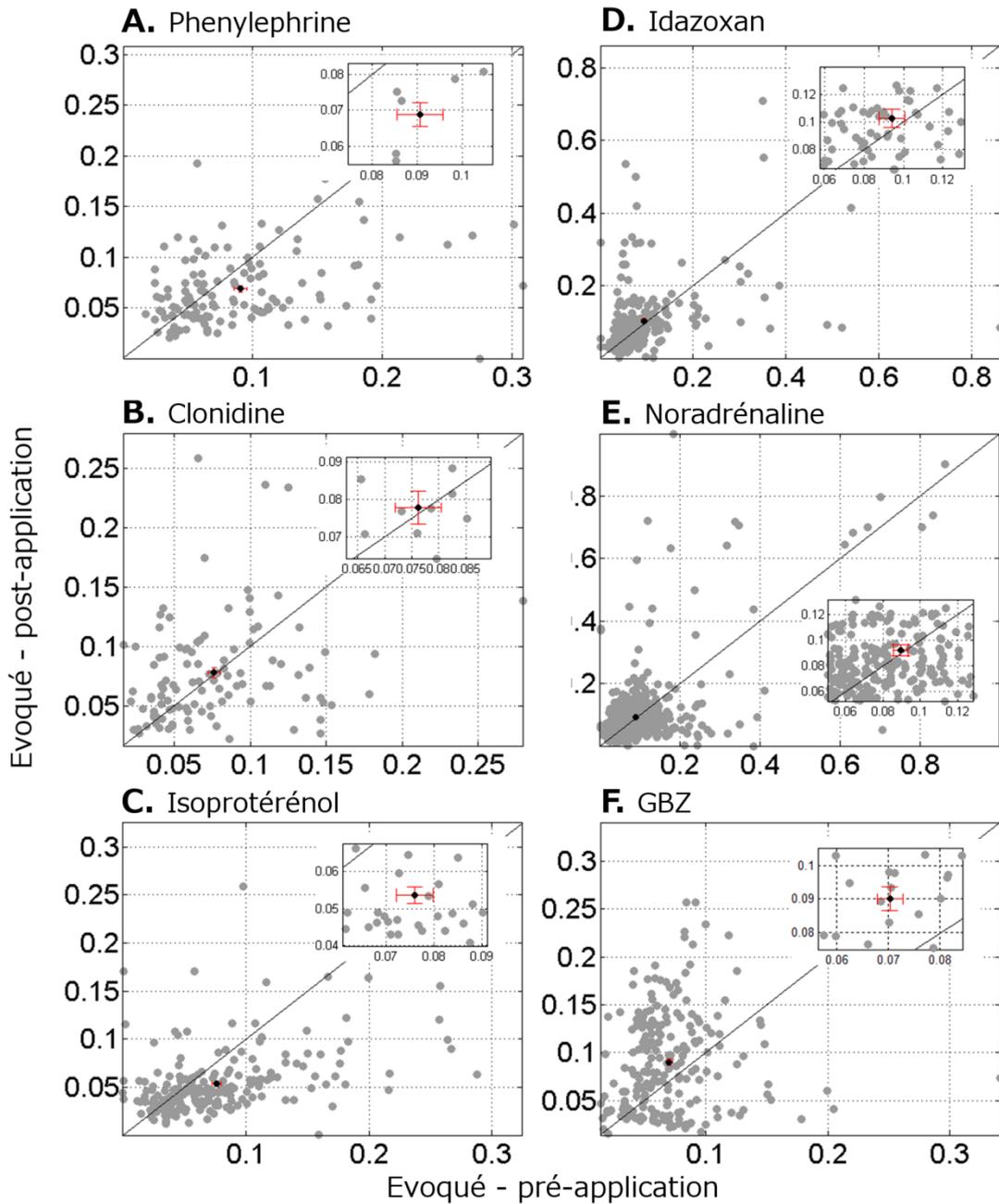
**Figure 29 :** Effets des agents noradrénergiques sur l'information portée par les réponses corticales avant, 20 minutes et 40 minutes après application. (A) MI calculée à partir de l'activité évoquée enregistrée au niveau de chaque site cortical, sur la base du taux de décharge ( $MI_{FR}$ , droite) et sur la base des motifs temporels ( $MI_{8ms}$ , gauche). (B) MI calculée à partir de l'activité simultanée des sites corticaux répondant à au moins une vocalisation, sur la base du taux de décharge ( $MI_{FR}$ , droite) et sur la base des motifs temporels ( $MI_{8ms}$ , gauche). Notez que la MI est exprimée en pourcentage de l'information maximale ( $\log_2(4)=2\text{bit}$ ) et non en bit. Les étoiles (\*) indiquent une différence significative par rapport à la situation contrôle (paired t-test,  $\alpha=0.05$ ).

### 3.2.2.6 Corrélations d'activité évoquées entre sites corticaux

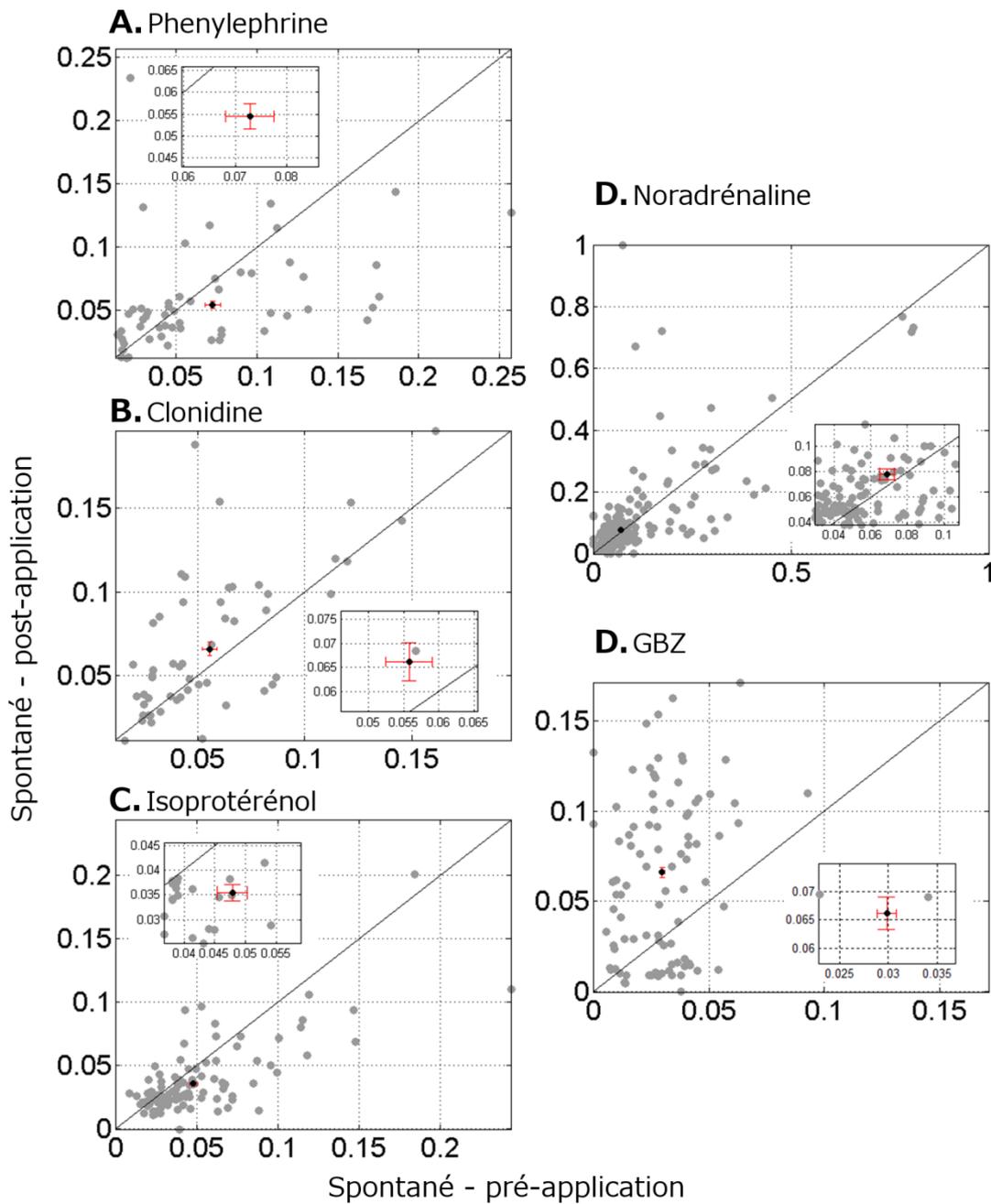
Les effets décrits ci-dessus montrent que les différents agonistes et antagonistes noradrénergiques ne modifient pas les réponses corticales au point d'influer sur la quantité d'information portée par ces dernières. Cette observation est vraie dans le cas de réponses enregistrées au niveau de sites corticaux individuels et au niveau d'une population de sites corticaux. Cependant, cette absence d'effets marqués ne permet pas de conclure à une absence d'effet du système noradrénergique sur les synchronisations d'activité évoquée et spontanée entre différents sites corticaux. Un moyen de quantifier ces synchronisations passe par l'analyse des corrélations croisées (cross-correlation) entre les activités (spontanées, Figure 31 ou en réponse aux vocalisations, Figure 30) de paires de sites corticaux. En moyenne, l'activation des récepteurs  $\alpha 1$  entraîne une diminution significative de la force des corrélations entre sites corticaux, que ce soit dans l'activité spontanée (pre :  $0.07 \pm 0.005$  ; 20 minutes :  $0.05 \pm 0.003$   $p < 0.001$ ) ou évoquée (pre :  $0.09 \pm 0.005$  ; 20 minutes :  $0.07 \pm 0.003$   $p < 0.001$ ).

L'application d'agoniste  $\alpha 2$  conduit à une diminution significative de la force des corrélations en activité spontanée (pre :  $0.056 \pm 0.003$  ; 20 minutes :  $0.067 \pm 0.004$   $p=0.0042$ ), mais n'induit pas de changement de ces dernières en activité évoquée ( $p=0.75$ ). Par ailleurs, l'application de l'antagoniste des récepteurs  $\alpha 2$  idazoxan n'a pas d'effet significatif sur les corrélations d'activité évoquée entre sites corticaux ( $p=0.25$ ). Enfin l'application d'un agoniste des récepteurs  $\beta$  conduit en moyenne à une diminution significative de la force des corrélations entre sites corticaux, que ces corrélations soient calculées à partir de l'activité spontanée (pre :  $0.048 \pm 0.003$  ; 20 minutes :  $0.035 \pm 0.002$   $p<0.001$ ) ou évoquée (pre :  $0.076 \pm 0.004$  ; 20 minutes :  $0.054 \pm 0.002$   $p<0.001$ ). A titre de comparaison, la même analyse réalisée sur le jeu de données obtenu lors de mon étude précédente avec application de GBZ (antagoniste des récepteurs  $GABA_A$ ) montre que cette dernière induit une augmentation des corrélations d'activité spontanée (pre :  $0.03 \pm 0.001$  ; 30 minutes :  $0.07 \pm 0.003$   $p<0.001$ ) et évoquée (pre :  $0.07 \pm 0.003$  ; 30 minutes :  $0.09 \pm 0.004$   $p<0.001$ ) entre sites corticaux, en accord avec les résultats décrits plus haut et dans l'article de Gaucher et collègues (2013b). Bien que de sens opposés, l'amplitude des effets observés après application de GBZ, Phényléphrine et Isoprotérénol sont comparables. De manière surprenante en regard des effets des différents agonistes et antagoniste noradrénergiques, l'application de NA induit des effets très modérés sur les corrélations d'activité entre sites corticaux. En moyenne, la force des corrélations entre sites corticaux est légèrement augmentée après application de NA en activité spontanée (pre :  $0.067 \pm 0.04$  ; 20 minutes :  $0.078 \pm 0.005$   $p=0.01$ ) et évoquée (pre :  $0.082 \pm 0.003$  ; 20 minutes :  $0.086 \pm 0.003$   $p=0.046$ ). Le niveau de significativité de ces effets est cependant relativement faible.

Les résultats présentés ci-dessus sont résumés dans le tableau 1 page 122. Il ressort de ces résultats que les récepteurs  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\beta$  sont bien présents au niveau du cortex auditif, puisque des agonistes de chacun de ces récepteurs induisent des effets significatifs. Les effets de l'activation de ces récepteurs pouvant être de directions opposées, les effets de la noradrénaline sont complexes à interpréter. Néanmoins, l'effet de la NA semble être mimé par la phényléphrine, à l'exception de son effet sur l'activité spontanée. Dans les deux cas, des diminutions de réponses évoquées conduisent à des augmentations de la sélectivité aux fréquences des neurones comme cela a été décrit dans des travaux antérieurs (Manunta et Edeline, 1997).



**Figure 30 : Corrélations d'activité évoquée entre sites corticaux en réponse aux vocalisations avant et après application d'agent pharmacologique.** Les scattergrames représentent la valeur maximale de corrélation croisée pour une paire de sites corticaux avant application en abscisse, et la valeur maximale de corrélation croisée pour cette même paire après application en ordonnée. Les points au-dessus de la diagonale traduisent donc une augmentation entre les deux conditions, ceux en dessous une diminution. Le point noir représente la moyenne des effets, les barres rouges l'erreur standard associée à cette moyenne. Les encarts représentent un zoom autour du point moyen. (A) Application de phenylephrine,  $p < 0.001$ . (B) Application de Clonidine,  $p = 0.75$ . (C) Application d'Isoprotérénol,  $p < 0.001$ . (D) Application d'Idazoxan,  $p = 0.25$ . (E) Application de Noradrénaline,  $p = 0.046$ . (F) Application de Gabazine,  $p < 0.001$ .



**Figure 31 : Corrélations croisées d'activité spontanée entre paires de sites corticaux. Les sites utilisés présentent des réponses à au moins une vocalisation, les conventions de représentations sont identiques à celles de la Figure 30. (A) Application de phenylephrine,  $p < 0.001$ . (B) Application de Clonidine,  $p = 0.0004$ . (C) Application d'Isoprotérénol,  $p < 0.001$ . (D) Application de Noradrénaline,  $p = 0.011$ . (E) Application de Gabazine,  $p < 0.001$ .**

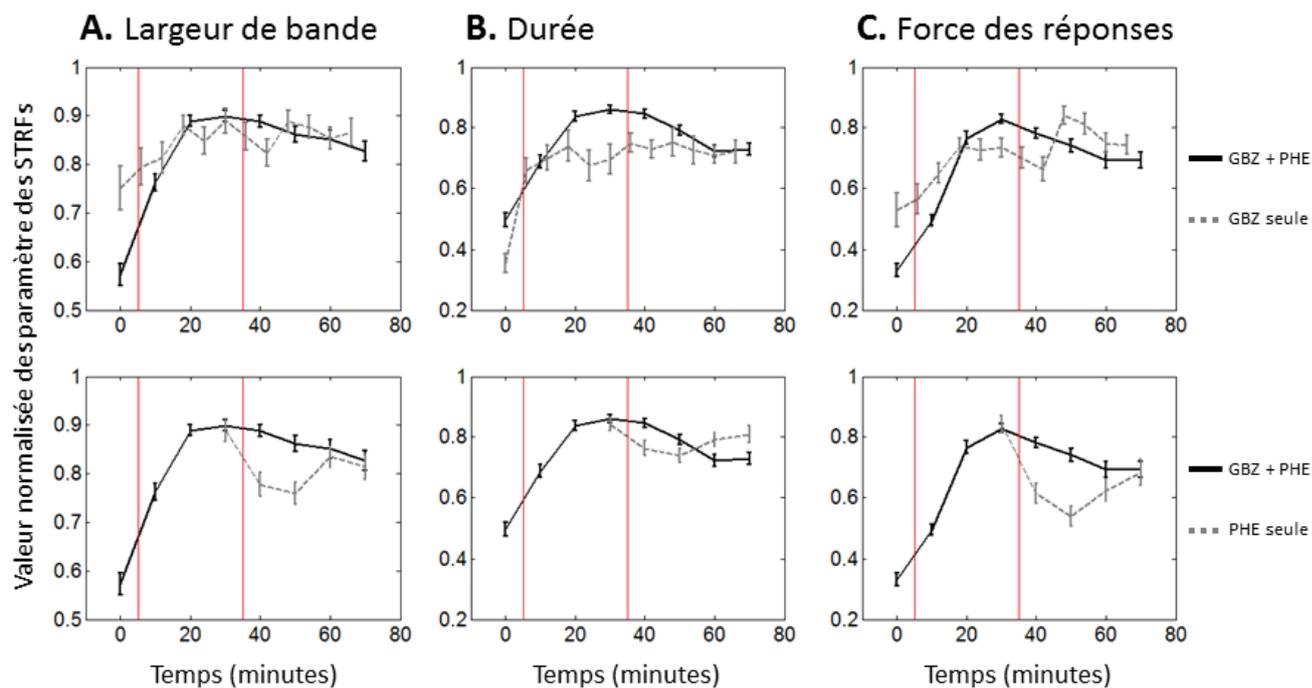
	Agent pharmacologique	NA	Phenylephrine (agoniste $\alpha 1$ )	Clonidine (agoniste $\alpha 2$ )	Isoprotérénol (agoniste $\beta$ )	Idazoxan (antagoniste $\alpha 2$ )
Paramètre analysé						
	Taux de décharge spontané	↗	↘ - transitoire	↗	↗	no data
	Largeur de bande	↘ - transitoire	↘	↗	↗	=
STRFs	Durée	↘ - transitoire	↘ - transitoire	↗	↗	=
	Force des réponses	↘ - transitoire	↘ - transitoire	↗	↗	↗ - tardive
	Taux de décharge évoqué	↗	↘ - transitoire	↗	↗	↗
Vocalisations	Taux de décharge évoqué normalisé	↗ - faible - transitoire	↘ - faible - transitoire	↗	↗	no data
	CorrCoef	=	↘ - transitoire	↘	=	↗ - tardive
	MIFR individuelle	↘ - transitoire	=	=	=	=
Information	MI8sec individuelle	=	=	↘ - transitoire	=	=
	MIFR population	=	=	=	=	=
	MI8sec population	=	=	=	=	↗ - tardive
Corrélations d'activité	Activité spontanée	↗ - faible	↘	↗	↘	no data
	Activité évoquée	=	↘	=	↘	=

**Tableau 1 : Récapitulatif des effets obtenus après application des différents agents pharmacologiques. Les paramètres de l'activité neuronale ont été groupés en cinq catégories : les effets sur l'activité spontanée, les effets sur les STRFs, les effets sur les réponses aux vocalisations, les effets sur l'information portée par les réponses neuronales et les effets sur les synchronisations d'activité en différents points de la carte corticale. ↗ : augmentation significative du paramètre considéré. ↘ Diminution significative du paramètre considéré. = : Pas d'effet significatif sur le paramètre considéré. "Transitoire" : l'effet est significatif 20 minutes après application mais disparaît 40 minutes après application. "Tardive" : l'effet n'est pas visible 20 minutes après application mais est significatif 40 minutes après application. "Faible" : l'amplitude et le degré de significativité des effets sont particulièrement faibles.**

### 3.2.2.7 Effets d'une réduction des inhibitions couplée à une activation des récepteurs $\alpha 1$

Les effets des agents noradrénergiques décrits ci-dessus sur l'activité des neurones pyramidaux du cortex peuvent être sous-tendus par un effet noradrénergique direct sur ces neurones, par un effet présynaptique sur les terminaisons thalamocorticales, ou par un effet sur le réseau inhibiteur sculptant leur activité tant évoquée que spontanée. La présence de récepteurs  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\beta$  sur ces deux types de neurones au niveau pré- et post-synaptique laisse supposer que les trois modes d'action sont envisageables. Nous avons quantifié les effets de la phényléphrine (agoniste  $\alpha 1$ ) sur les réponses neuronales à des sons purs et à des vocalisations lorsque la transmission GABAergique est diminuée par application de GBZ. Un protocole basé sur une application topique de GBZ (4 minutes/10  $\mu$ M) suivie d'une application topique de phényléphrine (4 minutes/10  $\mu$ M) trente minutes plus tard a été utilisé (voir Méthodes page 82). L'analyse des STRFs montre que l'application de GBZ (première barre verticale rouge Figure 32) induit une augmentation significative de la taille des champs récepteurs en termes d'étendue fréquentielle, de durée et de force des réponses. Cette augmentation est comparable à celle observée lors d'expériences préliminaires étudiant le décours temporel des effets induits par la GBZ (courbe pointillée grise sur la partie haute de la Figure 32, voir également Gaucher et al. 2013b). En concordance avec nos résultats précédents, l'application de phényléphrine (seconde barre verticale rouge Figure 32) semble induire une diminution des trois paramètres des STRFs. Cependant, une fois mis en regard du décours des effets obtenus après application de phényléphrine seule (courbes pointillées grises sur la partie basse de la Figure 32), les effets de la phényléphrine sur un cortex où les inhibitions sont moins fortes paraissent fortement atténués.

Dans le but de comparer le décours temporel des effets de la double application de GBZ puis phényléphrine avec le décours temporel des effets de la GBZ seule ou de la Phényléphrine seule, chacune des courbes présentées Figure 32 a été subdivisée en deux parties, la première de 0 à 30 minutes et la seconde de 30 à 70 minutes, et une régression linéaire des données a été appliquée. Un test de Fisher appliqué à chacun des modèles linéaires ainsi obtenus montre que les droites de régression modélisant les paramètres des STRFs après application de GBZ (0 à 30 minutes) ont un coefficient directeur positif significativement différent de 0. A partir de 30 minutes, les coefficients directeurs des droites de régression modélisant les paramètres des STRFs ne sont pas significativement différents de 0 dans le cas de la GBZ seule. A contrario, le coefficient directeur de la droite de régression modélisant l'application de phényléphrine après GBZ est significativement négatif, indiquant que les paramètres des STRFs diminuent après application de Phényléphrine. Cependant, le coefficient directeur de la droite de régression modélisant l'application de phényléphrine seule est supérieur à celui obtenu lorsque l'application de phényléphrine est précédée de celle de GBZ (largeur de bande : -0.0065 vs. -0.0018 ; Durée : -0.0051 vs. -0.0039 ; -0.0152 vs. -0.0036), confirmant que l'effet de la phényléphrine est toujours présent mais atténué lorsque les inhibitions corticales sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont réduites. Ce résultat suggère qu'une partie non négligeable des effets de la phényléphrine passe par une action sur les inhibitions intra-corticales.



**Figure 32 : Déroulement temporel des effets sur les STRFs d'une application successive de GBZ (4 minutes 10 $\mu$ M) puis de Phenylephrine (4 minutes 10 $\mu$ M). L'application de GBZ, symbolisée par la première barre verticale rouge, induit une augmentation de la largeur de bande (A), de la durée (B) et de la force des réponses (C). L'application de phenylephrine 30 minutes plus tard est symbolisée par la seconde barre verticale rouge. Courbes pleines noires : effets induits par le protocole de double application. Courbes pointillées grises : déroulements temporels des effets induits par l'application de GBZ seule (partie haute de la figure) et par l'application de Phenylephrine seule (partie basse de la figure). Les valeurs de largeur de bande, de durée et de force des réponses obtenues sous chaque électrode sont normalisées par la valeur maximale obtenue au cours de la session d'enregistrement.**

### 3.2.3 Discussion de cette étude

Dans cette étude, nous avons disséqué les effets d'une activation spécifique de chacun des récepteurs noradrénergiques, de manière à pouvoir les comparer aux effets d'une application de NA. L'activation spécifique de chacun des trois récepteurs noradrénergiques corticaux ne modifie pas l'activité corticale de manière concordante. Au niveau des données analysées indépendamment sous chaque site cortical (activité spontanée, étendue des STRFs, réponses aux vocalisations), les effets des agonistes  $\alpha 2$  et  $\beta$  sont systématiquement de sens opposés à ceux obtenus après application de l'agoniste des récepteurs  $\alpha 1$ . Dans nos résultats, l'activation des récepteurs  $\alpha 1$  induit une réduction du taux de décharge spontanée, une réduction de l'étendue des STRFs et une diminution (faible) des réponses corticales aux vocalisations, ces effets étant majoritairement transitoires. A l'inverse, une activation des récepteurs  $\alpha 2$  ou  $\beta$  induit une augmentation du taux de décharge spontanée, une augmentation de l'étendue des STRFs et une augmentation des réponses évoquées aux vocalisations, ces effets perdurant plus de 40 minutes après application. Cette dichotomie des effets est abondamment documentée au niveau cortical dans la littérature. In vivo, Manunta et Edeline ont montré que les récepteurs  $\alpha 1$  sous-tendent des diminutions d'activité évoquées induites par une application de NA tout en augmentant la sélectivité fréquentielle des neurones, renforçant l'idée que ces récepteurs ont un rôle dépressif sur l'activité corticale évoquée et spontanée. Ces auteurs ont également montré qu'une activation des récepteurs  $\beta$  conduit à des augmentations d'activité évoquées corticales (Manunta and Edeline, 1997, 2004). Toujours au niveau du cortex auditif primaire, une étude in vitro a démontré qu'une activation des récepteurs  $\alpha 1$  corticaux diminue

l'amplitude des EPSC enregistrés au niveau des neurones corticaux (Dinh et al., 2009). Ces différences entre effets induits par l'activation de l'un ou l'autre des récepteurs noradrénergiques sont également mises en évidence dans une autre étude issue du même laboratoire. Ces auteurs ont montré que l'activation de récepteurs  $\alpha 1$  conduit à une diminution des PPSI enregistrés au niveau de neurones pyramidaux, alors que l'activation des récepteurs  $\alpha 2$  et  $\beta$  conduit à une augmentation de ces derniers (Salgado et al., 2011b). Les effets que nous observons dans notre étude via l'utilisation d'agonistes  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\beta$  sont donc cohérents avec les effets décrits dans la littérature. Notons que les effets des agonistes  $\alpha 2$  et  $\beta$  sont similaires sur l'ensemble des paramètres des réponses neuronales que nous avons analysé, à l'exception de leur effet sur les corrélations d'activité entre paires de sites corticaux.

Nos résultats montrent qu'au niveau cortical la noradrénaline induit une augmentation du taux de décharge spontanée, une réduction globale et transitoire de l'étendue des STRFs, et une tendance à la diminution de la reproductibilité temporelle des réponses aux vocalisations. L'application de NA n'induit pas de changements significatifs du taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations, ni de changements de la quantité d'information portée par ces dernières, qu'elles soient basées sur le taux de décharge ou sur les motifs temporels, et qu'elles soient estimées à partir de l'activité d'un site cortical ou d'une population de sites. En revanche, au niveau populationnel les corrélations d'activité évoquée et spontanée entre sites corticaux sont légèrement diminuées après application de NA. L'augmentation de la sélectivité des neurones corticaux (sous-tendue par la réduction des STRFs) observée dans notre étude concorde avec les observations rapportées dans la littérature (Manunta and Edeline, 1997, 2004). En revanche, l'effet de la NA que nous observons sur l'activité spontanée du cortex auditif est en opposition avec celui décrit dans ces études. L'augmentation de taux de décharge évoqué en réponse aux vocalisations est également en contradiction avec les données présentées par Foote et collègues (1975), mais cette contradiction doit être relativisée car l'augmentation du taux de décharge spontanée semble sous-tendre la majeure partie de l'augmentation du taux de décharge évoqué. Cependant malgré la correction du taux de décharge évoqué par le taux de décharge spontanée, nous n'observons pas de diminution de l'activité évoquée en réponse aux vocalisations là où les données de Foote et collègues montrent des diminutions claires lors d'applications iontophorétiques de NA. Il faut noter que dans le cortex visuel, les diminutions de réponses évoquées ne conduisent pas nécessairement à des augmentations de sélectivité. Par exemple si l'application de NA augmente la sélectivité à la direction et vélocité, elle ne change pas la sélectivité à l'orientation (Ego-Stengel et al., 2002; McLean and Waterhouse, 1994). Pour rendre compte de certains de ces effets il a été proposé que plutôt que d'agir par un effet soustractif, la NA pouvait agir par un effet « divisif », qui pourrait s'apparenter à un contrôle du gain (Ego-Stengel et al 2002).

La comparaison des résultats obtenus après application de NA à ceux obtenus après application de chacun des agonistes noradrénergiques donne lieu à des résultats paradoxaux. Les effets noradrénergiques sont en grande partie mimés par l'application de phényléphrine, à l'exception des effets de la NA sur l'activité spontanée. Dans le cas de l'activité spontanée, l'augmentation observée après application de NA est comparable à celle obtenue après application des agonistes  $\alpha 2$  (Clonidine) et  $\beta$  (Isoprotérénol). Les effets de la NA sur la sélectivité des sites corticaux, quantifiés via les STRFs, sont reproduits par une activation des récepteurs  $\alpha 1$  (Phényléphrine). En revanche, les effets de la NA sur le taux de décharge évoqué des sites corticaux en réponse aux vocalisations sont proches de ceux induits par une activation des récepteurs  $\alpha 1$  (très faible amplitude), mais leur direction les rapproche des effets obtenus après activation des récepteurs  $\alpha 2$  et  $\beta$  (augmentation).

### 3.2.3.1 Effets de l'Idazoxan

Dans nos expériences, les effets induits par l'application de l'antagoniste  $\alpha_2$  (Idazoxan) sur l'étendue des champs récepteurs corticaux sont peu marqués : seule une augmentation tardive de la force des réponses est détectée, suggérant une absence d'effet global. Ces résultats sont en contradiction avec ceux décrits dans la seule étude analysant les effets de l'Idazoxan au niveau de l'activité et de la sélectivité des neurones du cortex auditif primaire (Edeline, 1995). Dans cette étude, l'idazoxan appliqué de manière topique, par voie intraveineuse et par voie intra-péritonéale induit des effets concordant impliquant une diminution de l'activité corticale spontanée et de l'étendue des courbes d'accord aux fréquences. Il a été montré que l'idazoxan pouvait avoir un effet facilitateur sur l'activité du locus coeruleus (Sara and Devauges, 1989), suggérant qu'une partie des effets soient sous tendus par une augmentation de la NA libérée au niveau cortical par le LC. Cependant les effets décrits après application topique semblent indiquer que les récepteurs  $\alpha_2$  corticaux participent également aux effets corticaux décrits par Edeline (1995). En particulier, plusieurs études ont montré qu'une partie des récepteurs  $\alpha_2$  corticaux sont localisés au niveau des terminaisons noradrénergiques, où ils assurent le rôle d'auto-récepteurs favorisant la recapture de la NA (Curet et al., 1987; Dennis et al., 1987). Un des effets de l'Idazoxan pourrait donc être de favoriser une augmentation du temps de présence des molécules de NA dans le milieu extracellulaire, augmentant ainsi la concentration corticale de NA. Les récepteurs  $\alpha_2$  sont également présents au niveau des somas des cellules pyramidales et des interneurons inhibiteurs, dont ils peuvent modifier l'excitabilité (revu dans Edeline, 2012). La principale différence entre notre étude et celle d'Edeline (1995) réside dans la concentration et la durée d'application de la solution contenant l'idazoxan : (i) la concentration utilisée dans cette étude est 10 fois supérieure à celle que nous avons utilisé (100 $\mu$ M vs. 10 $\mu$ M respectivement), et (ii) les auteurs déposent une goutte de solution sur le cortex, ce qui représente un temps d'application bien plus long que celui utilisé dans notre protocole (papier filtre imbibé déposé durant 4 minutes). Cette différence pourrait potentiellement expliquer les effets moins amples induits par l'application d'idazoxan dans notre étude.

### 3.2.3.2 Effet noradrénergique sur la synchronisation de l'activité corticale

L'effet d'une modulation noradrénergique sur le niveau de synchronisation de l'activité en différents points des cartes corticales sensorielles est une problématique peu étudiée dans la littérature. Au niveau du cortex auditif du Cobaye, une étude analysant les effets d'une application iontophorétique d'ACh et d'un agoniste des récepteurs muscariniques (mAChR) a montré que ces derniers induisent des changements de corrélations croisées entre sites corticaux dans un nombre restreint de cas. Cependant, dans la majorité de ce petit nombre de cas, les corrélations sont fortement augmentées (Shulz et al., 1997). Au niveau du cortex à tonneaux du rat, deux études du même groupe ont quantifié les corrélations croisées entre les neurones au niveau du thalamus et du cortex lors d'une activation du LC (Devlbiss et Waterhouse, 2006, 2011, voir introduction paragraphe 1.6.2.4). La conclusion principale de ces études est qu'une activation (phasique ou tonique) du LC tend à augmenter la synchronisation des neurones en différents points de la carte corticale. Ces études montrent également que l'activation du LC induit une augmentation des corrélations d'activité évoquée au sein du thalamus. Au niveau du cortex auditif, nos résultats montrent qu'une application topique de NA induit une augmentation très faible mais significative de la force des corrélations spontanées entre sites corticaux, mais n'affecte pas la force des corrélations lors de l'activité évoquée. L'activation spécifique des récepteurs  $\alpha_1$  induit une diminution des corrélations d'activité, que celle-ci soit spontanée ou évoquée. Une activation des récepteurs  $\alpha_2$  augmente la force des corrélations d'activité spontanée, mais ne modifie pas celles présentes dans l'activité évoquée, et

enfin l'activation des récepteurs  $\beta$  induit une diminution de la force des corrélations d'activité spontanée et évoquée. Cette opposition entre les effets des agonistes  $\alpha_2$  et  $\beta$  sur la force des corrélations d'activité spontanée est surprenante, d'une part car les effets de ces deux agonistes sur les autres paramètres quantifiés dans notre étude sont similaires (voir Tableau 1), et d'autre part car tous deux induisent une augmentation du taux de décharge spontané des neurones. Ce résultat suggère que l'augmentation d'activité spontanée constatée dans les deux cas repose sur deux mécanismes différents, l'un augmentant le taux de décharge spontané de manière synchronisé en différents points de la carte corticale, l'autre en l'augmentant de manière désynchronisée. Ces différences d'effets peuvent résulter d'une différence entre effet pré-synaptique et post-synaptique. En effet, les récepteurs  $\alpha_2$  sont majoritairement pré-synaptiques, et leur activation peut limiter la libération de neurotransmetteur au niveau des synapses glutamatergiques (Chiu et al., 2011). Notons cependant que les résultats de cette étude sont basés sur une étude pharmacologique sur synaptosome, et que par conséquent elle n'apporte aucune information sur l'origine des terminaisons glutamatergiques étudiées. Notons aussi qu'une étude similaire a montré que les récepteurs  $\beta$ , bien que majoritairement post-synaptiques, peuvent également moduler la libération de glutamate au niveau pré-synaptique (Wang et al., 2002b). Les effets observés dans notre étude laissent supposer que l'application de Clonidine favorise l'activité spontanée au niveau des synapses thalamocorticales, alors que l'application d'Isoprotérénol favorise un régime d'activité spontané cortico-cortical.

En termes de synchronisations d'activité évoquée, seuls les agonistes  $\alpha_1$  et  $\beta$  induisent une diminution des valeurs de corrélations croisées, alors que l'agoniste  $\alpha_2$  et la NA n'induisent pas d'effets. Il est intéressant de remarquer que la phényléphrine et l'Isoprotérénol induisent tous deux une réduction de synchronisation dans les réponses corticales aux vocalisations, mais ont des effets opposés sur les STRFs. Les liens entre étendue spectrale des STRFs et corrélations croisées dans les réponses neuronales ont été analysés dans un article récent de notre équipe (Gaucher et al., 2012). Ces données montrent que la force des corrélations croisées dans les réponses évoquées sont proportionnelles au recouvrement fréquentiel des STRFs des neurones considérés, un recouvrement important donnant lieu à des corrélations fortes. Ce résultat peut sembler opposé à ceux obtenus ici après application d'Isoprotérénol, puisque dans ce cas une augmentation de la gamme de fréquences auxquelles répondent les neurones, et donc intrinsèquement une augmentation du recouvrement fréquentiel des STRFs d'une paire de neurones, survient avec une réduction de la force des corrélations. Cependant, il convient aussi de noter que l'application d'Isoprotérénol induit une augmentation de la durée des STRFs, compatible avec une baisse de résolution temporelle des réponses et donc une baisse de la probabilité de synchronisation de deux neurones, compatible avec une réduction des corrélations croisées. Dans le cas de la phényléphrine, une réduction de l'ensemble des paramètres des STRFs est couplée à une diminution de la force des corrélations croisées. Cependant, dans ce cas les effets de la phényléphrine sont bien plus marqués sur la sélectivité fréquentielle des neurones que sur la durée de leurs réponses. Il est donc vraisemblable que l'effet 'synchronisant' de la réduction de la durée des STRFs soit compensé et dépassé par l'effet 'désynchronisant' d'une réduction de la largeur de bande qui implique une réduction du recouvrement fréquentiel des STRFs. Enfin la force des réponses évoquées des STRFs peut également influencer le degré de synchronisation des réponses corticales : un taux de décharge évoqué élevé (en réponse à un son pur ou à une vocalisation) augmente la probabilité que deux sites corticaux émettent un PA au même moment. Cette idée est confortée par le fait que dans nos données, l'application de NA induit une diminution équivalente des trois paramètres des STRFs, suggérant que ces effets se compensent. Dans le cas de la Clonidine, l'amplitude des augmentations de durée et de force des réponses des STRFs suggèrent également une compensation des effets

facilitant et réduisant les corrélations. Dans le cas de la Phényléphrine, l'amplitude des diminutions de largeur de bande et de force des réponses des STRFs sont bien supérieure à celle de la durée des réponses, ce qui concorde avec une diminution de la force des corrélations. Cependant, le cas de l'Isoprotérénol contredit cette idée : une augmentation importante de la largeur de bande et de la force des réponses des STRFs est couplée à une diminution de la force des corrélations. Les interactions entre paramètres des STRFs et force des corrélations sont donc relativement complexe, et il serait hasardeux de vouloir expliquer les variations de l'un par un effet sur l'autre.

### 3.2.3.3 *Interactions entre modulation noradrénergique et réseau inhibiteur cortical*

Les différents effets noradrénergiques décrits dans nos résultats peuvent dépendre d'un effet pré ou post-synaptique sur les neurones pyramidaux et/ou sur certains interneurons inhibiteurs. Afin de clarifier, au moins partiellement, l'origine des effets observés, nous avons réalisé une application d'agoniste des récepteurs  $\alpha_1$  couplée à une application de GBZ. L'idée sous-jacente à ces expériences était de comparer les effets d'une application de phényléphrine sur un cortex normal et sur un cortex dont les inhibitions sous-tendues par les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont partiellement bloquées. L'utilisation de la Phényléphrine a été privilégiée pour deux raisons : (i) les effets de cet agoniste mime en grande partie les effets de la NA, laissant penser que les effets de cette dernière sont sous-tendus par des récepteurs  $\alpha_1$ , et (ii) l'utilisation d'un agoniste plutôt que de la NA permet de limiter la complexité des analyses, induite par le fait que les différents récepteurs noradrénergiques ont des effets opposés. Nos résultats montrent clairement que l'effet de la phényléphrine, bien que toujours présent, est fortement diminué en présence de GBZ, ce qui suggère qu'une partie des effets de la phényléphrine passe potentiellement par une action sur le réseau inhibiteur cortical. Néanmoins, nos résultats ne permettent pas de déterminer si l'effet résiduel de la Phényléphrine observé après application de GBZ provient d'une action directe de cet agoniste sur les neurones pyramidaux ou d'une action sur le réseau inhibiteur, puisque la concentration de GBZ utilisée ne bloque qu'une partie des inhibitions (afin d'éviter de provoquer des activités épileptiques, voir chapitre 3.1).

A première vue, le blocage des effets de la phényléphrine par l'application de la GBZ contredit les résultats obtenus par Manunta et Edeline (1997, 1998). Dans cette étude, les auteurs comparent les effets d'une application iontophorétique de NA avec ceux d'une application de NA couplée à une application de bicuculine (antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>), et constatent que les effets de la NA sont similaires dans les deux conditions, ce qui suggère que les effets de la NA sont indépendants du réseau inhibiteur cortical. Ces effets sont observés à la fois pour la sélectivité aux fréquences et pour les courbes intensité-fonction. Cependant d'autres études ont montré que la NA est capable de moduler l'activité du réseau inhibiteur cortical, et que cette modulation peut avoir un impact sur l'activité des neurones pyramidaux. In vitro, un effet de la NA sur l'activité de neurones pyramidaux passant par une modulation du réseau inhibiteur a été montré au niveau du cortex frontal (Kawaguchi and Shindou, 1998), entorhinal (Lei et al., 2007), somesthésique (Sessler et al., 1995), visuel (McLean and Waterhouse, 1994; Shirokawa and Ogawa, 1994) et auditif (Salgado et al., 2011b, 2012), ainsi que dans l'hippocampe (Bergles et al., 1996) et dans l'hypothalamus (Han et al., 2002). De manière intéressante, le type de récepteurs noradrénergiques mis en jeu, leur position pré ou post-synaptique ainsi que les seconds messagers à l'œuvre sont variables d'une structure à l'autre. Par exemple, les études réalisées au niveau du cortex entorhinal et du cortex frontal montrent que la NA a un effet facilitateur sur la transmission GABAergique sous-tendue par des récepteurs  $\alpha_1$  presynaptiques, bien que les mécanismes impliqués soient différents. Au niveau du cortex somesthésique, la NA augmente les inhibitions sous-tendues par les interneurons GABAergiques, et

cette augmentation dépend de l'activation de récepteurs  $\beta$  post-synaptiques modifiant les changements de conductance membranaires induits par les récepteurs GABA<sub>A</sub>. Au niveau du cortex auditif, les travaux de Salgado et collègues (2011a, 2012, voir chapitre 1.6.2.3.2) ont montré que l'activation des récepteurs  $\alpha 2$  et  $\beta$  présynaptiques augmente la probabilité de libération du GABA par les interneurons de couche II/III et que l'activation des récepteurs  $\alpha 1$  augmente la libération de GABA par les interneurons de couche I. Ces auteurs montrent également que l'activation des récepteurs  $\alpha 1$  post-synaptiques diminue les courants inhibiteurs GABAergiques au niveau des neurones pyramidaux. Notons qu'au niveau du cortex préfrontal les récepteurs  $\alpha 1$  semblent également avoir un effet dépressif sur les courants excitateurs glutamatergiques (Law-Tho et al., 1993), ce qui suggère que les effets dépressifs de la NA ne passent pas nécessairement par les interneurons inhibiteurs. Les résultats obtenus dans notre étude lors du protocole de double application sont en accord avec une modulation des interneurons de couche I, mais sont néanmoins en opposition avec une modulation des interneurons de couche II/III, puisque nos conclusions suggèrent que la diminution d'activité des neurones pyramidaux induite par la phényléphrine est potentiellement due à un effet présynaptique des récepteurs  $\alpha 1$  sur les interneurons GABAergiques<sup>5</sup>. Cependant, il faut garder à l'esprit que nos résultats pourraient potentiellement aussi s'expliquer par une augmentation d'excitabilité des neurones enregistrés. En d'autres termes, sous l'influence de la GBZ, l'augmentation d'activité et d'excitabilité des neurones pyramidaux permet-elle encore de voir d'exprimer les effets dépressifs de la phényléphrine ? A ce jour, nous ne pouvons pas répondre à cette question importante.

---

<sup>5</sup> Notons que nos enregistrements proviennent essentiellement des couches III/IV (d'après la profondeur des enregistrements) ce qui rend difficile les comparaisons avec les résultats de Salgado et collègues (2011a, 2012).

## 4 Discussion générale

### 4.1 Stratégie utilisée : pertinence et limitations

Les expériences réalisées dans le cadre de ma thèse sont basées sur des enregistrements multi-unitaires dans le cortex auditif primaire en réponse à des stimuli acoustiques chez l'animal anesthésié. Ces enregistrements sont réalisés dans deux conditions : avant et après application topique d'un agent pharmacologique. Chacun de ces choix expérimentaux (activité multi-unitaire, animal anesthésié, application topique) a ses propres limitations qui contraignent nos interprétations, mais des conclusions sur les mécanismes sous-tendant le code neuronal peuvent néanmoins être tirées de nos expériences. Le choix de travailler sur l'animal anesthésié plutôt que sur l'animal vigile en contention présente certains avantages : cela permet en effet de limiter les fluctuations des réponses évoquées lors des changements d'état de vigilance ou de l'état attentionnel d'un animal vigile lors de l'application d'agents pharmacologiques. De plus, l'enregistrement des réponses neuronales en condition contrôle et après application nécessite de garder un enregistrement parfaitement stable pendant au moins 45 minutes, ce qui est beaucoup plus facilement réalisable chez l'animal anesthésié mais bien plus rare chez le rongeur vigile en contention, principalement à cause de micromouvements de la boîte crânienne qui provoquent la perte des enregistrements. Dans le cas particulier de l'étude des effets de la NA, le fait que l'activité des systèmes neuromodulateurs soit fortement atténuée chez l'animal anesthésié facilite l'interprétation des résultats, puisque les effets observés ne devraient pas être masqués par des fluctuations spontanées de ces systèmes, ni dépendre d'une action de la NA sur les autres systèmes neuromodulateurs. Le choix de l'application topique, par opposition à la iontophorèse, se justifie par le fait que l'activité corticale est enregistrée en seize sites simultanément. Par conséquent, nous avons privilégié une méthode d'application qui permette de toucher l'ensemble de la carte corticale, par opposition à la iontophorèse qui est une méthode d'application locale. Le choix de la méthode d'application topique est également discuté dans notre article (Gaucher et al., 2013b). Enfin l'utilisation d'enregistrements multi-unitaires peut être vue comme une contrainte de la configuration multi-électrodes. En effet, la profondeur des seize électrodes utilisées dans nos expériences ne peut pas être ajustée individuellement d'une électrode à l'autre. Cependant, il est important de noter que l'impédance de nos électrodes (1-2 MOhm) permet de détecter l'activité électrique de cinq à huit neurones. La proximité spatiale de ces neurones fait que leurs propriétés fonctionnelles ont de grandes chances d'être similaires, mais il est nécessaire de garder à l'esprit que nos résultats sont basés sur l'activité d'un petit groupe de neurones qui peut refléter l'activité d'un réseau très local. Nos conditions expérimentales sont donc particulièrement adaptées à la comparaison d'effets pharmacologiques sur l'information portée par les sites corticaux au niveau local ou populationnel.

### 4.2 Information corticale

Le protocole expérimental utilisé lors de nos expériences semble bien adapté à l'analyse de l'information portée par les réponses corticales à des vocalisations. En effet, le travail chez l'animal anesthésié nous permet d'analyser les réponses corticales dont l'organisation a déjà subi l'ensemble des traitements du système auditif sous-cortical, et l'utilisation de matrices de 16 électrodes permet d'échantillonner l'activité sur la totalité de l'axe tonotopique. Enfin l'utilisation d'agents pharmacologiques permet la comparaison entre les effets obtenus sur l'activité neuronale (taux de décharge évoqué des neurones, présence de motifs temporels) et l'information portée par cette activité neuronale. Les résultats obtenus dans mon travail de thèse montrent que le lien entre les

variations de l'activité corticale évoquée et les variations de l'information portée ne sont pas directes.

#### 4.2.1 Information mutuelle et modulation pharmacologique de l'activité corticale

Les différents agents pharmacologiques utilisés au cours de nos expériences modifient l'activité du cortex auditif primaire. La GBZ, utilisée dans notre première étude, induit des augmentations fortes du taux de décharge spontané et évoqué, qui sont couplées à une modification importante de la reproductibilité temporelle des réponses neuronales à des sons de communications. Notre seconde étude montre que les différents agonistes noradrénergiques peuvent modifier le taux de décharge spontané et évoqué en réponse aux vocalisations. A l'instar de la GBZ, les agonistes  $\alpha 2$  et  $\beta$  augmentent significativement le taux de décharge évoqué et spontané des sites corticaux. Cette augmentation se double d'une perturbation de la reproductibilité inter-essais des réponses dans le cas de l'agoniste des récepteurs  $\alpha 2$ . De manière surprenante, la reproductibilité des réponses neuronales n'est pas affectée par l'application d'agoniste des récepteurs  $\beta$ . Enfin, GBZ, Clonidine et Isoprotérénol induisent des augmentations de taille des champs récepteurs corticaux. Il est intéressant de noter que les effets de ces trois agents sont similaires sur le taux de décharge spontané, évoqué et sur l'étendue des STRFs mais que leurs effets sur la reproductibilité temporelle sont opposés ; la GBZ induisant des augmentations, la Clonidine des diminutions et l'Isoprotérénol n'ayant pas d'effet. Ces résultats sur le CorrCoef sont cohérents avec les effets de ces molécules sur la quantité d'information basée sur les motifs temporels portée par chacun des sites corticaux : la GBZ induit une augmentation de la  $MI_{8msec}$ , la Clonidine une diminution et l'Isoprotérénol n'a pas d'effet. Ces données illustrent donc le fait que le CorrCoef, mesure développée par Chloé Huetz dans notre équipe, est un bon estimateur de la qualité des motifs temporels présents dans les réponses aux vocalisations, puisqu'il varie dans le même sens que l'information portée par les motifs temporels. A un niveau plus physiologique, la comparaison des effets de ces trois agents pharmacologiques montre qu'il n'y a pas de liens direct et évident entre le niveau d'excitabilité cortical et les propriétés de réponses aux sons purs d'une part, et la reproductibilité de l'aspect temporel des décharges neuronales émises en réponses à des stimuli complexes (et par conséquent également avec l'information portée par l'aspect temporel des décharges neuronales) d'autre part. Dans le cas de la GBZ, l'amélioration de la reproductibilité temporelle observée dépend du renforcement de mécanismes de feed-forward inhibition. Dans le cas de l'Isoprotérénol et de la Clonidine, les mécanismes sous-jacents n'ont pas pu être élucidés dans notre étude, en partie du fait du manque de donnée concernant la localisation précise et le rôle des récepteurs noradrénergiques du cortex auditif dans la littérature.

De manière surprenante, aucun des agents pharmacologiques utilisés ne modifie l'information portée par l'ensemble des sites corticaux enregistrés simultanément. Dans le cas de la GBZ, cette absence d'effet provient d'une augmentation de la redondance d'information portée par l'activité des différents sites corticaux. Dans le cas des agonistes noradrénergiques, il est probable que cette absence d'effet provienne de l'absence d'effet observé sur les réponses sous chacun des sites corticaux, même si ces deux paramètres ne sont pas totalement interdépendants ; l'information individuelle dépendant de (i) la reproductibilité temporelle des réponses à une même vocalisation et de (ii) la différence de réponse d'une vocalisation à l'autre, alors que l'information populationnelle dépend de ces deux paramètres mais aussi de la différence des réponses d'un point à l'autre de la carte corticale. Une modification de ce dernier point peut en théorie conduire à des modifications d'information portée par la population sans modifier l'information portée par chaque site cortical. Notons que les diminutions de corrélations croisées d'activité observées dans le cas de la Clonidine

et de l'isoprotérénol sont en contradiction avec l'absence d'effet de ces molécules sur l'information populationnelle. En effet, une désynchronisation de l'activité évoquée en réponse aux vocalisations entre différents points de la carte corticale est susceptible de conduire à des différences temporelles dans l'organisation des réponses neuronales, et donc *in fine* à une augmentation de l'information portée par la population. Une analyse complémentaire de nos données ne sélectionnant que les paires de neurones présentant les désynchronisations les plus importantes pourrait trancher cette contradiction.

Au-delà de ces considérations sur l'interdépendance des différents paramètres que nous avons quantifiés à partir des réponses neuronales, la question de la modulation des capacités de codage du cortex auditif par différents agents pharmacologiques reste posée. En effet, nos données ont initialement montré qu'une diminution partielle des inhibitions intra-corticales induit une augmentation de la capacité de codage des réponses neuronales. Cependant, dans le cadre du fonctionnement physiologique du cortex auditif, il est difficile de concevoir une modification aussi brutale et uniforme de l'activité des récepteurs GABA<sub>A</sub> que celle induite par application topique, ce qui nous a conduits à analyser l'influence de la modulation noradrénergique sur les capacités de codage du cortex auditif. Les résultats obtenus montrent qu'une application topique de NA, ou des agonistes de chacun de ses récepteurs, ne modifie pas les capacités de codage corticales. Cependant, au niveau physiologique la libération de NA au niveau cortical peut se faire suivant deux manières : (i) sur un mode tonique, dans le cas de changements d'état de vigilance ou (ii) de façon phasique lors de la présentation d'un stimulus sensoriel nouveau (voir Introduction chapitre 1.6.1.1.2). Les techniques d'applications utilisées dans la littérature peuvent mimer l'un ou l'autre de ces modes de libération (revu dans Edeline, 2012). La méthodologie utilisée dans nos expériences nous place plutôt dans le premier cas. Des expériences d'appariement entre une présentation d'un stimulus sensoriel et une libération phasique de NA ont montré que la sélectivité des neurones pouvait être modifiée par de tels protocoles (par exemple, Manunta et Edeline 2004 ; Edeline et al., 2011), mais peu de travaux ont montré que des modifications de reproductibilité temporelle ou de motifs temporels pouvaient survenir lors de tels appariements. Pourtant, lors de stimulations phasiques du locus coeruleus (Lecas, 2001, 2004), les diminutions de réponses évoquées dans le cortex somesthésique s'accompagnent d'une diminution de latence et surtout de la variabilité de la latence, ce qui produit des motifs de décharge bien plus saillants et organisés. Un tel phénomène a également été décrit lors d'applications phasiques de NA dans le cortex auditif (voir figure 3 dans Edeline 2012). Il est important de préciser que cet effet a également été observé au niveau du noyau cochléaire (Kössl and Vater, 1989, voir aussi Figure 3 de Edeline 2012) ce qui suggère clairement que les effets de la NA sur les motifs temporels ne sont pas limités aux cortex sensoriels, mais sont peut-être des effets bien plus généraux.

Nous ne pouvons que supposer que l'application continue de NA (ou d'agonistes de la NA) que nous avons utilisée, serait moins apte à promouvoir des changements de motifs temporels dans les réponses neuronales qu'une application phasique. Néanmoins, comme il n'existe pas à ce jour d'étude appariant des stimuli naturels avec une libération phasique de NA au niveau cortical, il n'est pas impossible que la structuration des motifs temporels préexistants dans les réponses aux stimuli naturels ne soit pas modulée par la NA. A l'avenir ce type d'étude pourrait améliorer la compréhension des liens entre NA, apprentissage et support du code neuronal.

## 4.2.2 Motifs temporels et code neuronal

### 4.2.2.1 Etudes comportementales

L'existence de motifs temporels dans les réponses neuronales à des stimuli sensoriels n'est pas propre au système auditif, mais est un phénomène largement documenté dans les systèmes sensoriels de nombreuses espèces (voir par exemple Benedetti et al., 2009; Buracas et al., 1998; Herikstad et al., 2011; Maimon and Assad, 2009; Nawrot et al., 2008; Victor and Purpura, 1996). Comme nous l'avons vu en introduction, la reproductibilité de ces motifs temporels les rend aptes à porter de l'information sur les stimuli ayant conduit à leur apparition, et constituent donc un support théoriquement efficace pour le code neuronal. Si des corrélats neuronaux d'une perception sont assez relativement fréquents, peut-on aller plus loin et chercher des relations de causalité entre motifs temporels de décharge et performance perceptive ? Pour tenter de répondre à cette question, certaines études effectuées dans le système olfactif, ont cherché à perturber des motifs temporels enregistrés en potentiel de champ local (LFP) chez des animaux impliqués dans une tâche comportementale. Ce type d'expérience a été mené dans le système olfactif de l'abeille (Stopfer et al., 1997) et du rat (Martin et al., 2006). Chez l'abeille (ainsi que chez d'autres insectes), l'utilisation d'un code temporel dans le système olfactif a été démontrée au niveau du lobe antennaire (équivalent fonctionnel des cellules mitrales), se traduisant par des trains de PA organisés temporellement, synchronisés entre différents neurones et reproductible d'une présentation à l'autre d'une même odeur (Laurent et al., 1996). Au niveau comportemental, une application de picrotoxine (antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>), qui abolit les oscillations gamma enregistrées en LFP, diminue les capacités de discriminations entre stimuli proches (1-hexanol vs. 1-octanol) mais n'affecte pas les capacités de discriminations entre stimuli très éloignés (Stopfer et al., 1997). Dans le système olfactif du rat, il a été proposé que le codage des odeurs repose sur l'activité cohérente et reproductible de neurones distribués dans le bulbe olfactif, et que ces activités sont sous le contrôle de processus d'inhibitions latérales sous-tendus par les cellules granulaires (interneurones GABAergiques) (Laurent et al., 2001; Lledo et al., 2005). Une étude a tenté de montrer qu'une relation existait entre oscillations d'activité induites par un stimulus odorant dans le bulbe olfactif et une performance comportementale (Martin et al., 2006). En se basant sur des travaux précédant montrant que l'acquisition d'un apprentissage s'accompagnait d'une intensification des rythmes Béta dans le bulbe olfactif (Martin et al., 2004), cette étude a bloqué unilatéralement les oscillations Beta induites par l'apprentissage en empêchant le feedback du cortex piriforme d'atteindre le bulbe olfactif (Martin et al., 2006). Néanmoins cette étude n'a pas pu montrer de relation avec la performance comportementale puisque le blocage étant unilatéral, il n'y a pas eu de déficit comportemental (les animaux utilisant probablement l'activité présente au niveau du coté controlatéral pour effectuer correctement la tâche d'apprentissage olfactif).

Au niveau du système auditif, des relations aussi directes n'ont pas été montrées. Cependant quelques données peuvent être signalées. Une première étude chez l'oiseau a montré que les motifs temporels présents dans les réponses aux vocalisations au niveau du NCM sont renforcés par une application de bicuculine (antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>), principalement par un renforcement des pics phasiques des réponses neuronales (Pinaud et al., 2008). Chez l'oiseau, les œstrogènes et en particulier l'œstradiol semblent être capables de moduler les réponses neuronales à des vocalisations via une action sur le réseau inhibiteur (Tremere et al., 2009). Dans une étude subséquente, le même laboratoire a montré via des injections d'agents pharmacologiques (œstradiol, antagonistes des récepteurs aux œstrogènes et inhibiteurs de l'activité aromatasase) que l'œstradiol est capable de d'améliorer l'information portée par les trains de PAs (sur la base du taux de décharge et des motifs temporels), et de modifier les performances des oiseaux dans une tâche

de discrimination (Tremere and Pinaud, 2011). Chez les mammifères, il n’y a pas à ce jour d’études chez l’animal vigile visant à déterminer si une perturbation de l’aspect temporel des décharges neuronales affecte les capacités discriminatives. La raison principale (qu’il est important de garder à l’esprit) est qu’en pratique il est quasiment impossible de modifier l’aspect temporel des décharges neuronales sans modifier également le taux de décharge des neurones. On peut du reste s’étonner que ce point n’ait pas été quantifié, ni même discuté, dans les études portant sur les oscillations dans le système olfactif. De manière générale, il est difficile de modifier de manière globale un aspect spécifique des réponses neuronales sans en modifier d’autres.

#### 4.2.2.2 Apport des techniques d’optogénétique

Les méthodes basées sur les outils issus de l’optogénétique permettent néanmoins d’approcher l’objectif énoncé ci-dessus. L’existence de récepteurs photosensibles est connue de longue date, mais la découverte du premier canal ionique photosensible (channelrhodopsin-1) est relativement récente (Nagel et al., 2002). A la suite de cette étude *princeps*, de nombreux travaux ont permis de caractériser différents canaux ioniques photosensibles et de mettre au point des méthodes pour les faire exprimer par des neurones spécifiques via l’utilisation de virus et leur expression conditionnelle via un système cre-lox. Les outils moléculaires ainsi créés permettent de modifier le potentiel de membrane de ces neurones (Smedemark-Margulies and Trapani, 2013), ou d’activer des processus intra-cellulaires (revu dans Kim and Lin, 2013; Yin and Wu, 2013), par simple exposition à la lumière, et donc de moduler l’activité d’un réseau de neurones. Ces outils peuvent être adaptés à des problématiques similaires à celles abordées dans ma thèse. Par exemple, une étude récente fait exprimer la channelrhodopsin-2 au niveau de neurones noradrénergiques du LC chez la souris, et utilise cette construction pour activer cette structure de manière spécifique et analyser les effets de ce neuromodulateur au niveau du cortex préfrontal (Zhang et al., 2013). D’autres études ont cherché à comparer les effets d’une activation de différentes populations d’interneurones inhibiteurs (exprimant la parvalbumine, la somatostatine ou le peptide vaso-intestinal) dans les cortex somesthésiques et visuels (Lee et al., 2013; Pfeiffer et al., 2013). De manière intéressante, ces deux études sont centrées sur les processus d’inhibitions d’une population d’interneurones par une autre population d’interneurones, dans un contexte de modulation du cortex somesthésique par le cortex moteur dans l’étude de Lee et collègues (2013) et dans un contexte d’analyse de la connectivité intra-corticale dans l’étude de Pfeiffer et collègues (2013). En raison du caractère récent de ces techniques, peu d’études les ont spécifiquement appliquées au système auditif chez les mammifères (la plupart des études visent en priorité à disséquer des mécanismes mis en jeu dans des fonctions cognitives, comme les fonctions mnésiques ou l’apprentissage). Je ne présenterai donc ici que quatre études illustrant l’utilisation de cette technique dans le système auditif. Au niveau du noyau cochléaire dorsal, une étude a montré que la channelrhodopsine-2 peut être exprimée dans les neurones sans modifier l’audiogramme des animaux à court ou long terme, et peut déclencher l’apparition de PA en réponse à une stimulation lumineuse, ouvrant la porte à de futures études plus fonctionnelles (Shimano et al., 2013). Au niveau du cortex auditif, une étude récente a étudié les interactions entre les activités du cortex auditif et du cortex moteur chez la souris en utilisant des stimulations optogénétiques de neurones du cortex moteur granulaire médian. Cette étude montre que ces derniers ont un effet dépressif sur l’activité des neurones du cortex auditif, effet qui est sous-tendu par des interneurones parvalbumine du cortex auditif (Nelson et al., 2013).

Une étude *in vitro* récente s’est attaché à comprendre les processus sous-tendant la potentiation à long terme au niveau des synapses thalamo-corticales, via des stimulations optogénétiques du thalamus ou du nucleus basalis. Les résultats de cette étude montrent que les synapses

thalamocorticales sont capables de potentiations à long terme uniquement si l'activité thalamique est couplée à une levée des inhibitions corticales ou à une activation des projections cholinergiques du nucleus basalis (Chun et al., 2013). Enfin, de manière plus proche des problématiques de codage neuronale évoquée dans cette thèse, une dernière étude a cherché à moduler l'activité de neurones du cortex auditif projetant sur le striatum chez des animaux engagés dans une tâche de discrimination auditive. Les animaux devaient répondre à des sons entre 5 et 10kHz par un déplacement vers un distributeur de nourriture sur leur gauche, et à des sons entre 20 et 40kHz par un déplacement vers un distributeur de nourriture sur leur droite. Les résultats de l'étude montrent que l'activation de neurones corticaux-striataux dont la BF se situe dans l'un ou l'autre des intervalles influence le comportement dans la direction correspondante. La modulation de l'activité des neurones consistant en une augmentation du taux de décharge, cette expérience tend à montrer que l'activité évoquée par des stimuli simples peut être « mimée » par une augmentation du taux de décharge des neurones localisés en un endroit précis de la carte tonotopique. Dans le cas de stimuli simples, ces augmentations de taux de décharge sont suffisamment bien imitées pour être utilisées dans une tâche de discrimination (Znamenskiy and Zador, 2013).

Ces exemples reflètent la diversité des situations pouvant impliquer des techniques issues de l'optogénétique, et la dernière expérience présentée montre que ces techniques sont tout à fait applicables à l'investigation du code neuronal. En effet, des études similaires mimant artificiellement l'apparition de motifs temporels, ou perturbant de manière fine les motifs temporels préexistants permettraient de vérifier que ces derniers sont bel et bien utilisés par le système nerveux lors de tâches discriminatives. Les techniques de stimulations optogénétiques permettent également d'activer une population de neurones donnée. Dans le contexte des systèmes neuromodulateurs, ces méthodes pourraient être utilisées avantageusement pour stimuler spécifiquement les populations de neurones noradrénergiques du locus coeruleus chez les espèces où cette structure contient également des neurones cholinergiques (comme le cobaye).

### 4.3 Rôle du cortex

Dans le cadre de cette thèse, nous avons voulu approfondir la compréhension du rôle des inhibitions intra-corticales et de la modulation noradrénergique sur l'information portée par les réponses corticales. Mais nos données interpellent également sur le rôle spécifique du cortex par rapport aux différents noyaux sous-corticaux. En d'autres termes, quelles sont les transformations de l'activité neuronale évoquée par un stimulus acoustique réalisées spécifiquement au niveau cortical qui les distinguent des activités sous-corticales ? Les neurones des premiers étages du système auditif sont capables de suivre des modulations d'amplitude rapides, et cette capacité décroît au fur et à mesure des différents relais (revu dans Joris et al., 2004). Plus précisément, les premiers relais du système auditif produisent une représentation temporelle presque isomorphe du stimulus, et cette représentation se dégrade dans les étages supérieurs. Dans le chapitre suivant, nous allons aborder les spécificités de l'activité corticale par rapport aux activités sous-corticales, ainsi que la régulation du poids des entrées thalamiques par rapport à celui de l'activité intra-corticale.

#### 4.3.1 Spécificité de l'activité corticale

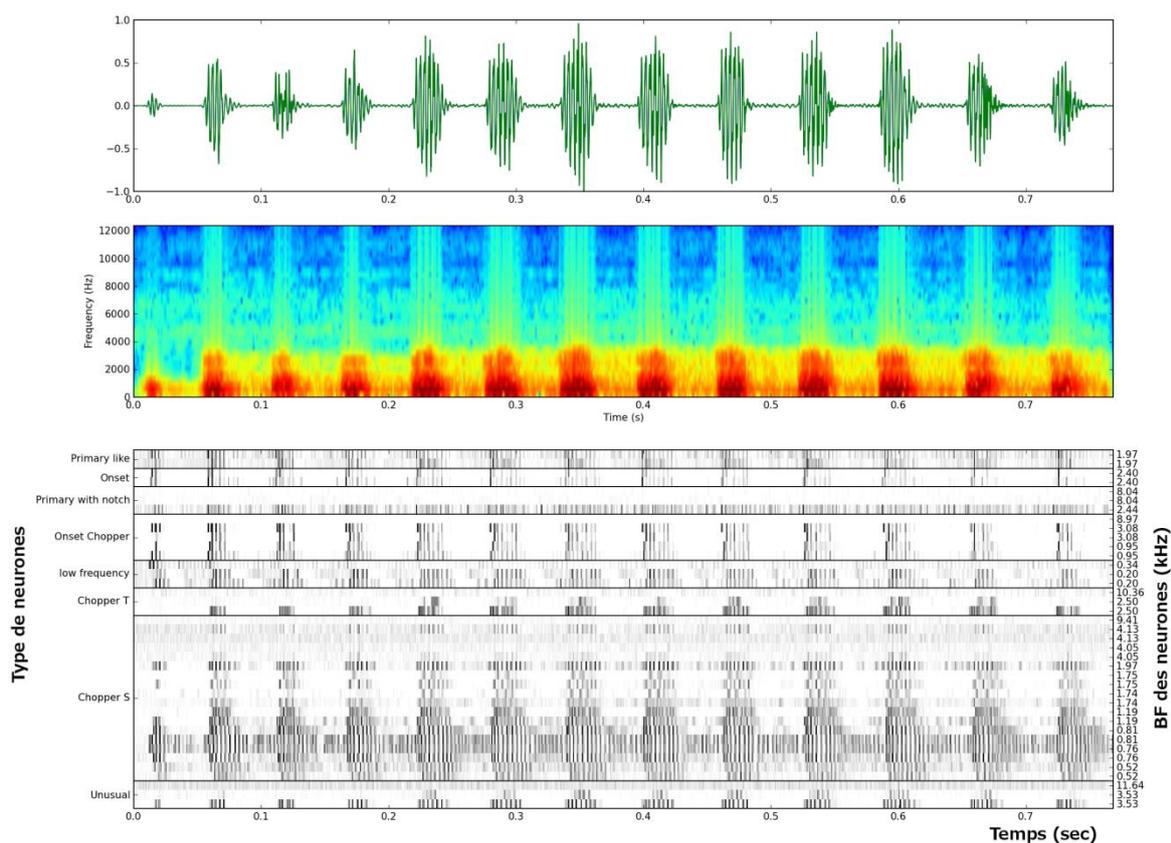
La capacité des neurones à suivre les modulations temporelles d'un stimulus acoustique décroissent progressivement du nerf VIII au cortex auditif. Typiquement, les fibres du nerf VIII et les neurones du

noyau cochléaire sont capables de suivre des modulations d'une centaine de Hz, alors que les neurones corticaux ne peuvent synchroniser pas leur activité au-delà de 20Hz (revu dans Joris et al., 2004). Ces résultats suggèrent que la représentation des stimuli acoustiques par l'activité neuronale tend à être isomorphique par rapport à l'enveloppe temporelle des stimuli dans les premiers étages du système auditif (voir Figure 33 ci-dessous) et que des aspects particuliers du stimulus sont extraits et encodés au fur et à mesure de la progression à travers le système auditif, bien qu'un aspect isomorphique de l'activité soit toujours potentiellement présent au niveau cortical (revu dans Wang, 2007). Ces observations reposent principalement sur des études évaluant le degré de synchronisation des réponses thalamocorticales à des trains de clics de cadences variables, qui ont montré que ces réponses peuvent être synchronisées ou non. La population de neurones synchronisés à la cadence des clics correspondrait aux neurones créant une représentation isomorphique du stimulus, alors que les neurones non synchronisés correspondraient à ceux créant une représentation non-isomorphique, puisque l'intervalle entre les clics est converti en une représentation interne indépendante du déroulement temporel du stimulus, conformément à la définition donnée par Wang (2007) (revu dans Gaucher et al., 2013a).

Cependant, il est important de remarquer que la précision temporelle des neurones corticaux peut être élevée dans certains cas. Par exemple, plusieurs études ont pointé le fait que la latence du premier PA émis en réponse à un stimulus au niveau cortical est particulièrement reproductible d'une présentation à l'autre du stimulus, que ce dernier soit artificiel ou naturel (Heil and Irvine, 1996, 1997). De plus, une étude comparant des STRFs obtenus à partir de l'enveloppe lente ou de la structure fine de stimuli complexes (« dynamic moving ripple ») a montré que l'activité de 63 à 77% des neurones enregistrés permet de créer des STRFs (Elhilali et al., 2004). L'analyse de la structure fine de ces stimuli implique que les neurones corticaux sont capables de suivre des modulations temporelles proches de 200Hz, bien que cette capacité puisse dépendre de modulations plus lentes. Enfin, les données présentées dans ce manuscrit ainsi que d'autres études ont montré que les neurones corticaux sont capables de générer des motifs temporels reproductibles lors de réponses à des vocalisations (Huetz et al., 2009; Pinaud et al., 2008; Schnupp et al., 2006). Cette capacité repose sur une synchronisation précise de l'activité corticale avec le stimulus acoustique.

Ces différentes études montrent que bien que l'activité des neurones corticaux soit en partie synchronisée avec l'enveloppe des stimuli acoustiques (ou avec d'autres paramètres des stimuli acoustiques) de manière moins précise que dans les étages sous-corticaux, elle est néanmoins capable de faire preuve d'une précision temporelle importante. Ces données suggèrent donc qu'un rôle potentiel du cortex auditif primaire serait de construire des marqueurs temporels de l'activité sous-corticale et de ce fait de générer des représentations internes des stimuli qui ne seraient plus des représentations isomorphiques de ces derniers.

## Purr



**Figure 33 : Réponses neuronales au purr conspécifique de neurones du noyau cochléaire. Premier cadre : enveloppe de la vocalisation. Second cadre : spectrogramme de la vocalisation. Troisième cadre : raster des réponses neuronales au purr, les enregistrements étant agencés en fonction du type de neurone (sur la base des motifs de décharge) et de la BF de ces neurones en réponse à des sons purs. Notons qu'à cet étage cortical la représentation neuronale de cette vocalisation est isomorphe : le nombre de PA émis fluctue avec l'enveloppe de la vocalisation. D'après des enregistrements réalisés et analysés par Dan Goodman, Arkadiusz Stasiak et Ian Winter dans le cadre d'une collaboration avec notre équipe.**

### 4.3.2 Motifs temporels et représentations neuronales

La plupart des études abordées dans cette discussion ont montré que les réponses neuronales des systèmes sensoriels à des stimuli complexes tendent à présenter une organisation temporelle reproductible d'une présentation du stimulus à l'autre. Plusieurs études, dont celles présentées dans cette thèse, postulent que ces organisations temporelles forment le support de la représentation interne de ces stimuli et sont capables de déterminer par des méthodes mathématiques une valeur d'information transportable par ces organisations. Mais existe-t-il réellement une région cérébrale capable de « lire » l'activité corticale et de tirer parti de cette information ? Certaines études comportementales semblent indiquer que ce problème n'est pas simple, et que l'information contenue dans les réponses neuronales n'est pas nécessairement dirigée vers une seule aire intégrative qui générerait une commande motrice. Par exemple, l'ablation bilatérale du cortex auditif chez la gerbille n'affecte pas les performances des sujets dans une tâche de discrimination de sons purs, mais dégrade fortement les performances dans une tâche basée sur la discrimination de modulations de fréquences (Ohl et al., 1999). Ces données suggèrent que la représentation des stimuli en termes de fréquence sonore est déjà extraite au niveau sous-cortical (potentiellement dès le noyau cochléaire) et est exploitable dans le cadre d'une prise de décision sans intervention du cortex. Enfin ces données suggèrent que les différents étages du système auditif construisent des

représentations internes de différents paramètres des stimuli acoustiques, qui ne sont pas nécessairement organisés en cartes corticales, et que ces différentes représentations forment conjointement un « objet acoustique » défini par l'activation simultanée d'un groupe de neurones (Nelken, 2004). Ce concept, bien qu'ayant le mérite de proposer un rôle pour les différentes représentations neuronales d'un stimulus acoustique extraites par le système auditif, ne permet cependant pas d'expliquer comment les activités neuronales synchronisées sous-tendant de tels objets sont utilisées par d'autres structures cérébrales.

#### 4.3.3 Régulation des entrées thalamo-corticales

Dans la logique des idées développées ci-dessus, une notion présente de manière récurrente dans la littérature est que l'activité intra-corticale sous-tend les processus de transformation de la représentation neuronale des stimuli ; et que cette activité interne viendrait se superposer à l'activité des entrées thalamocorticales, qui correspond à la résultante du traitement sous-cortical de l'information. Par conséquent, plusieurs études se sont intéressées à la balance entre l'influence des activités intra-corticales et thalamocorticales sur l'activité des neurones corticaux. En termes de champs récepteurs, des travaux récents ont montré qu'une portion importante de la gamme de réponse aux fréquences des neurones corticaux dépend de l'activité intra-corticale, et que seule une portion réduite de cette gamme centrée sur la BF dépend des entrées thalamiques (Kaur et al., 2004). Cette étude étant basée sur une suppression de l'activité corticale par application de muscimol (agoniste GABA<sub>A</sub>), certains auteurs ont suggéré que des effets non spécifiques de cette molécule sur les récepteurs GABA<sub>B</sub> seraient susceptible de diminuer la force des entrées thalamiques via une action présynaptique (Liu et al., 2007). Ces auteurs ont réalisé des applications de muscimol couplées à un antagoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub> pour compenser les effets non spécifiques de cet agoniste, et ont montré que contrairement à l'étude précédente, les entrées thalamiques couvrent la totalité de la gamme de fréquence et le rôle de l'activité intra-corticale est de créer un contraste entre des activités fortes à la BF et plus faibles aux extrémités de la gamme. Notons cependant qu'une étude comparant les effets obtenus lors de l'application de muscimol seul ou de cet agoniste couplée avec un antagoniste des récepteurs GABA<sub>B</sub> ne montre pas de différence entre les deux protocoles (Happel et al., 2010). Les conclusions de cette dernière étude sont similaires à celles de l'étude de Kaur et collègues (2004) : l'activité intra-corticale est responsable de l'activité évoquée en réponse à des fréquences éloignées de la BF du neurone. Notons néanmoins que les résultats des études de Kaur et collègues et de Happel et collègues sont basées sur du LFP et des CSD, alors que l'étude de Liu et collègues est basée sur des enregistrements multi-unitaires et intra-cellulaires. D'autres expériences visant à bloquer l'activité corticale afin d'isoler l'activité évoquée par les entrées thalamiques ont utilisé des méthodes de refroidissement du cortex (Ferster et al., 1996; Rouiller et al., 1991; Volgushev et al., 2000) ou d'activation électrique forte induisant une période d'inhibition prolongée (Chung and Ferster, 1998). Ces méthodes induisant chacune des effets secondaires importants, elles ne seront pas détaillées ici.

Les résultats que nous avons obtenus après application d'un antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub> (la GBZ) sur les STRFs montrent qu'une réduction globale des inhibitions induit une augmentation de la gamme de fréquences auxquelles répondent les neurones corticaux. Ce résultat se vérifie dans le cas de STRFs calculés à partir de l'activité multi-unitaire, mais aussi dans le cas de ceux calculés à partir du LFP (données non montrées dans le cadre de cette thèse). Nos résultats vont donc dans le sens des conclusions des études de Kaur et collègues (2004) et de Happel et collègues (2010), puisque nous observons une augmentation de la gamme de fréquence auxquels répondent les neurones corticaux lorsque l'activité du réseau intra-cortical est augmentée par une baisse des inhibitions.

Globalement, ces données suggèrent que la gamme de fréquences à laquelle répondent les neurones corticaux, et donc par extension le poids de l'activité intra-corticale par rapport aux entrées thalamiques, sont définies par le niveau d'excitabilité global du cortex auditif.

Ces données suggèrent qu'une modulation globale de l'activité corticale est susceptible de modifier la balance entre activité intra-corticale et entrées thalamiques. En rapport avec cette idée, un grand nombre d'études se sont attaché à déterminer l'influence de la modulation cholinergique sur l'intégration spectrale au niveau du cortex auditif primaire (Hsieh et al., 2000 ; revu dans Metherate, 2011). Ces auteurs ont par exemple montré que l'application de Carbachol (agoniste cholinergique) pouvait réduire la force des entrées synaptiques intracorticales mais réduire bien moins, voire même faciliter, les entrées thalamo-corticales (Hsieh et al., 2000). Plus généralement, il ressort de ce travail que l'action de l'ACh peut induire simultanément une augmentation de l'excitabilité des axones thalamo-corticaux via des récepteurs nAChR et une diminution de l'activité intra-corticale via une activation des récepteurs mAChRs. Ces observations sont compatibles avec les effets de l'ACh sur les courbes d'accord aux fréquences, à savoir une augmentation du seuil de réponse à des stimuli éloignés de la BF, et une diminution du seuil de réponse à des stimuli proches de la BF (voir figure 1 dans Edeline, 2012).

#### 4.4 Conclusion

Les résultats obtenus au cours de ma thèse s'inscrivent dans une approche pluridisciplinaire qui est au carrefour de plusieurs domaines. Notre question de départ concernant le rôle des inhibitions dans le codage temporel des stimuli acoustiques naturels prend sa source à la frontière entre la physiologie sensorielle et la psychoacoustique. Le traitement cortical des caractéristiques physiques des signaux de communication acoustique (qui, comme la parole, comportent des harmoniques et transitoires abruptes) met-il en jeu des relations particulières entre neurones au sein du réseau cortical (et au sein de l'ensemble des structures auditives) ou découle-t-il directement des relations obtenues à la présentation de stimuli simples comme des sons purs ? Les résultats de l'expérience de Wehr et Zador (2003) ont été à l'origine de mon travail de thèse, la question étant de savoir s'il était possible d'étendre ces résultats, obtenus avec des sons purs, aux mécanismes sous-tendant les motifs temporels observés lors de stimuli naturels. Comme le montrent nos résultats, une généralisation d'un stimulus artificiel à un stimulus naturel n'est pas aisée, pas plus que ne l'est la généralisation d'une donnée de patch-clamp à une manipulation pharmacologique *in vivo*. Nos résultats amènent aussi à se poser des questions sur le concept même « d'inhibitions » : les modèles qui permettent d'expliquer des résultats physiologiques sur la base d'un co-tuning des inhibitions ou d'une inhibition latérale (voir par exemple Oswald et collègues, 2006) sont-ils réalistes ? Le contrôle des inhibitions phasiques, par opposition aux inhibitions toniques, qui n'est jamais discuté dans ces modèles, est néanmoins critique pour évaluer le rôle des inhibitions sur les traitements sensoriels. De ce point de vue, l'action des systèmes neuromodulateurs n'est-elle pas beaucoup plus complexe qu'un simple « contrôle du gain » ? Par exemple, en jouant plutôt sur les inhibitions phasiques ou sur les inhibitions toniques, les neuromodulateurs sont susceptibles de modifier drastiquement les réseaux corticaux qui sont mis en jeu par une vocalisation, ce qui peut complètement changer les raisonnements qui sont faits et les modèles qui sont élaborés pour expliquer les résultats physiologiques. Notre démarche a aussi consisté à s'appuyer sur des outils des neurosciences computationnelles pour interpréter nos résultats : nous avons ainsi montré que l'augmentation d'information mutuelle observée en moyenne sous chaque site cortical ne s'observait pas au niveau populationnel suggérant que les données multi-électrodes amènent une dimension supplémentaire qui n'est pas prédictible à partir de la somme des données individuelles. Au niveau

pharmacologique, nos résultats montrent qu'aucun des agonistes noradrénergique n'a reproduit exactement les effets de la NA elle-même, bien que la phényléphrine s'en approche. De ce point de vue, il faut noter que nos agents noradrénergique ne produisent jamais une amélioration des motifs temporels comparable à celle observée après application de GBZ. De manière logique, ni la NA ni les agonistes noradrénergiques utilisés n'améliorent l'information portée par les différents sites corticaux ou par l'ensemble du cortex. Pourtant, de manière intéressante, les agonistes noradrénergiques sont capables d'améliorer (NA et agoniste  $\alpha_2$ ) ou de diminuer (agonistes  $\alpha_1$  et  $\beta$ ) la synchronisation de l'activité corticale spontanée. En revanche, les synchronisations d'activité évoquée ne sont jamais augmentées. Un protocole d'application d'agoniste des récepteurs  $\alpha_1$  sur un cortex préalablement désinhibé par une application de GBZ montre que les effets de ces récepteurs sont potentiellement sous-tendus par une action sur le réseau inhibiteur cortical.

Nos résultats apportent donc une contribution intéressante sur les effets de modulations à grande échelle de l'activité corticale sur différents paramètres de l'activité neuronale, et en particulier sur les réponses à des sons de communication et leur capacité à coder de tels stimuli. Il serait intéressant de poursuivre cet axe de recherche en évaluant si des modifications de motifs temporels, et donc de l'information portée par les réponses neuronales, ont lieu lors d'un apprentissage perceptif ou lors d'une tâche de discrimination. Des réponses à cette question pourraient émerger de travaux visant à perturber les motifs temporels sans modifier le taux de décharge des neurones corticaux, par exemple en utilisant des méthodes d'optogénétique. Plus simplement, des expériences d'appariement entre la présentation de stimuli complexes et une libération phasique de NA (ou d'ACh) pourraient apporter une contribution considérable à la compréhension du rôle des neuromodulateurs dans la modification des représentations neuronales induites par un apprentissage.

## 5 Bibliographie

- Abbas, P.J., and Sachs, M.B. (1976). Two-tone suppression in auditory-nerve fibers: extension of a stimulus-response relationship. *J. Acoust. Soc. Am.* *59*, 112–122.
- Abeles, M., and Gerstein, G.L. (1988). Detecting spatiotemporal firing patterns among simultaneously recorded single neurons. *J. Neurophysiol.* *60*, 909–924.
- Abeles, M., Bergman, H., Margalit, E., and Vaadia, E. (1993). Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys. *J. Neurophysiol.* *70*, 1629–1638.
- Abramson, N. (1963). *Information theory and coding* (McGraw-Hill).
- Adrian, E.D. (1926). The impulses produced by sensory nerve endings: Part I. *J. Physiol.* *61*, 49–72.
- Aertsen, A.M., and Johannesma, P.I. (1981). The spectro-temporal receptive field. A functional characteristic of auditory neurons. *Biol Cybern* *42*, 133–143.
- Aertsen, A.M., Olders, J.H., and Johannesma, P.I. (1981). Spectro-temporal receptive fields of auditory neurons in the grassfrog. III. Analysis of the stimulus-event relation for natural stimuli. *Biol. Cybern.* *39*, 195–209.
- Aertsen, A.M.H.J., Johannesma, P.I.M., and Hermes, D.J. (1980). Spectro-temporal receptive fields of auditory neurons in the grassfrog. II. Analysis of the stimulus-event relation for tonal stimuli. *Biol. Cybern.* *38*, 235–248.
- Ahrens, M.B., Linden, J.F., and Sahani, M. (2008). Nonlinearities and contextual influences in auditory cortical responses modeled with multilinear spectrotemporal methods. *J Neurosci* *28*, 1929–1942.
- Andoni, S., Li, N., and Pollak, G.D. (2007). Spectrotemporal receptive fields in the inferior colliculus revealing selectivity for spectral motion in conspecific vocalizations. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *27*, 4882–4893.
- Anniko, M., and Wróblewski, R. (1986). Ionic environment of cochlear hair cells. *Hear. Res.* *22*, 279–293.
- Aoki, C., Go, C.G., Venkatesan, C., and Kurose, H. (1994). Perikaryal and synaptic localization of alpha 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity. *Brain Res.* *650*, 181–204.
- Ascoli, G.A., Alonso-Nanclares, L., Anderson, S.A., Barrionuevo, G., Benavides-Piccione, R., Burkhalter, A., Buzsáki, G., Cauli, B., Defelipe, J., Fairén, A., et al. (2008). Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* *9*, 557–568.
- Ashmore, J.F., and Kolston, P.J. (1994). Hair cell based amplification in the cochlea. *Curr. Opin. Neurobiol.* *4*, 503–508.
- Ashmore, J., Avan, P., Brownell, W.E., Dallos, P., Dierkes, K., Fettiplace, R., Grosh, K., Hackney, C.M., Hudspeth, A.J., Jülicher, F., et al. (2010). The remarkable cochlear amplifier. *Hear. Res.* *266*, 1–17.
- Aston-Jones, G., and Bloom, F.E. (1981). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *1*, 876–886.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., and Kubiak, P. (1997). Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neuroscience* *80*, 697–715.
- Atallah, B.V., and Scanziani, M. (2009). Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition. *Neuron* *62*, 566–577.
- Averbeck, B.B., Latham, P.E., and Pouget, A. (2006). Neural correlations, population coding and computation. *Nat. Rev. Neurosci.* *7*, 358–366.
- Baker, R., and Llinás, R. (1971). Electrotonic coupling between neurones in the rat mesencephalic nucleus. *J. Physiol.* *212*, 45–63.
- Bakin, J.S., and Weinberger, N.M. (1996). Induction of a physiological memory in the cerebral cortex by stimulation of the nucleus basalis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *93*, 11219–11224.
- Banks, M.I., and Smith, P.H. (2011). 3. Thalamocortical Relations. In *The Auditory Cortex*, J.A. Winer, and C.E. Schreiner, eds. (Springer), pp. 75–97.
- Barak, S. (2009). Modeling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome. *Behav. Brain Res.* *204*, 335–351.
- Barone, P., Clarey, J.C., Irons, W.A., and Imig, T.J. (1996). Cortical synthesis of azimuth-sensitive single-unit responses with nonmonotonic level tuning: a thalamocortical comparison in the cat. *J. Neurophysiol.* *75*, 1206–1220.
- Bassant, M.H., Baleyte, J.M., and Lamour, Y. (1990a). Effects of acetylcholine on single cortical somatosensory neurons in the unanesthetized rat. *Neuroscience* *39*, 189–197.

- Bassant, M.H., Ennouri, K., and Lamour, Y. (1990b). Effects of iontophoretically applied monoamines on somatosensory cortical neurons of unanesthetized rats. *Neuroscience* 39, 431–439.
- Battaglia, D., Karagiannis, A., Gallopin, T., Gutch, H.W., and Cauli, B. (2013). Beyond the frontiers of neuronal types. *Front. Neural Circuits* 7, 13.
- Bear, M.F., Connors, B.W., and Paradiso, M.A. (1996). *Neuroscience : Exploring the brain* (Pradel).
- Benedetti, B.L., Glazewski, S., and Barth, A.L. (2009). Reliable and precise neuronal firing during sensory plasticity in superficial layers of primary somatosensory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 11817–11827.
- Bergles, D.E., Doze, V.A., Madison, D.V., and Smith, S.J. (1996). Excitatory actions of norepinephrine on multiple classes of hippocampal CA1 interneurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 572–585.
- Berridge, C.W., Page, M.E., Valentino, R.J., and Foote, S.L. (1993). Effects of locus coeruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *Neuroscience* 55, 381–393.
- Berryman, J.C. (1976). Guinea-pig vocalizations: their structure, causation and function. *Z. Für Tierpsychol.* 41, 80–106.
- Bettler, B., and Tiao, J.Y.-H. (2006). Molecular diversity, trafficking and subcellular localization of GABAB receptors. *Pharmacol. Ther.* 110, 533–543.
- Bialek, W., Rieke, F., de Ruyter van Steveninck, R.R., and Warland, D. (1991). Reading a neural code. *Science* 252, 1854–1857.
- Bitterman, Y., Mukamel, R., Malach, R., Fried, I., and Nelken, I. (2008). Ultra-fine frequency tuning revealed in single neurons of human auditory cortex. *Nature* 451, 197–201.
- Bjordahl, T.S., Dimyan, M.A., and Weinberger, N.M. (1998). Induction of long-term receptive field plasticity in the auditory cortex of the waking guinea pig by stimulation of the nucleus basalis. *Behav. Neurosci.* 112, 467–479.
- Blake, D.T., and Merzenich, M.M. (2002). Changes of AI receptive fields with sound density. *J. Neurophysiol.* 88, 3409–3420.
- De Boer, E., and de Jongh, H.R. (1978). On cochlear encoding: potentialities and limitations of the reverse-correlation technique. *J. Acoust. Soc. Am.* 63, 115–135.
- Bolam, J.P., Francis, C.M., and Henderson, Z. (1991). Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. *Neuroscience* 41, 483–494.
- Borst, A., and Theunissen, F.E. (1999). Information theory and neural coding. *Nat. Neurosci.* 2, 947–957.
- Bouret, S., and Sara, S.J. (2004). Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur. J. Neurosci.* 20, 791–802.
- Bouret, S., and Sara, S.J. (2005). Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 28, 574–582.
- Brimijoin, W.O., and O’Neill, W.E. (2005). On the prediction of sweep rate and directional selectivity for FM sounds from two-tone interactions in the inferior colliculus. *Hear. Res.* 210, 63–79.
- Brosch, M., and Schreiner, C.E. (1997). Time course of forward masking tuning curves in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 77, 923–943.
- Brosch, M., Schulz, A., and Scheich, H. (1999). Processing of sound sequences in macaque auditory cortex: response enhancement. *J. Neurophysiol.* 82, 1542–1559.
- Brown, C.E., Sweetnam, D., Beange, M., Nahirney, P.C., and Nashmi, R. (2012).  $\alpha 4^*$  Nicotinic acetylcholine receptors modulate experience-based cortical depression in the adult mouse somatosensory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 32, 1207–1219.
- Buckley, N.J., Bonner, T.I., and Brann, M.R. (1988). Localization of a family of muscarinic receptor mRNAs in rat brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 8, 4646–4652.
- Buracas, G.T., Zador, A.M., DeWeese, M.R., and Albright, T.D. (1998). Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron* 20, 959–969.
- Burkhalter, A. (2008). Many specialists for suppressing cortical excitation. *Front. Neurosci.* 2, 155–167.
- Burt, D.R. (2003). Reducing GABA receptors. *Life Sci.* 73, 1741–1758.
- Calford, M.B., and Semple, M.N. (1995). Monaural inhibition in cat auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 73, 1876–1891.
- Chase, S.M., and Young, E.D. (2007). First-spike latency information in single neurons increases when referenced to population onset. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 5175–5180.
- Chebib, M., and Johnston, G.A. (1999). The “ABC” of GABA receptors: a brief review. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 26, 937–940.
- Chechik, G., Anderson, M.J., Bar-Yosef, O., Young, E.D., Tishby, N., and Nelken, I. (2006). Reduction of information redundancy in the ascending auditory pathway. *Neuron* 51, 359–368.

- Chen, G., and Yan, J. (2007). Cholinergic modulation incorporated with a tone presentation induces frequency-specific threshold decreases in the auditory cortex of the mouse. *Eur. J. Neurosci.* *25*, 1793–1803.
- Chen, Q.C., and Jen, P.H. (2000). Bicuculline application affects discharge patterns, rate-intensity functions, and frequency tuning characteristics of bat auditory cortical neurons. *Hear. Res.* *150*, 161–174.
- Chen, C., Read, H.L., and Escabí, M.A. (2012a). Precise feature based time scales and frequency decorrelation lead to a sparse auditory code. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *32*, 8454–8468.
- Chen, N., Sugihara, H., Sharma, J., Perea, G., Petravic, J., Le, C., and Sur, M. (2012b). Nucleus basalis-enabled stimulus-specific plasticity in the visual cortex is mediated by astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *109*, E2832–2841.
- Chiu, K.-M., Lin, T.-Y., Lu, C.-W., and Wang, S.-J. (2011). Inhibitory effect of glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals by  $\alpha 2$  adrenoceptor agonist dexmedetomidine. *Eur. J. Pharmacol.* *670*, 137–147.
- Chun, S., Bayazitov, I.T., Blundon, J.A., and Zakharenko, S.S. (2013). Thalamocortical long-term potentiation becomes gated after the early critical period in the auditory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 7345–7357.
- Chung, S., and Ferster, D. (1998). Strength and orientation tuning of the thalamic input to simple cells revealed by electrically evoked cortical suppression. *Neuron* *20*, 1177–1189.
- Connors, B.W., and Gutnick, M.J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci.* *13*, 99–104.
- Connors, B.W., and Long, M.A. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu. Rev. Neurosci.* *27*, 393–418.
- Cox, C.L., Metherate, R., Weinberger, N.M., and Ashe, J.H. (1992). Synaptic potentials and effects of amino acid antagonists in the auditory cortex. *Brain Res. Bull.* *28*, 401–410.
- Cox, C.L., Metherate, R., and Ashe, J.H. (1994). Modulation of cellular excitability in neocortex: muscarinic receptor and second messenger-mediated actions of acetylcholine. *Synap. New York N* *16*, 123–136.
- Cruikshank, S.J., Rose, H.J., and Metherate, R. (2002). Auditory thalamocortical synaptic transmission in vitro. *J. Neurophysiol.* *87*, 361–384.
- Cruikshank, S.J., Landisman, C.E., Mancilla, J.G., and Connors, B.W. (2005). Connexon connexions in the thalamocortical system. *Prog. Brain Res.* *149*, 41–57.
- Curet, O., Dennis, T., and Scatton, B. (1987). Evidence for the involvement of presynaptic alpha-2 adrenoceptors in the regulation of norepinephrine metabolism in the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *240*, 327–336.
- Davis, H. (1983). An active process in cochlear mechanics. *Hear. Res.* *9*, 79–90.
- Davis, K.A. (2005). Contralateral effects and binaural interactions in dorsal cochlear nucleus. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* *6*, 280–296.
- Dayan, P., and Abbott, L.F. (2001). *Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems* (Cambridge, Mass.: Massachusetts Institute of Technology Press).
- Deans, M.R., Gibson, J.R., Sellitto, C., Connors, B.W., and Paul, D.L. (2001). Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36. *Neuron* *31*, 477–485.
- deCharms, R.C., and Zador, A. (2000). Neural representation and the cortical code. *Annu. Rev. Neurosci.* *23*, 613–647.
- Defelipe, J., López-Cruz, P.L., Benavides-Piccione, R., Bielza, C., Larrañaga, P., Anderson, S., Burkhalter, A., Cauli, B., Fairén, A., Feldmeyer, D., et al. (2013). New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nat. Rev. Neurosci.* *14*, 202–216.
- DeFelipe, J., and Fariñas, I. (1992). The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog. Neurobiol.* *39*, 563–607.
- Dennis, T., L'Heureux, R., Carter, C., and Scatton, B. (1987). Presynaptic alpha-2 adrenoceptors play a major role in the effects of idazoxan on cortical noradrenaline release (as measured by in vivo dialysis) in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* *241*, 642–649.
- Denter, D.G., Heck, N., Riedemann, T., White, R., Kilb, W., and Luhmann, H.J. (2010). GABAC receptors are functionally expressed in the intermediate zone and regulate radial migration in the embryonic mouse neocortex. *Neuroscience* *167*, 124–134.
- Descarries, L., Watkins, K.C., and Lapierre, Y. (1977). Noradrenergic axon terminals in the cerebral cortex of rat. III. Topometric ultrastructural analysis. *Brain Res.* *133*, 197–222.
- Devilbiss, D.M., and Waterhouse, B.D. (2000). Norepinephrine exhibits two distinct profiles of action on sensory cortical neuron responses to excitatory synaptic stimuli. *Synap. New York N* *37*, 273–282.

- Devilbiss, D.M., and Waterhouse, B.D. (2004). The effects of tonic locus ceruleus output on sensory-evoked responses of ventral posterior medial thalamic and barrel field cortical neurons in the awake rat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *24*, 10773–10785.
- Devilbiss, D.M., and Waterhouse, B.D. (2011). Phasic and tonic patterns of locus coeruleus output differentially modulate sensory network function in the awake rat. *J. Neurophysiol.* *105*, 69–87.
- Devilbiss, D.M., Page, M.E., and Waterhouse, B.D. (2006). Locus ceruleus regulates sensory encoding by neurons and networks in waking animals. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 9860–9872.
- DeWeese, M.R., Wehr, M., and Zador, A.M. (2003). Binary spiking in auditory cortex. *J Neurosci* *23*, 7940–7949.
- Dinh, L., Nguyen, T., Salgado, H., and Atzori, M. (2009). Norepinephrine homogeneously inhibits alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate- (AMPA-) mediated currents in all layers of the temporal cortex of the rat. *Neurochem. Res.* *34*, 1896–1906.
- Disney, A.A., and Aoki, C. (2008). Muscarinic acetylcholine receptors in macaque V1 are most frequently expressed by parvalbumin-immunoreactive neurons. *J. Comp. Neurol.* *507*, 1748–1762.
- Disney, A.A., Aoki, C., and Hawken, M.J. (2007). Gain modulation by nicotine in macaque v1. *Neuron* *56*, 701–713.
- Disney, A.A., Aoki, C., and Hawken, M.J. (2012). Cholinergic suppression of visual responses in primate V1 is mediated by GABAergic inhibition. *J. Neurophysiol.* *108*, 1907–1923.
- Doron, N.N., Ledoux, J.E., and Semple, M.N. (2002). Redefining the tonotopic core of rat auditory cortex: physiological evidence for a posterior field. *J. Comp. Neurol.* *453*, 345–360.
- Doucet, J.R., Lenihan, N.M., and May, B.J. (2009). Commissural neurons in the rat ventral cochlear nucleus. *J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO* *10*, 269–280.
- Douglas, R.J., and Martin, K.A.C. (2004). Neuronal circuits of the neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* *27*, 419–451.
- Drew, C.A., Johnston, G.A., and Weatherby, R.P. (1984). Bicuculline-insensitive GABA receptors: studies on the binding of (-)-baclofen to rat cerebellar membranes. *Neurosci. Lett.* *52*, 317–321.
- Druckmann, S., Hill, S., Schürmann, F., Markram, H., and Segev, I. (2012). A Hierarchical Structure of Cortical Interneuron Electrical Diversity Revealed by Automated Statistical Analysis. *Cereb. Cortex New York N* 1991.
- Edeline, J.M. (1995). The alpha 2-adrenergic antagonist idazoxan enhances the frequency selectivity and increases the threshold of auditory cortex neurons. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *107*, 221–240.
- Edeline, J.M. (1999). Learning-induced physiological plasticity in the thalamo-cortical sensory systems: a critical evaluation of receptive field plasticity, map changes and their potential mechanisms. *Prog Neurobiol* *57*, 165–224.
- Edeline, J.M. (2003). The thalamo-cortical auditory receptive fields: regulation by the states of vigilance, learning and the neuromodulatory systems. *Exp Brain Res* *153*, 554–572.
- Edeline, J.-M. (2012). Beyond traditional approaches to understanding the functional role of neuromodulators in sensory cortices. *Front. Behav. Neurosci.* *6*.
- Edeline, J.M., and Weinberger, N.M. (1993). Receptive field plasticity in the auditory cortex during frequency discrimination training: selective retuning independent of task difficulty. *Behav. Neurosci.* *107*, 82–103.
- Edeline, J.M., Hars, B., Maho, C., and Hennevin, E. (1994a). Transient and prolonged facilitation of tone-evoked responses induced by basal forebrain stimulations in the rat auditory cortex. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *97*, 373–386.
- Edeline, J.M., Maho, C., Hars, B., and Hennevin, E. (1994b). Non-awaking basal forebrain stimulation enhances auditory cortex responsiveness during slow-wave sleep. *Brain Res.* *636*, 333–337.
- Edeline, J.M., Manunta, Y., Nodal, F.R., and Bajo, V.M. (1999). Do auditory responses recorded from awake animals reflect the anatomical parcellation of the auditory thalamus? *Hear Res* *131*, 135–152.
- Edeline, J.M., Manunta, Y., and Hennevin, E. (2000). Auditory thalamus neurons during sleep: changes in frequency selectivity, threshold, and receptive field size. *J. Neurophysiol.* *84*, 934–952.
- Edeline, J.M., Dutrieux, G., Manunta, Y., and Hennevin, E. (2001). Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *Eur. J. Neurosci.* *14*, 1865–1880.
- Edeline, J.-M., Manunta, Y., and Hennevin, E. (2011). Induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex and auditory thalamus neurons by locus coeruleus stimulation. *Hear. Res.* *274*, 75–84.
- Eggermont, J.J. (1998). Azimuth coding in primary auditory cortex of the cat. II. Relative latency and interspike interval representation. *J Neurophysiol* *80*, 2151–61.
- Eggermont, J.J. (2011). Context dependence of spectro-temporal receptive fields with implications for neural coding. *Hear. Res.* *271*, 123–132.

- Eggermont, J.J., Aertsen, A.M., Hermes, D.J., and Johannesma, P.I. (1981). Spectro-temporal characterization of auditory neurons: redundant or necessary. *Hear Res* 5, 109–121.
- Ego-Stengel, V., Bringuier, V., and Shulz, D.E. (2002). Noradrenergic modulation of functional selectivity in the cat visual cortex: an in vivo extracellular and intracellular study. *Neuroscience* 111, 275–289.
- Elhilali, M., Fritz, J.B., Klein, D.J., Simon, J.Z., and Shamma, S.A. (2004). Dynamics of precise spike timing in primary auditory cortex. *J Neurosci* 24, 1159–1172.
- Engineer, N.D., Percaccio, C.R., Pandya, P.K., Moucha, R., Rathbun, D.L., and Kilgard, M.P. (2004). Environmental enrichment improves response strength, threshold, selectivity, and latency of auditory cortex neurons. *J Neurophysiol* 92, 73–82.
- Esteban, S., Lladó, J., and García-Sevilla, J.A. (1996). Alpha 2-autoreceptors and alpha 2-heteroreceptors modulating tyrosine and tryptophan hydroxylase activity in the rat brain in vivo: an investigation into the alpha 2-adrenoceptor subtypes. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 353, 391–399.
- Evans, E.F., and Whitfield, I.C. (1964). Classification of unit responses in the auditory cortex of the unanaesthetized and unrestrained cat. *J. Physiol.* 171, 476–493.
- Feldmeyer, D., Lübke, J., Silver, R.A., and Sakmann, B. (2002). Synaptic connections between layer 4 spiny neurone-layer 2/3 pyramidal cell pairs in juvenile rat barrel cortex: physiology and anatomy of interlaminar signalling within a cortical column. *J. Physiol.* 538, 803–822.
- Ferster, D., Chung, S., and Wheat, H. (1996). Orientation selectivity of thalamic input to simple cells of cat visual cortex. *Nature* 380, 249–252.
- Fishell, G., and Rudy, B. (2011). Mechanisms of inhibition within the telencephalon: “where the wild things are.” *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 535–567.
- Foote, S.L., Freedman, R., and Oliver, A.P. (1975). Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex. *Brain Res.* 86, 229–242.
- Foote, S.L., Aston-Jones, G., and Bloom, F.E. (1980). Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 77, 3033–3037.
- Fritschy, J.-M., and Brünig, I. (2003). Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implications. *Pharmacol. Ther.* 98, 299–323.
- Fritz, J., Shamma, S., Elhilali, M., and Klein, D. (2003). Rapid task-related plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex. *Nat. Neurosci.* 6, 1216–1223.
- Fukuda, T., and Kosaka, T. (2003). Ultrastructural study of gap junctions between dendrites of parvalbumin-containing GABAergic neurons in various neocortical areas of the adult rat. *Neuroscience* 120, 5–20.
- Fukuda, T., Kosaka, T., Singer, W., and Galuske, R.A.W. (2006). Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 3434–3443.
- Furshpan, E.J., and Potter, D.D. (1957). Mechanism of nerve-impulse transmission at a crayfish synapse. *Nature* 180, 342–343.
- Galarreta, M., and Hestrin, S. (1999). A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402, 72–75.
- Gaucher, Q., Edeline, J.-M., and Gourévitch, B. (2012). How different are the local field potentials and spiking activities? Insights from multi-electrodes arrays. *J. Physiol. Paris* 106, 93–103.
- Gaucher, Q., Huetz, C., Gourévitch, B., Laudanski, J., Occelli, F., and Edeline, J.-M. (2013a). How do auditory cortex neurons represent communication sounds? *Hear. Res.*
- Gaucher, Q., Huetz, C., Gourévitch, B., and Edeline, J.-M. (2013b). Cortical inhibition reduces information redundancy at presentation of communication sounds in the primary auditory cortex. *J Neurosci In press.*
- Ghosh, S., and Porter, R. (1988). Corticocortical synaptic influences on morphologically identified pyramidal neurones in the motor cortex of the monkey. *J. Physiol.* 400, 617–629.
- Ghosh, S., Fyffe, R.E., and Porter, R. (1988). Morphology of neurons in area 4 gamma of the cat's cortex studied with intracellular injection of HRP [corrected and issued with original paging in *J Comp Neurol* 1988 Nov 8;277(2)]. *J. Comp. Neurol.* 277, 290–312.
- Gilbert, C.D. (1983). Microcircuitry of the visual cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 6, 217–247.
- Gilbert, C.D., and Wiesel, T.N. (1983). Functional organization of the visual cortex. *Prog. Brain Res.* 58, 209–218.
- Gilbert, C.D., and Wiesel, T.N. (1985). Intrinsic connectivity and receptive field properties in visual cortex. *Vision Res.* 25, 365–374.

- Goard, M., and Dan, Y. (2009). Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nat. Neurosci.* *12*, 1444–1449.
- Gold, T. (1948). Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* *492–498*.
- Goldberg, J.H., Tamas, G., and Yuste, R. (2003). Ca<sup>2+</sup> imaging of mouse neocortical interneurone dendrites: la-type K<sup>+</sup> channels control action potential backpropagation. *J. Physiol.* *551*, 49–65.
- Gotti, C., Fornasari, D., and Clementi, F. (1997). Human neuronal nicotinic receptors. *Prog. Neurobiol.* *53*, 199–237.
- Gould, E., Woolf, N.J., and Butcher, L.L. (1989). Cholinergic projections to the substantia nigra from the pedunculo-pontine and laterodorsal tegmental nuclei. *Neuroscience* *28*, 611–623.
- Gourévitch, B., and Edeline, J.-M. (2011). Age-related changes in the guinea pig auditory cortex: relationship with brainstem changes and comparison with tone-induced hearing loss. *Eur. J. Neurosci.* *34*, 1953–1965.
- Gourévitch, B., and Eggermont, J.J. (2008). Spectro-temporal sound density-dependent long-term adaptation in cat primary auditory cortex. *Eur J Neurosci* *27*, 3310–3321.
- Gourévitch, B., Doisy, T., Avillac, M., and Edeline, J.M. (2009). Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Res* *1304*, 66–79.
- Grothe, B., Pecka, M., and McAlpine, D. (2010). Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol. Rev.* *90*, 983–1012.
- Grzanna, R., and Molliver, M.E. (1980). The locus coeruleus in the rat: an immunohistochemical delineation. *Neuroscience* *5*, 21–40.
- Grzanna, R., Morrison, J.H., Coyle, J.T., and Molliver, M.E. (1977). The immunohistochemical demonstration of noradrenergic neurons in the rat brain: The use of homologous antiserum to dopamine-beta-hydroxylase. *Neurosci. Lett.* *4*, 127–134.
- Gupta, A., Wang, Y., and Markram, H. (2000). Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science* *287*, 273–278.
- Haider, B., Duque, A., Hasenstaub, A.R., and McCormick, D.A. (2006). Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *26*, 4535–4545.
- Han, S.K., Chong, W., Li, L.H., Lee, I.S., Murase, K., and Ryu, P.D. (2002). Noradrenaline excites and inhibits GABAergic transmission in parvocellular neurons of rat hypothalamic paraventricular nucleus. *J. Neurophysiol.* *87*, 2287–2296.
- Happel, M.F.K., Jeschke, M., and Ohl, F.W. (2010). Spectral integration in primary auditory cortex attributable to temporally precise convergence of thalamocortical and intracortical input. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 11114–11127.
- Harris, D.M., and Dallos, P. (1979). Forward masking of auditory nerve fiber responses. *J. Neurophysiol.* *42*, 1083–1107.
- Hars, B., Maho, C., Edeline, J.M., and Hennevin, E. (1993). Basal forebrain stimulation facilitates tone-evoked responses in the auditory cortex of awake rat. *Neuroscience* *56*, 61–74.
- Hartline, H.K., Wagner, H.G., and Ratliff, F. (1956). Inhibition in the eye of *Limulus*. *J. Gen. Physiol.* *39*, 651–673.
- Hefti, B.J., and Smith, P.H. (2000). Anatomy, physiology, and synaptic responses of rat layer V auditory cortical cells and effects of intracellular GABA(A) blockade. *J. Neurophysiol.* *83*, 2626–2638.
- Heil, P. (2003). Coding of temporal onset envelope in the auditory system. *J. Speech Commun.* *41*, 123–134.
- Heil, P., and Irvine, D.R. (1996). On determinants of first-spike latency in auditory cortex. *Neuroreport* *7*, 3073–3076.
- Heil, P., and Irvine, D.R. (1997). First-spike timing of auditory-nerve fibers and comparison with auditory cortex. *J Neurophysiol* *78*, 2438–2454.
- Heil, P., Neubauer, H., and Irvine, D.R.F. (2011). An Improved Model for the Rate–Level Functions of Auditory-Nerve Fibers. *J. Neurosci.* *31*, 15424–15437.
- Hellweg, F.C., Koch, R., and Vollrath, M. (1977). Representation of the cochlea in the neocortex of guinea pigs. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *29*, 467–474.
- Henderson, Z. (1987). Source of cholinergic input to ferret visual cortex. *Brain Res.* *412*, 261–268.
- Henny, P., and Jones, B.E. (2008). Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *Eur. J. Neurosci.* *27*, 654–670.

- Herikstad, R., Baker, J., Lachaux, J.-P., Gray, C.M., and Yen, S.-C. (2011). Natural movies evoke spike trains with low spike time variability in cat primary visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *31*, 15844–15860.
- Hestrin, S., and Galarreta, M. (2005). Electrical synapses define networks of neocortical GABAergic neurons. *Trends Neurosci.* *28*, 304–309.
- Heyer, E.J., Nowak, L.M., and Macdonald, R.L. (1981). Bicuculline: a convulsant with synaptic and nonsynaptic actions. *Neurology* *31*, 1381–1390.
- Hill, D.R. (1985). GABAB receptor modulation of adenylate cyclase activity in rat brain slices. *Br. J. Pharmacol.* *84*, 249–257.
- Hind, J.E., Goldberg, J.M., Greenwood, D.D., and Rose, J.E. (1963). Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat. II. Timing of the discharges and observations on binaural stimulation. *J. Neurophysiol.* *26*, 321–341.
- Hinrichsen, C.F. (1970). Coupling between cells of the trigeminal mesencephalic nucleus. *J. Dent. Res.* *49*, Suppl:1369–1373.
- Horikawa, J., Hess, A., Nasu, M., Hosokawa, Y., Scheich, H., and Taniguchi, I. (2001). Optical imaging of neural activity in multiple auditory cortical fields of guinea pigs. *Neuroreport* *12*, 3335–3339.
- Hormuzdi, S.G., Pais, I., LeBeau, F.E., Towers, S.K., Rozov, A., Buhl, E.H., Whittington, M.A., and Monyer, H. (2001). Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* *31*, 487–495.
- Houser, C.R., Crawford, G.D., Salvaterra, P.M., and Vaughn, J.E. (1985). Immunocytochemical localization of choline acetyltransferase in rat cerebral cortex: a study of cholinergic neurons and synapses. *J. Comp. Neurol.* *234*, 17–34.
- Hromádka, T., Deweese, M.R., and Zador, A.M. (2008). Sparse representation of sounds in the unanesthetized auditory cortex. *PLoS Biol.* *6*, e16.
- Hsieh, C.Y., Cruikshank, S.J., and Metherate, R. (2000). Differential modulation of auditory thalamocortical and intracortical synaptic transmission by cholinergic agonist. *Brain Res.* *880*, 51–64.
- Huetz, C., Del Negro, C., Lebas, N., Tarroux, P., and Edeline, J.M. (2006). Contribution of spike timing to the information transmitted by HVC neurons. *Eur J Neurosci* *24*, 1091–1108.
- Huetz, C., Philibert, B., and Edeline, J.M. (2009). A spike-timing code for discriminating conspecific vocalizations in the thalamocortical system of anesthetized and awake guinea pigs. *J Neurosci* *29*, 334–350.
- Huetz, C., Gourévitch, B., and Edeline, J.-M. (2011). Neural codes in the thalamocortical auditory system: from artificial stimuli to communication sounds. *Hear. Res.* *271*, 147–158.
- Huijzen, C.V., Voogd, J., and Nieuwenhuys, R. (2008). *The Human Central Nervous System*.
- Huntley, G.W., and Jones, E.G. (1991). Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *J. Neurophysiol.* *66*, 390–413.
- Intskirveli, I., and Metherate, R. (2012). Nicotinic neuromodulation in auditory cortex requires MAPK activation in thalamocortical and intracortical circuits. *J. Neurophysiol.* *107*, 2782–2793.
- Irvine, D.R.F. (1992). 4. Physiology of the auditory brainstem. In *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*, A.N. Popper, and R.R. Fay, eds. (Springer Verlag), pp. 153–231.
- Isaacson, J.S., and Scanziani, M. (2011). How inhibition shapes cortical activity. *Neuron* *72*, 231–243.
- Jacomme, A.-V., Nodal, F.R., Bajo, V.M., Manunta, Y., Edeline, J.-M., Babalian, A., and Rouiller, E.M. (2003). The projection from auditory cortex to cochlear nucleus in guinea pigs: an in vivo anatomical and in vitro electrophysiological study. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *153*, 467–476.
- Johansson, S., Druzin, M., Haage, D., and Wang, M.D. (2001). The functional role of a bicuculline-sensitive Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> current in rat medial preoptic neurons. *J. Physiol.* *532*, 625–635.
- Johnson, S.W., and Seutin, V. (1997). Bicuculline methiodide potentiates NMDA-dependent burst firing in rat dopamine neurons by blocking apamin-sensitive Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> currents. *Neurosci. Lett.* *231*, 13–16.
- Johnston, G.A.R., Chebib, M., Hanrahan, J.R., and Mewett, K.N. (2010). Neurochemicals for the investigation of GABA(C) receptors. *Neurochem. Res.* *35*, 1970–1977.
- Jones, B.E. (1991). Noradrenergic locus coeruleus neurons: their distant connections and their relationship to neighboring (including cholinergic and GABAergic) neurons of the central gray and reticular formation. *Prog. Brain Res.* *88*, 15–30.
- Jones, B.E. (2004). Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog. Brain Res.* *145*, 157–169.
- Jones, B.E., and Moore, R.Y. (1977). Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.* *127*, 25–53.

- Joris, P.X., Schreiner, C.E., and Rees, A. (2004). Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol. Rev.* *84*, 541–577.
- Kaas, J.H., and Hackett, T.A. (1998). Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiol. Neurootol.* *3*, 73–85.
- Kaas, J.H., and Hackett, T.A. (2000). Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* *97*, 11793–11799.
- Kalaska, J.F., Caminiti, R., and Georgopoulos, A.P. (1983). Cortical mechanisms related to the direction of two-dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *51*, 247–260.
- Karagiannis, A., Gallopin, T., Dávid, C., Battaglia, D., Geoffroy, H., Rossier, J., Hillman, E.M.C., Staiger, J.F., and Cauli, B. (2009). Classification of NPY-expressing neocortical interneurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 3642–3659.
- Kaur, S., Lazar, R., and Metherate, R. (2004). Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex. *J Neurophysiol* *91*, 2551–2567.
- Kawaguchi, Y., and Shindou, T. (1998). Noradrenergic excitation and inhibition of GABAergic cell types in rat frontal cortex. *J. Neurosci.* *18*, 6963–6976.
- Kawai, H.D., Kang, H.-A., and Metherate, R. (2011). Heightened nicotinic regulation of auditory cortex during adolescence. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *31*, 14367–14377.
- Kayser, D., and Legoux, J.P. (1963). [Tonotopic projections on the guinea pig auditory cortex]. *Comptes Rendus Séances Société Biol. Ses Fil.* *157*, 2161–2164.
- Kayser, C., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2010). Millisecond encoding precision of auditory cortex neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *107*, 16976–16981.
- Kilgard, M.P., and Merzenich, M.M. (1999). Distributed representation of spectral and temporal information in rat primary auditory cortex. *Hear. Res.* *134*, 16–28.
- Kim, B., and Lin, M.Z. (2013). Optobiology: optical control of biological processes via protein engineering. *Biochem. Soc. Trans.* *41*, 1183–1188.
- Kitzes, L.M., Gibson, M.M., Rose, J.E., and Hind, J.E. (1978). Initial discharge latency and threshold considerations for some neurons in cochlear nuclear complex of the cat. *J. Neurophysiol.* *41*, 1165–1182.
- Klein, D.J., Depireux, D.A., Simon, J.Z., and Shamma, S.A. (2000). Robust spectrotemporal reverse correlation for the auditory system: optimizing stimulus design. *J Comput Neurosci* *9*, 85–111.
- Klepper, A., and Herbert, H. (1991). Distribution and origin of noradrenergic and serotonergic fibers in the cochlear nucleus and inferior colliculus of the rat. *Brain Res.* *557*, 190–201.
- Koliatsos, V.E., Martin, L.J., Walker, L.C., Richardson, R.T., DeLong, M.R., and Price, D.L. (1988). Topographic, non-collateralized basal forebrain projections to amygdala, hippocampus, and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey. *Brain Res.* *463*, 133–139.
- Kolta, A., Diop, L., and Reader, T.A. (1987). Noradrenergic effects on rat visual cortex: single-cell microiontophoretic studies of alpha-2 adrenergic receptors. *Life Sci.* *41*, 281–289.
- Korn, H., Sotelo, C., and Crepel, F. (1973). Electronic coupling between neurons in the rat lateral vestibular nucleus. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *16*, 255–275.
- Kössl, M., and Vater, M. (1989). Noradrenaline enhances temporal auditory contrast and neuronal timing precision in the cochlear nucleus of the mustached bat. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *9*, 4169–4178.
- Krnjević, K., and Phillis, J.W. (1963a). Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex. *J. Physiol.* *165*, 274–304.
- Krnjević, K., and Phillis, J.W. (1963b). Acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex. *J. Physiol.* *166*, 296–327.
- Krnjević, K., and Phillis, J.W. (1963c). Pharmacological properties of acetylcholine-sensitive cells in the cerebral cortex. *J. Physiol.* *166*, 328–350.
- Krook-Magnuson, E.I., Li, P., Paluszkiwicz, S.M., and Huntsman, M.M. (2008). Tonically active inhibition selectively controls feedforward circuits in mouse barrel cortex. *J. Neurophysiol.* *100*, 932–944.
- Kruglikov, I., and Rudy, B. (2008). Perisomatic GABA release and thalamocortical integration onto neocortical excitatory cells are regulated by neuromodulators. *Neuron* *58*, 911–924.
- Kubota, Y., Shigematsu, N., Karube, F., Sekigawa, A., Kato, S., Yamaguchi, N., Hirai, Y., Morishima, M., and Kawaguchi, Y. (2011). Selective coexpression of multiple chemical markers defines discrete populations of neocortical GABAergic neurons. *Cereb. Cortex New York N* *1991* *21*, 1803–1817.
- Kunz, P.A., Burette, A.C., Weinberg, R.J., and Philpot, B.D. (2012). Glycine receptors support excitatory neurotransmitter release in developing mouse visual cortex. *J. Physiol.* *590*, 5749–5764.

- Kurt, S., Crook, J.M., Ohl, F.W., Scheich, H., and Schulze, H. (2006). Differential effects of iontophoretic in vivo application of the GABA(A)-antagonists bicuculline and gabazine in sensory cortex. *Hear. Res.* 212, 224–235.
- Lamour, Y., Dutar, P., Jobert, A., and Dykes, R.W. (1988). An iontophoretic study of single somatosensory neurons in rat granular cortex serving the limbs: a laminar analysis of glutamate and acetylcholine effects on receptive-field properties. *J. Neurophysiol.* 60, 725–750.
- Larkman, A.U. (1991). Dendritic morphology of pyramidal neurones of the visual cortex of the rat: I. Branching patterns. *J. Comp. Neurol.* 306, 307–319.
- Laudanski, J., Edeline, J.-M., and Huetz, C. (2012). Differences between spectro-temporal receptive fields derived from artificial and natural stimuli in the auditory cortex. *PLoS One* 7, e50539.
- Laurent, G., Wehr, M., and Davidowitz, H. (1996). Temporal representations of odors in an olfactory network. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 3837–3847.
- Laurent, G., Stopfer, M., Friedrich, R.W., Rabinovich, M.I., Volkovskii, A., and Abarbanel, H.D. (2001). Odor encoding as an active, dynamical process: experiments, computation, and theory. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 263–297.
- Lecas, J.C. (2001). Noradrenergic modulation of tactile responses in rat cortex. Current source-density and unit analyses. *Comptes Rendus Académie Sci. Série III Sci. Vie* 324, 33–44.
- Lecas, J.-C. (2004). Locus coeruleus activation shortens synaptic drive while decreasing spike latency and jitter in sensorimotor cortex. Implications for neuronal integration. *Eur. J. Neurosci.* 19, 2519–2530.
- Lee, C.C., and Sherman, S.M. (2008). Synaptic properties of thalamic and intracortical inputs to layer 4 of the first- and higher-order cortical areas in the auditory and somatosensory systems. *J. Neurophysiol.* 100, 317–326.
- Lee, C.C., and Sherman, S.M. (2010). Drivers and modulators in the central auditory pathways. *Front. Neurosci.* 4, 79.
- Lee, C.C., and Sherman, S.M. (2011). On the classification of pathways in the auditory midbrain, thalamus, and cortex. *Hear. Res.* 276, 79–87.
- Lee, C.C., and Winer, J.A. (2005). Principles governing auditory cortex connections. *Cereb. Cortex New York N* 1991 15, 1804–1814.
- Lee, C.C., and Winer, J.A. (2008). Connections of cat auditory cortex: III. Corticocortical system. *J Comp Neurol* 507, 1920–1943.
- Lee, C.C., Schreiner, C.E., Imaizumi, K., and Winer, J.A. (2004a). Tonotopic and heterotopic projection systems in physiologically defined auditory cortex. *Neuroscience* 128, 871–887.
- Lee, C.C., Imaizumi, K., Schreiner, C.E., and Winer, J.A. (2004b). Concurrent tonotopic processing streams in auditory cortex. *Cereb Cortex* 14, 441–451.
- Lee, S., Hjerling-Leffler, J., Zagha, E., Fishell, G., and Rudy, B. (2010). The largest group of superficial neocortical GABAergic interneurons expresses ionotropic serotonin receptors. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 16796–16808.
- Lee, S., Kruglikov, I., Huang, Z.J., Fishell, G., and Rudy, B. (2013). A disinhibitory circuit mediates motor integration in the somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.*
- Lei, S., Deng, P.-Y., Porter, J.E., and Shin, H.-S. (2007). Adrenergic facilitation of GABAergic transmission in rat entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 98, 2868–2877.
- Leonard, C.S., Kerman, I., Blaha, G., Taveras, E., and Taylor, B. (1995). Interdigitation of nitric oxide synthase-, tyrosine hydroxylase-, and serotonin-containing neurons in and around the laterodorsal and pedunculo pontine tegmental nuclei of the guinea pig. *J. Comp. Neurol.* 362, 411–432.
- Lesica, N.A., and Grothe, B. (2008). Dynamic spectrotemporal feature selectivity in the auditory midbrain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 5412–5421.
- Liu, R.C., and Schreiner, C.E. (2007). Auditory cortical detection and discrimination correlates with communicative significance. *PLoS Biol.* 5, e173.
- Liu, B., Wu, G.K., Arbuckle, R., Tao, H.W., and Zhang, L.I. (2007). Defining cortical frequency tuning with recurrent excitatory circuitry. *Nat. Neurosci.* 10, 1594–1600.
- Lledo, P.-M., Gheusi, G., and Vincent, J.-D. (2005). Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol. Rev.* 85, 281–317.
- Llinas, R., Baker, R., and Sotelo, C. (1974). Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *J. Neurophysiol.* 37, 560–571.
- Di Lorenzo, P.M., and Victor, J.D. (2003). Taste response variability and temporal coding in the nucleus of the solitary tract of the rat. *J. Neurophysiol.* 90, 1418–1431.

- Ma, Y., Hioki, H., Konno, M., Pan, S., Nakamura, H., Nakamura, K.C., Furuta, T., Li, J.-L., and Kaneko, T. (2011). Expression of gap junction protein connexin36 in multiple subtypes of GABAergic neurons in adult rat somatosensory cortex. *Cereb. Cortex New York N 1991* 21, 2639–2649.
- Machens, C.K., Stemmler, M.B., Prinz, P., Krahe, R., Ronacher, B., and Herz, A.V. (2001). Representation of acoustic communication signals by insect auditory receptor neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 3215–3227.
- Machens, C.K., Wehr, M.S., and Zador, A.M. (2004). Linearity of cortical receptive fields measured with natural sounds. *J. Neurosci.* 24, 1089–1100.
- MacLeod, K., Bäcker, A., and Laurent, G. (1998). Who reads temporal information contained across synchronized and oscillatory spike trains? *Nature* 395, 693–698.
- Maimon, G., and Assad, J.A. (2009). Beyond Poisson: increased spike-time regularity across primate parietal cortex. *Neuron* 62, 426–440.
- Malmierca, M., and Ryugo, D.K. (2011). 9. The Auditory Corticofugal System. In *The Auditory Cortex*, (Springer), pp. 189–208.
- Mancilla, J.G., Lewis, T.J., Pinto, D.J., Rinzel, J., and Connors, B.W. (2007). Synchronization of electrically coupled pairs of inhibitory interneurons in neocortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 27, 2058–2073.
- Manunta, Y., and Edeline, J.M. (1997). Effects of noradrenaline on frequency tuning of rat auditory cortex neurons. *Eur. J. Neurosci.* 9, 833–847.
- Manunta, Y., and Edeline, J.M. (1998). Effects of noradrenaline on rate-level function of auditory cortex neurons: is there a “gating” effect of noradrenaline? *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 118, 361–372.
- Manunta, Y., and Edeline, J.M. (1999). Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons during wakefulness and slow-wave sleep. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2134–2150.
- Manunta, Y., and Edeline, J.-M. (2004). Noradrenergic induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex neurons. *J. Neurophysiol.* 92, 1445–1463.
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., and Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 793–807.
- Martin, C., Gervais, R., Hugues, E., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2004). Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 389–397.
- Martin, C., Gervais, R., Messaoudi, B., and Ravel, N. (2006). Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition: a network activity. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1801–1810.
- McCormick, D.A., Connors, B.W., Lighthall, J.W., and Prince, D.A. (1985). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J. Neurophysiol.* 54, 782–806.
- McKenna, T.M., Ashe, J.H., and Weinberger, N.M. (1989). Cholinergic modulation of frequency receptive fields in auditory cortex: I. Frequency-specific effects of muscarinic agonists. *Synap. New York N* 4, 30–43.
- McLean, J., and Waterhouse, B.D. (1994). Noradrenergic modulation of cat area 17 neuronal responses to moving visual stimuli. *Brain Res.* 667, 83–97.
- Merzenich, M.M., Knight, P.L., and Roth, G.L. (1975). Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J. Neurophysiol.* 38, 231–249.
- Mesulam, M.-M., and Geula, C. (1988). Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: Observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J. Comp. Neurol.* 275, 216–240.
- Mesulam, M.M., and Mufson, E.J. (1984). Neural inputs into the nucleus basalis of the substantia innominata (Ch4) in the rhesus monkey. *Brain J. Neurol.* 107 ( Pt 1), 253–274.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., Wainer, B.H., and Levey, A.I. (1983a). Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 10, 1185–1201.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., Levey, A.I., and Wainer, B.H. (1984). Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* 12, 669–686.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J., and Wainer, B.H. (1986). Three-dimensional representation and cortical projection topography of the nucleus basalis (Ch4) in the macaque: concurrent demonstration of choline acetyltransferase and retrograde transport with a stabilized tetramethylbenzidine method for horseradish peroxidase. *Brain Res.* 367, 301–308.
- Mesulam, M.-M., Mufson, E.J., Levey, A.I., and Wainer, B.H. (1983b). Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei,

- nucleus basalis (Substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* *214*, 170–197.
- Metherate, R. (2004). Nicotinic acetylcholine receptors in sensory cortex. *Learn. Mem.* Cold Spring Harb. N *11*, 50–59.
- Metherate, R. (2011). Functional connectivity and cholinergic modulation in auditory cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *35*, 2058–2063.
- Metherate, R., and Ashe, J.H. (1991). Basal forebrain stimulation modifies auditory cortex responsiveness by an action at muscarinic receptors. *Brain Res.* *559*, 163–167.
- Metherate, R., and Ashe, J.H. (1994). Facilitation of an NMDA receptor-mediated EPSP by paired-pulse stimulation in rat neocortex via depression of GABAergic IPSPs. *J. Physiol.* *481 ( Pt 2)*, 331–348.
- Metherate, R., and Ashe, J.H. (1995). GABAergic suppression prevents the appearance and subsequent fatigue of an NMDA receptor-mediated potential in neocortex. *Brain Res.* *699*, 221–230.
- Metherate, R., and Weinberger, N.M. (1989). Acetylcholine produces stimulus-specific receptive field alterations in cat auditory cortex. *Brain Res.* *480*, 372–377.
- Metherate, R., Tremblay, N., and Dykes, R.W. (1988). The effects of acetylcholine on response properties of cat somatosensory cortical neurons. *J. Neurophysiol.* *59*, 1231–1252.
- Metherate, R., Ashe, J.H., and Weinberger, N.M. (1990). Acetylcholine modifies neuronal acoustic rate-level functions in guinea pig auditory cortex by an action at muscarinic receptors. *Synap. New York N* *6*, 364–368.
- Metherate, R., Cox, C.L., and Ashe, J.H. (1992). Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *12*, 4701–4711.
- Metherate, R., Intskirveli, I., and Kawai, H.D. (2012). Nicotinic filtering of sensory processing in auditory cortex. *Front. Behav. Neurosci.* *6*, 44.
- Miller, L.M., Escabi, M.A., Read, H.L., and Schreiner, C.E. (2001). Functional convergence of response properties in the auditory thalamocortical system. *Neuron* *32*, 151–160.
- Minneman, K.P. (1988). Alpha 1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca<sup>2+</sup>. *Pharmacol. Rev.* *40*, 87–119.
- Minneman, K.P., Pittman, R.N., and Molinoff, P.B. (1981). Beta-adrenergic receptor subtypes: properties, distribution, and regulation. *Annu. Rev. Neurosci.* *4*, 419–461.
- Mitchison, G. (1991). Neuronal Branching Patterns and the Economy of Cortical Wiring. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* *245*, 151–158.
- Mitchison, G. (1992). Axonal trees and cortical architecture. *Trends Neurosci.* *15*, 122–126.
- Moeller, C.K., Kurt, S., Happel, M.F.K., and Schulze, H. (2010). Long-range effects of GABAergic inhibition in gerbil primary auditory cortex. *Eur. J. Neurosci.* *31*, 49–59.
- Möhler, H. (2006). GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res.* *326*, 505–516.
- Moore, A.K., and Wehr, M. (2013). Parvalbumin-expressing inhibitory interneurons in auditory cortex are well-tuned for frequency. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 13713–13723.
- Murphy, P.C., and Sillito, A.M. (1991). Cholinergic enhancement of direction selectivity in the visual cortex of the cat. *Neuroscience* *40*, 13–20.
- Naas, E., Zilles, K., Gnahn, H., Betz, H., Becker, C.M., and Schröder, H. (1991). Glycine receptor immunoreactivity in rat and human cerebral cortex. *Brain Res.* *561*, 139–146.
- Nagai, T., Satoh, K., Imamoto, K., and Maeda, T. (1981). Divergent projections of catecholamine neurons of the locus coeruleus as revealed by fluorescent retrograde double labeling technique. *Neurosci. Lett.* *23*, 117–123.
- Nagel, K.I., and Doupe, A.J. (2008). Organizing principles of spectro-temporal encoding in the avian primary auditory area field L. *Neuron* *58*, 938–955.
- Nagel, G., Ollig, D., Fuhrmann, M., Kateriya, S., Musti, A.M., Bamberg, E., and Hegemann, P. (2002). Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science* *296*, 2395–2398.
- Nakamoto, K.T., Jones, S.J., and Palmer, A.R. (2008). Descending projections from auditory cortex modulate sensitivity in the midbrain to cues for spatial position. *J. Neurophysiol.* *99*, 2347–2356.
- Narayan, R., Best, V., Ozmeral, E., McClaine, E., Dent, M., Shinn-Cunningham, B., and Sen, K. (2007). Cortical interference effects in the cocktail party problem. *Nat. Neurosci.* *10*, 1601–1607.
- Narayanan, N.S., Kimchi, E.Y., and Laubach, M. (2005). Redundancy and synergy of neuronal ensembles in motor cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *25*, 4207–4216.
- Nawrot, M.P., Boucsein, C., Rodriguez Molina, V., Riehle, A., Aertsen, A., and Rotter, S. (2008). Measurement of variability dynamics in cortical spike trains. *J. Neurosci. Methods* *169*, 374–390.

- Nelken, I. (2004). Processing of complex stimuli and natural scenes in the auditory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* *14*, 474–480.
- Nelken, I., and Chechik, G. (2007). Information theory in auditory research. *Hear. Res.* *229*, 94–105.
- Nelken, I., Bizley, J.K., Nodal, F.R., Ahmed, B., Schnupp, J.W.H., and King, A.J. (2004). Large-scale organization of ferret auditory cortex revealed using continuous acquisition of intrinsic optical signals. *J. Neurophysiol.* *92*, 2574–2588.
- Nelken, I., Chechik, G., Mscic-Flogel, T.D., King, A.J., and Schnupp, J.W.H. (2005). Encoding stimulus information by spike numbers and mean response time in primary auditory cortex. *J. Comput. Neurosci.* *19*, 199–221.
- Nelken, I., Bizley, J.K., Nodal, F.R., Ahmed, B., King, A.J., and Schnupp, J.W. (2008). Responses of auditory cortex to complex stimuli: functional organization revealed using intrinsic optical signals. *J. Neurophysiol.* *99*, 1928–1941.
- Nelson, A., Schneider, D.M., Takatoh, J., Sakurai, K., Wang, F., and Mooney, R. (2013). A circuit for motor cortical modulation of auditory cortical activity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 14342–14353.
- Newman, J.D., and Wollberg, Z. (1973a). Multiple coding of species-specific vocalizations in the auditory cortex of squirrel monkeys. *Brain Res.* *54*, 287–304.
- Newman, J.D., and Wollberg, Z. (1973b). Responses of single neurons in the auditory cortex of squirrel monkeys to variants of a single call type. *Exp. Neurol.* *40*, 821–824.
- Ng, C.K.L., Kim, H., Gavande, N., Yamamoto, I., Kumar, R.J., Mewett, K.N., Johnston, G.A.R., Hanrahan, J.R., and Chebib, M. (2011). Medicinal chemistry of p GABAC receptors. *Future Med. Chem.* *3*, 197–209.
- Nimmervoll, B., Denter, D.G., Sava, I., Kilb, W., and Luhmann, H.J. (2011). Glycine receptors influence radial migration in the embryonic mouse neocortex. *Neuroreport* *22*, 509–513.
- Nishimura, M., Shirasawa, H., Kaizo, H., and Song, W.-J. (2007). New field with tonotopic organization in guinea pig auditory cortex. *J. Neurophysiol.* *97*, 927–932.
- Nobili, R., Mammano, F., and Ashmore, J. (1998). How well do we understand the cochlea? *Trends Neurosci.* *21*, 159–167.
- Noreña, A.J., Gourévitch, B., Pienkowski, M., Shaw, G., and Eggermont, J.J. (2008). Increasing spectrotemporal sound density reveals an octave-based organization in cat primary auditory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 8885–8896.
- Nuñez, A., and Malmierca, E. (2007). Corticofugal modulation of sensory information. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* *187*, 1 p following table of contents, 1–74.
- Ohl, F.W., Wetzell, W., Wagner, T., Rech, A., and Scheich, H. (1999). Bilateral Ablation of Auditory Cortex in Mongolian Gerbil Affects Discrimination of Frequency Modulated Tones but not of Pure Tones. *Learn. Mem.* *6*, 347–362.
- Ojima, H. (2011). Interplay of excitation and inhibition elicited by tonal stimulation in pyramidal neurons of primary auditory cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *35*, 2084–2093.
- Ojima, H., Honda, C.N., and Jones, E.G. (1991). Patterns of axon collateralization of identified supragranular pyramidal neurons in the cat auditory cortex. *Cereb. Cortex New York N* *1991* *1*, 80–94.
- Ojima, H., Honda, C.N., and Jones, E.G. (1992). Characteristics of intracellularly injected infragranular pyramidal neurons in cat primary auditory cortex. *Cereb. Cortex New York N* *1991* *2*, 197–216.
- Okun, M., and Lampl, I. (2008). Instantaneous correlation of excitation and inhibition during ongoing and sensory-evoked activities. *Nat. Neurosci.* *11*, 535–537.
- Olpe, H.R., Glatt, A., Laszlo, J., and Schellenberg, A. (1980). Some electrophysiological and pharmacological properties of the cortical, noradrenergic projection of the locus coeruleus in the rat. *Brain Res.* *186*, 9–19.
- Olsen, R.W., Ban, M., and Miller, T. (1976). Studies on the neuropharmacological activity of bicuculline and related compounds. *Brain Res.* *102*, 283–299.
- Oram, M.W., Wiener, M.C., Lestienne, R., and Richmond, B.J. (1999). Stochastic nature of precisely timed spike patterns in visual system neuronal responses. *J. Neurophysiol.* *81*, 3021–3033.
- Oswald, A.-M.M., Schiff, M.L., and Reyes, A.D. (2006). Synaptic mechanisms underlying auditory processing. *Curr. Opin. Neurobiol.* *16*, 371–376.
- Palacios, J.M., and Kuhar, M.J. (1980). Beta-adrenergic-receptor localization by light microscopic autoradiography. *Science* *208*, 1378–1380.
- Papadopoulos, G.C., and Parnavelas, J.G. (1991). Monoamine systems in the cerebral cortex: evidence for anatomical specificity. *Prog. Neurobiol.* *36*, 195–200.
- Parkinson, D., Coscia, E., and Daw, N.W. (1988). Identification and localization of adrenergic receptors in cat visual cortex. *Brain Res.* *457*, 70–78.

- Perkel, D.H., and Bullock, T.H. (1968). Neural Coding: A Report Based on an NRP Work Session (Neurosciences Research Program).
- Peters, A., and Sethares, C. (1991). Organization of pyramidal neurons in area 17 of monkey visual cortex. *J. Comp. Neurol.* *306*, 1–23.
- Pfeffer, C.K., Xue, M., He, M., Huang, Z.J., and Scanziani, M. (2013). Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat. Neurosci.* *16*, 1068–1076.
- Phillips, D.P., and Irvine, D.R. (1981). Responses of single neurons in physiologically defined primary auditory cortex (AI) of the cat: frequency tuning and responses to intensity. *J. Neurophysiol.* *45*, 48–58.
- Pinaud, R., Terleph, T.A., Tremere, L.A., Phan, M.L., Dagostin, A.A., Leão, R.M., Mello, C.V., and Vicario, D.S. (2008). Inhibitory network interactions shape the auditory processing of natural communication signals in the songbird auditory forebrain. *J. Neurophysiol.* *100*, 441–455.
- Polley, D.B., Read, H.L., Storace, D.A., and Merzenich, M.M. (2007). Multiparametric auditory receptive field organization across five cortical fields in the albino rat. *J. Neurophysiol.* *97*, 3621–3638.
- Pralong, E., and Magistretti, P.J. (1994). Noradrenaline reduces synaptic responses in normal and tottering mouse entorhinal cortex via alpha 2 receptors. *Neurosci. Lett.* *179*, 145–148.
- Pralong, E., and Magistretti, P.J. (1995). Noradrenaline increases K-conductance and reduces glutamatergic transmission in the mouse entorhinal cortex by activation of alpha 2-adrenoreceptors. *Eur. J. Neurosci.* *7*, 2370–2378.
- Price, J.L., and Stern, R. (1983). Individual cells in the nucleus basalis–diagonal band complex have restricted axonal projections to the cerebral cortex in the rat. *Brain Res.* *269*, 352–356.
- Prieto, J.J., and Winer, J.A. (1999). Layer VI in cat primary auditory cortex: Golgi study and sublaminar origins of projection neurons. *J. Comp. Neurol.* *404*, 332–358.
- Rasmusson, D.D., and Dykes, R.W. (1988). Long-term enhancement of evoked potentials in cat somatosensory cortex produced by co-activation of the basal forebrain and cutaneous receptors. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Experimentation Cérébrale* *70*, 276–286.
- Razak, K.A., and Fuzessery, Z.M. (2006). Neural mechanisms underlying selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex of the pallid bat. *J. Neurophysiol.* *96*, 1303–1319.
- Razak, K.A., and Fuzessery, Z.M. (2009). GABA shapes selectivity for the rate and direction of frequency-modulated sweeps in the auditory cortex. *J. Neurophysiol.* *102*, 1366–1378.
- Recanzone, G.H. (2008). Representation of con-specific vocalizations in the core and belt areas of the auditory cortex in the alert macaque monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *28*, 13184–13193.
- Redies, H., Brandner, S., and Creutzfeldt, O.D. (1989a). Anatomy of the auditory thalamocortical system of the guinea pig. *J. Comp. Neurol.* *282*, 489–511.
- Redies, H., Sieben, U., and Creutzfeldt, O.D. (1989b). Functional subdivisions in the auditory cortex of the guinea pig. *J. Comp. Neurol.* *282*, 473–488.
- Reinagel, P., and Reid, R.C. (2000). Temporal coding of visual information in the thalamus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *20*, 5392–5400.
- Richmond, B.J., Oram, M.W., and Wiener, M.C. (1999). Response features determining spike times. *Neural Plast.* *6*, 133–145.
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R., and Bialek, W. (1996). *Spikes: Exploring the Neural Code* (The MIT Press).
- Robertson, D., and Irvine, D.R. (1989). Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp. Neurol.* *282*, 456–471.
- Rolls, E.T., and Treves, A. (2011). The neuronal encoding of information in the brain. *Prog. Neurobiol.* *95*, 448–490.
- Rolls, E.T., Treves, A., Robertson, R.G., Georges-François, P., and Panzeri, S. (1998). Information about spatial view in an ensemble of primate hippocampal cells. *J. Neurophysiol.* *79*, 1797–1813.
- Rose, H.J., and Metherate, R. (2005). Auditory thalamocortical transmission is reliable and temporally precise. *J. Neurophysiol.* *94*, 2019–2030.
- Rose, J.E., and Woosley, C.N. (1949). The relations of thalamic connections, cellular structure and evocable electrical activity in the auditory region of the cat. *J. Comp. Neurol.* *91*, 441–466.
- Rosen, M.J., and Mooney, R. (2003). Inhibitory and excitatory mechanisms underlying auditory responses to learned vocalizations in the songbird nucleus HVC. *Neuron* *39*, 177–194.
- Rothschild, G., Cohen, L., Mizrahi, A., and Nelken, I. (2013). Elevated correlations in neuronal ensembles of mouse auditory cortex following parturition. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *33*, 12851–12861.

- Rouiller, E.M., Simm, G.M., Villa, A.E., de Ribaupierre, Y., and de Ribaupierre, F. (1991). Auditory corticocortical interconnections in the cat: evidence for parallel and hierarchical arrangement of the auditory cortical areas. *Exp Brain Res* 86, 483–505.
- Rudy, B., Fishell, G., Lee, S., and Hjerling-Leffler, J. (2011). Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Dev. Neurobiol.* 71, 45–61.
- Rutkowski, R.G., Miasnikov, A.A., and Weinberger, N.M. (2003). Characterisation of multiple physiological fields within the anatomical core of rat auditory cortex. *Hear. Res.* 181, 116–130.
- De Ruyter van Steveninck, R.R., Lewen, G.D., Strong, S.P., Koberle, R., and Bialek, W. (1997). Reproducibility and variability in neural spike trains. *Science* 275, 1805–1808.
- Saal, H.P., Vijayakumar, S., and Johansson, R.S. (2009). Information about complex fingertip parameters in individual human tactile afferent neurons. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 8022–8031.
- Sacco, C.B., Tardif, E., Genoud, C., Probst, A., Tolnay, M., Janzer, R.-C., Verney, C., Kraftsik, R., and Clarke, S. (2009). GABA receptor subunits in human auditory cortex in normal and stroke cases. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)* 69, 469–493.
- Salgado, H., Bellay, T., Nichols, J.A., Bose, M., Martinolich, L., Perrotti, L., and Atzori, M. (2007). Muscarinic M2 and M1 receptors reduce GABA release by Ca<sup>2+</sup> channel modulation through activation of PI3K/Ca<sup>2+</sup> - independent and PLC/Ca<sup>2+</sup> -dependent PKC. *J. Neurophysiol.* 98, 952–965.
- Salgado, H., Garcia-Oscos, F., Dinh, L., and Atzori, M. (2011a). Dynamic modulation of short-term synaptic plasticity in the auditory cortex: the role of norepinephrine. *Hear. Res.* 271, 26–36.
- Salgado, H., Garcia-Oscos, F., Patel, A., Martinolich, L., Nichols, J.A., Dinh, L., Roychowdhury, S., Tseng, K.-Y., and Atzori, M. (2011b). Layer-specific noradrenergic modulation of inhibition in cortical layer II/III. *Cereb. Cortex New York N* 1991 21, 212–221.
- Salgado, H., Garcia-Oscos, F., Martinolich, L., Hall, S., Restom, R., Tseng, K.Y., and Atzori, M. (2012). Pre- and postsynaptic effects of norepinephrine on  $\gamma$ -aminobutyric acid-mediated synaptic transmission in layer 2/3 of the rat auditory cortex. *Synap. New York N* 66, 20–28.
- Sara, S.J., and Devauges, V. (1989). Idazoxan, an alpha-2 antagonist, facilitates memory retrieval in the rat. *Behav. Neural Biol.* 51, 401–411.
- Sara, S.J., and Segal, M. (1991). Plasticity of sensory responses of locus coeruleus neurons in the behaving rat: implications for cognition. *Prog. Brain Res.* 88, 571–585.
- Sarter, M., Parikh, V., and Howe, W.M. (2009). Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 383–390.
- Sato, H., Hata, Y., Masui, H., and Tsumoto, T. (1987). A functional role of cholinergic innervation to neurons in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.* 58, 765–780.
- Sato, H., Fox, K., and Daw, N.W. (1989). Effect of electrical stimulation of locus coeruleus on the activity of neurons in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.* 62, 946–958.
- Schnupp, J.W.H., Hall, T.M., Kokelaar, R.F., and Ahmed, B. (2006). Plasticity of temporal pattern codes for vocalization stimuli in primary auditory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4785–4795.
- Schofield, B.R., Motts, S.D., and Mellott, J.G. (2011). Cholinergic cells of the pontomesencephalic tegmentum: connections with auditory structures from cochlear nucleus to cortex. *Hear. Res.* 279, 85–95.
- Sen, K., Theunissen, F.E., and Doupe, A.J. (2001). Feature analysis of natural sounds in the songbird auditory forebrain. *J. Neurophysiol.* 86, 1445–1458.
- Sessler, F.M., Liu, W., Kirifides, M.L., Mouradian, R.D., Lin, R.C., and Waterhouse, B.D. (1995). Noradrenergic enhancement of GABA-induced input resistance changes in layer V regular spiking pyramidal neurons of rat somatosensory cortex. *Brain Res.* 675, 171–182.
- Shannon, C.E. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *Bell Syst. Tech. J.* 27, 379–423.
- Sherman, S.M., and Guillery, R.W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *J. Neurophysiol.* 76, 1367–1395.
- Sherman, S.M., and Guillery, R.W. (2002). The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 357, 1695–1708.
- Shetake, J.A., Wolf, J.T., Cheung, R.J., Engineer, C.T., Ram, S.K., and Kilgard, M.P. (2011). Cortical activity patterns predict robust speech discrimination ability in noise. *Eur. J. Neurosci.* 34, 1823–1838.
- Shi, C.J., and Cassell, M.D. (1997). Cortical, thalamic, and amygdaloid projections of rat temporal cortex. *J. Comp. Neurol.* 382, 153–175.
- Shimano, T., Fyk-Kolodziej, B., Mirza, N., Asako, M., Tomoda, K., Bledsoe, S., Pan, Z.H., Molitor, S., and Holt, A.G. (2013). Assessment of the AAV-mediated expression of channelrhodopsin-2 and halorhodopsin in brainstem neurons mediating auditory signaling. *Brain Res.* 1511, 138–152.

- Shirokawa, T., and Ogawa, T. (1994). Regulation of basal release of GABA by noradrenaline in the kitten visual cortex. *Neuroreport* 5, 2037–2040.
- Shulz, D.E., Cohen, S., Haidarliu, S., and Ahissar, E. (1997). Differential effects of acetylcholine on neuronal activity and interactions in the auditory cortex of the guinea-pig. *Eur. J. Neurosci.* 9, 396–409.
- Sillito, A.M., and Kemp, J.A. (1983). Cholinergic modulation of the functional organization of the cat visual cortex. *Brain Res.* 289, 143–155.
- Simpson, K.L., Altman, D.W., Wang, L., Kirifides, M.L., Lin, R.C., and Waterhouse, B.D. (1997). Lateralization and functional organization of the locus coeruleus projection to the trigeminal somatosensory pathway in rat. *J. Comp. Neurol.* 385, 135–147.
- Sloper, J.J., and Powell, T.P. (1978). Gap junctions between dendrites and somata of neurons in the primate sensori-motor cortex. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Contain. Pap. Biol. Character R. Soc. Gt. Br.* 203, 39–47.
- Smedemark-Margulies, N., and Trapani, J.G. (2013). Tools, methods, and applications for optophysiology in neuroscience. *Front. Mol. Neurosci.* 6, 18.
- Smith, P.H., and Populin, L.C. (2001). Fundamental differences between the thalamocortical recipient layers of the cat auditory and visual cortices. *J. Comp. Neurol.* 436, 508–519.
- Snow, P.J., Andre, P., and Pompeiano, O. (1999). Effects of locus coeruleus stimulation on the responses of SI neurons of the rat to controlled natural and electrical stimulation of the skin. *Arch. Ital. Biol.* 137, 1–28.
- So, K., Ganguly, K., Jimenez, J., Gastpar, M.C., and Carmena, J.M. (2012). Redundant information encoding in primary motor cortex during natural and prosthetic motor control. *J. Comput. Neurosci.* 32, 555–561.
- Soma, S., Shimegi, S., Osaki, H., and Sato, H. (2012). Cholinergic modulation of response gain in the primary visual cortex of the macaque. *J. Neurophysiol.* 107, 283–291.
- Starke, K., Göthert, M., and Kilbinger, H. (1989). Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol. Rev.* 69, 864–989.
- Steriade, M., Timofeev, I., Dürmüller, N., and Grenier, F. (1998). Dynamic properties of corticothalamic neurons and local cortical interneurons generating fast rhythmic (30–40 Hz) spike bursts. *J. Neurophysiol.* 79, 483–490.
- Steriade, M., Timofeev, I., and Grenier, F. (2001). Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J. Neurophysiol.* 85, 1969–1985.
- Stopfer, M., Bhagavan, S., Smith, B.H., and Laurent, G. (1997). Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature* 390, 70–74.
- Sutter, M.L., and Loftus, W.C. (2003). Excitatory and inhibitory intensity tuning in auditory cortex: evidence for multiple inhibitory mechanisms. *J. Neurophysiol.* 90, 2629–2647.
- Swanson, L.W. (1976). The locus coeruleus: a cytoarchitectonic, Golgi and immunohistochemical study in the albino rat. *Brain Res.* 110, 39–56.
- Swanson, L.W., and Hartman, B.K. (1975). The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-beta-hydroxylase as a marker. *J. Comp. Neurol.* 163, 467–505.
- Swick, D., Pineda, J.A., Schacher, S., and Foote, S.L. (1994). Locus coeruleus neuronal activity in awake monkeys: relationship to auditory P300-like potentials and spontaneous EEG. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 101, 86–92.
- Tan, A.Y.Y., Zhang, L.I., Merzenich, M.M., and Schreiner, C.E. (2004). Tone-evoked excitatory and inhibitory synaptic conductances of primary auditory cortex neurons. *J. Neurophysiol.* 92, 630–643.
- Tang, J., and Suga, N. (2008). Modulation of auditory processing by cortico-cortical feed-forward and feedback projections. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 7600–7605.
- Theunissen, F., and Miller, J.P. (1995). Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *J. Comput. Neurosci.* 2, 149–162.
- Theunissen, F.E., and Miller, J.P. (1991). Representation of sensory information in the cricket cercal sensory system. II. Information theoretic calculation of system accuracy and optimal tuning-curve widths of four primary interneurons. *J. Neurophysiol.* 66, 1690–1703.
- Theunissen, F.E., Sen, K., and Doupe, A.J. (2000). Spectral-temporal receptive fields of nonlinear auditory neurons obtained using natural sounds. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 20, 2315–2331.
- Law-Tho, D., Crepel, F., and Hirsch, J.C. (1993). Noradrenaline decreases transmission of NMDA- and non-NMDA-receptor mediated monosynaptic EPSPs in rat prefrontal neurons in vitro. *Eur. J. Neurosci.* 5, 1494–1500.
- Thomas, H., and López, V. (2003). Comparative study of inter- and intrahemispheric cortico-cortical connections in gerbil auditory cortex. *Biol. Res.* 36, 155–169.

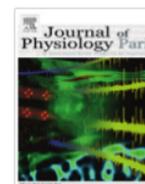
- Thomson, A.M., West, D.C., Wang, Y., and Bannister, A.P. (2002). Synaptic connections and small circuits involving excitatory and inhibitory neurons in layers 2-5 of adult rat and cat neocortex: triple intracellular recordings and biocytin labelling in vitro. *Cereb. Cortex New York N* 1991 *12*, 936–953.
- Tomioka, R., and Rockland, K.S. (2007). Long-distance corticocortical GABAergic neurons in the adult monkey white and gray matter. *J. Comp. Neurol.* *505*, 526–538.
- Tremblay, N., Warren, R.A., and Dykes, R.W. (1990). Electrophysiological studies of acetylcholine and the role of the basal forebrain in the somatosensory cortex of the cat. II. Cortical neurons excited by somatic stimuli. *J. Neurophysiol.* *64*, 1212–1222.
- Tremere, L.A., and Pinaud, R. (2011). Brain-generated estradiol drives long-term optimization of auditory coding to enhance the discrimination of communication signals. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *31*, 3271–3289.
- Tremere, L.A., Jeong, J.K., and Pinaud, R. (2009). Estradiol shapes auditory processing in the adult brain by regulating inhibitory transmission and plasticity-associated gene expression. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *29*, 5949–5963.
- Valentine, P.A., and Eggermont, J.J. (2004). Stimulus dependence of spectro-temporal receptive fields in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* *196*, 119–133.
- Victor, J.D., and Purpura, K.P. (1996). Nature and precision of temporal coding in visual cortex: a metric-space analysis. *J. Neurophysiol.* *76*, 1310–1326.
- Videen, T.O., Daw, N.W., and Rader, R.K. (1984). The effect of norepinephrine on visual cortical neurons in kittens and adult cats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *4*, 1607–1617.
- Villégier, A.-S., Drouin, C., Bizot, J.-C., Marien, M., Glowinski, J., Colpaert, F., and Tassin, J.-P. (2003). Stimulation of postsynaptic alpha1b- and alpha2-adrenergic receptors amplifies dopamine-mediated locomotor activity in both rats and mice. *Synap. New York N* 50, 277–284.
- Vinje, W.E., and Gallant, J.L. (2002). Natural stimulation of the nonclassical receptive field increases information transmission efficiency in V1. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *22*, 2904–2915.
- Volgushev, M., Vidyasagar, T.R., Chistiakova, M., and Eysel, U.T. (2000). Synaptic transmission in the neocortex during reversible cooling. *Neuroscience* *98*, 9–22.
- Walker, K.M., Ahmed, B., and Schnupp, J.W. (2008). Linking cortical spike pattern codes to auditory perception. *J Cogn Neurosci* *20*, 135–152.
- Walker, L.C., Kitt, C.A., DeLong, M.R., and Price, D.L. (1985). Noncollateral projections of basal forebrain neurons to frontal and parietal neocortex in primates. *Brain Res. Bull.* *15*, 307–314.
- Wallace, M.N., and He, J. (2011). 6. Intrinsic Connections of the Auditory Cortex. In *The Auditory Cortex*, J.A. Winer, and C.E. Schreiner, eds. (Springer), pp. 133–145.
- Wallace, M.N., and Palmer, A.R. (2008). Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Exp. Brain Res.* *184*, 179–191.
- Wallace, M.N., Rutkowski, R.G., and Palmer, A.R. (2000). Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *132*, 445–456.
- Wallace, M.N., Rutkowski, R.G., and Palmer, A.R. (2002). Interconnections of auditory areas in the guinea pig neocortex. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *143*, 106–119.
- Wang, X. (2000). On cortical coding of vocal communication sounds in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* *97*, 11843–11849.
- Wang, X. (2007). Neural coding strategies in auditory cortex. *Hear. Res.* *229*, 81–93.
- Wang, X., and Kadia, S.C. (2001). Differential representation of species-specific primate vocalizations in the auditory cortices of marmoset and cat. *J Neurophysiol* *86*, 2616–2620.
- Wang, J., Caspary, D., and Salvi, R.J. (2000). GABA-A antagonist causes dramatic expansion of tuning in primary auditory cortex. *Neuroreport* *11*, 1137–1140.
- Wang, J., McFadden, S.L., Caspary, D., and Salvi, R. (2002a). Gamma-aminobutyric acid circuits shape response properties of auditory cortex neurons. *Brain Res.* *944*, 219–231.
- Wang, L., Narayan, R., Graña, G., Shamir, M., and Sen, K. (2007). Cortical discrimination of complex natural stimuli: can single neurons match behavior? *J. Neurosci.* *27*, 582–589.
- Wang, S.-J., Coutinho, V., and Sihra, T.S. (2002b). Presynaptic cross-talk of beta-adrenoreceptor and 5-hydroxytryptamine receptor signalling in the modulation of glutamate release from cerebrocortical nerve terminals. *Br. J. Pharmacol.* *137*, 1371–1379.
- Wang, X., Merzenich, M.M., Beitel, R., and Schreiner, C.E. (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.

- Watanabe, A. (1958). The interaction of electrical activity among neurons of lobster cardiac ganglion. *Jpn. J. Physiol.* 8, 305–318.
- Waterhouse, B.D., Moises, H.C., and Woodward, D.J. (1998). Phasic activation of the locus coeruleus enhances responses of primary sensory cortical neurons to peripheral receptive field stimulation. *Brain Res.* 790, 33–44.
- Watts, J., and Thomson, A.M. (2005). Excitatory and inhibitory connections show selectivity in the neocortex. *J. Physiol.* 562, 89–97.
- Webster, H.H., Rasmusson, D.D., Dykes, R.W., Schliebs, R., Schober, W., Brückner, G., and Biesold, D. (1991). Long-term enhancement of evoked potentials in raccoon somatosensory cortex following co-activation of the nucleus basalis of Meynert complex and cutaneous receptors. *Brain Res.* 545, 292–296.
- Wehr, M., and Zador, A.M. (2003). Balanced inhibition underlies tuning and sharpens spike timing in auditory cortex. *Nature* 426, 442–446.
- Wehr, M., and Zador, A.M. (2005). Synaptic mechanisms of forward suppression in rat auditory cortex. *Neuron* 47, 437–445.
- Wenk, G.L. (1997). The nucleus basalis magnocellularis cholinergic system: one hundred years of progress. *Neurobiol. Learn. Mem.* 67, 85–95.
- Werner, G., and Mountcastle, V.B. (1965). Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents: stimulus-response relations, Weber functions, and information transmission. *J. Neurophysiol.* 28, 359–397.
- Wilent, W.B., and Contreras, D. (2005). Dynamics of excitation and inhibition underlying stimulus selectivity in rat somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 8, 1364–1370.
- Winer, J. a, and Lee, C.C. (2007). The distributed auditory cortex. *Hear. Res.* 229, 3–13.
- Winer, J.A., and Prieto, J.J. (2001). Layer V in cat primary auditory cortex (AI): cellular architecture and identification of projection neurons. *J. Comp. Neurol.* 434, 379–412.
- Wollberg, Z., and Newman, J.D. (1972). Auditory cortex of squirrel monkey: response patterns of single cells to species-specific vocalizations. *Science* 175, 212–214.
- Woolf, N.J. (1991). Cholinergic systems in mammalian brain and spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 37, 475–524.
- Woolley, S.M.N., Fremouw, T.E., Hsu, A., and Theunissen, F.E. (2005). Tuning for spectro-temporal modulations as a mechanism for auditory discrimination of natural sounds. *Nat. Neurosci.* 8, 1371–1379.
- Woolsey, C., and Walzl, E. (1942). Topical projection of nerve fibers from local regions of the cochlea to the cerebral cortex of the cat. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 71, 315–344.
- Wu, G.K., Li, P., Tao, H.W., and Zhang, L.I. (2006). Nonmonotonic synaptic excitation and imbalanced inhibition underlying cortical intensity tuning. *Neuron* 52, 705–715.
- Wu, G.K., Arbuckle, R., Liu, B.-H., Tao, H.W., and Zhang, L.I. (2008). Lateral sharpening of cortical frequency tuning by approximately balanced inhibition. *Neuron* 58, 132–143.
- Wylie, R.M. (1973). Evidence of electrotonic transmission in the vestibular nuclei of the rat. *Brain Res.* 50, 179–183.
- Yin, T., and Wu, Y.I. (2013). Guiding lights: recent developments in optogenetic control of biochemical signals. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 465, 397–408.
- Yuan, K., Fink, K.L., Winer, J.A., and Schreiner, C.E. (2011). Local connection patterns of parvalbumin-positive inhibitory interneurons in rat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 274, 121–128.
- Zaborszky, L. (2002). The modular organization of brain systems. Basal forebrain: the last frontier. *Prog. Brain Res.* 136, 359–372.
- Zadeh, L. (1965). Fuzzy sets. *Inf. Control* 8, 338–353.
- Zhang, L.I., Tan, A.Y., Schreiner, C.E., and Merzenich, M.M. (2003). Topography and synaptic shaping of direction selectivity in primary auditory cortex. *Nature* 424, 201–205.
- Zhang, Z., Cordeiro Matos, S., Jego, S., Adamantidis, A., and Séguéla, P. (2013). Norepinephrine drives persistent activity in prefrontal cortex via synergistic  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  adrenoceptors. *PloS One* 8, e66122.
- Zinke, W., Roberts, M.J., Guo, K., McDonald, J.S., Robertson, R., and Thiele, A. (2006). Cholinergic modulation of response properties and orientation tuning of neurons in primary visual cortex of anaesthetized Marmoset monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 24, 314–328.
- Znamenskiy, P., and Zador, A.M. (2013). Corticostriatal neurons in auditory cortex drive decisions during auditory discrimination. *Nature* 497, 482–485.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Physiology - Paris

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jphysparis](http://www.elsevier.com/locate/jphysparis)

## How different are the local field potentials and spiking activities? Insights from multi-electrodes arrays

Quentin Gaucher, Jean-Marc Edeline\*, Boris Gourévitch

Centre de Neurosciences Paris-Sud (CNPS), UMR CNRS 8195, 91405 Orsay cedex, France

Centre de Neurosciences Paris-Sud (CNPS), Université Paris-Sud, Bâtiment 446, 91405 Orsay cedex, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Available online 19 September 2011

#### Keywords:

Auditory cortex  
Spectro-temporal receptive field  
Multi-unit activity  
LFP  
Cross-correlation  
Coherence

### ABSTRACT

Simultaneous recording of multiple neurons, or neuron groups, offers new promise for investigating fundamental questions about the neural code. We used arrays of 16 electrodes in the tonotopic, primary, auditory cortex of guinea pigs and we extracted LFP- and spike-based spectro-temporal receptive fields (STRFs). We confirm here that LFP signals provide broadly tuned activity which lacks frequency resolution compared to multiunit signals and, therefore, lead to large redundancy in neural responses even between recording sites far apart. Thanks to the use of multi-electrode arrays which allows simultaneous recordings, we also focused on functional relationships between neuronal discharges (through cross-correlations) and between LFPs (through coherence). Since the LFP is composed of distinct brain rhythms, the LFP results were split into three frequency bands from the slowest to the fastest components of LFPs. For driven as well as spontaneous activity, we show that components >70 Hz in LFPs are much less coherent between recording sites than slower components. In general, coherence between LFPs from two recordings sites is positively correlated with the degree of frequency overlap between the two corresponding STRFs, similar to cross-correlation between multiunit activities. However, coherence is only weakly correlated with cross-correlation in all frequency ranges. Altogether, these results suggest that LFPs reflect global functional connectivity in the thalamocortical auditory system whereas spiking activities reflect more independent local processing.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

The use of multielectrode arrays allows study of the simultaneous activity of several neurons, or of neuronal groups, in a given brain region or across different regions. In the mammalian auditory system, the anatomical connections preserve a tonotopic organization up to the primary auditory cortex (see reviews in Popper and Fay, 1992; Webster et al., 1992; Oertel et al., 2002). At the cortical level, the tonotopy is expressed by a smooth gradient of the neurons' characteristic frequencies (CF, i.e. the frequency evoking discharges at the lowest threshold) among the rostro-caudal axis. When assessing this tonotopic map, the use of multielectrode arrays can be especially relevant for at least two reasons. First, it allows simultaneous sampling of neural responses in different parts of the tonotopic map, thus avoiding the time-consuming procedure of repeating the stimulus presentation with a single electrode. Second, it allows exploration of the neural network connectivity and the neural dynamics emerging at stimulus presentation (see, e.g.

for methods and reviews with emphasis on auditory system Abeles, 1982, 1991; Aertsen et al., 1989; Gerstein and Kirkland, 2001; Gourévitch et al., 2006; Eggermont, 2007; Gourévitch and Eggermont, 2007a).

As with any electrode, the physiological signal collected from each electrode of an array is essentially made of two components. First, the action potentials coming from one (single unit) or a few neurons (multiunit) occur in the high-frequency band (usually 0.3–10 kHz) of the signal. Second, the local field potentials (LFP), a slower activity (usually <300 Hz) reflects both the presynaptic volley and compound postsynaptic potentials from thalamic and cortical inputs (Mitzdorf, 1985; Kaur et al., 2004). In the auditory modality, LFPs have sometimes been used to study oscillating activities. Mostly gamma oscillations (35–90 Hz) have been detected in human (Bidet-Caulet et al., 2007, 2009), in awake (Vianey-Rodrigues et al., 2011) or anesthetized animals (Sukov and Barth, 1998, 2001; Brosch et al., 2002) and sometimes in *in vitro* conditions (Metherate and Cruikshank, 1999). Many other studies have used LFPs to assess stimulus-specific adaptation (von der Behrens et al., 2009; Szymanski et al., 2009) and the normal or abnormal functioning of the auditory system during development (Kral et al., 2005) or during tinnitus/hearing loss (Kenmochi and Eggermont, 1997; Sun et al., 2008, 2009). Recently, a few studies

\* Corresponding author at: Centre de Neurosciences de Paris-Sud (CNPS), UMR CNRS 8195, Université Paris-Sud, Bâtiment 446, 91405 Orsay cedex, France. Tel.: +33 1 69 15 49 72; fax: +33 1 69 15 77 26.

E-mail address: [jean-marc.edeline@u-psud.fr](mailto:jean-marc.edeline@u-psud.fr) (J.-M. Edeline).

have also used LFPs to help map the functional properties of auditory cortex neurons (Ohl et al., 2000; Wallace et al., 2000; Galvan et al., 2001; Kaur et al., 2004), to study temporal modulation transfer functions (Eggermont and Smith, 1995; Eggermont, 1998; Gourévitch et al., 2008) or to characterize spectro-temporal receptive fields (STRFs) (Norena et al., 2008; Gourévitch et al., 2009b).

While possible using multielectrode arrays, neural responses in the auditory system obtained from single-/multi-unit and LFPs have been rarely compared (e.g. see Norena and Eggermont, 2002; von der Behrens et al., 2009). Yet, the difference between how these two activities are generated may promote distinct functional properties. In this paper, we used arrays of 16 electrodes in the tonotopic primary auditory cortex of guinea pigs and we extracted multiunit as well as LFPs. We first compared LFP- and spike-based STRFs. We then focused on functional relationships between neuronal discharges (through cross-correlations; Perkel et al., 1967) and between LFPs (through coherence; Kay, 1988) which were analyzed in three different frequency bands.

## 2. Material and methods

### 2.1. Subjects

Recordings were obtained in the primary auditory cortex of adult pigmented guinea pigs. Animals, weighting from 450 g to 950 g (3–7 months old), came from our own colony housed in a humidity (50–55%) and temperature (22–24° C)-controlled facility on a 12 h/12 h light/dark cycle (light on at 7:30 A.M.) with free access to food and water. All surgical procedures were performed in compliance with the guidelines determined by the national (JO 887–848) and European (86/609/EEC) legislations on animal experimentation, which are similar to those described in the Guidelines for the Use of Animals in Neuroscience Research of the Society of Neuroscience.

Audiograms were obtained from auditory brainstem responses (ABR) two to three days before each experiment as described in Gourévitch et al. (2009a). All the animals used in the present study showed audiograms in the range previously reported for healthy guinea pigs (Robertson and Irvine, 1989; Gourévitch et al., 2009a).

### 2.2. Surgical procedures

The animal was anesthetized by an initial injection of urethane (1.5 g/kg, i.p.) supplemented by additional doses of urethane (0.5 g/kg, i.p.) when reflex movements were observed after pinching the hind paw (usually once or twice during the recording session). After placing the animal in a stereotaxic frame, a craniotomy was performed above the left temporal cortex. A local anesthetic (Xylocain 2%) was liberally injected in the wound. The opening was 8 mm wide starting at the intersection point between parietal and temporal bones and 8–10 mm height. The dura above the auditory cortex was removed under binocular control and the cerebrospinal fluid was drained through the cisterna to prevent the occurrence of oedema. After the surgery, a pedestal in dental acrylic cement was built to allow an atraumatic fixation of the animal's head during the recording session. The stereotaxic frame supporting the animal was placed in a sound-attenuating chamber (IAC, model AC1). At the end of the recording session, a lethal dose of pentobarbital (>200 mg/kg) was administered to the animal.

### 2.3. Recording procedures

Data are from multiunit and LFP recordings collected in the primary auditory cortex (area AI). Extracellular recordings were obtained from arrays of 16 tungsten electrodes ( $\emptyset$ : 33  $\mu$ m,

impedance <1 M $\Omega$ ) composed of two rows of eight electrodes separated by 1000  $\mu$ m (350  $\mu$ m between electrodes of the same row). A silver wire, used as ground, was inserted between the temporal bone and the dura matter on the contralateral side. The location of the primary auditory cortex was estimated based on the pattern of vasculature observed in previous studies (Edeline et al., 1993, 2001; Manunta and Edeline, 1999; Wallace et al., 2000). The raw signal was amplified 10,000 times (TDT Medusa) then was processed by an RX5 multichannel data acquisition system (TDT). The signal collected from each electrode was 610–10,000 Hz band-pass filtered to extract multi-unit activity (MUA) and 5–305 Hz band-pass filtered for local field potential (LFP). For MUA signal, the trigger level was set for each electrode to select the largest action potentials from the signal. Examination of the waveforms as well as use of a spike sorting algorithm (Shoham et al., 2003) suggest that the MUA collected here was made of action potentials generated by 3–8 neurons at the vicinity of the electrode.

### 2.4. Acoustic stimuli

Acoustic stimuli were generated in Matlab, transferred to a RP2.1-based sound delivery system (TDT) and sent to a Fostex speaker (FE87E). The speaker was placed at 2 cm from the guinea pig's right ear, a distance at which the speaker produced a flat spectrum ( $\pm 3$  dB) between 140 Hz and 36 kHz. Calibration of the speaker was made using noise and pure tones recorded by a Bruel & Kjaer microphone 4133 coupled to a preamplifier B&K 2169 and a digital recorder Marantz PMD671. The spectro-temporal receptive fields (STRFs) were determined using 97 or 129 tone frequencies shaped with a gamma envelope, covering six (0.14–9 kHz or 0.28–18 kHz or 0.56–36 kHz) or eight (0.14–36 kHz) octaves respectively, and presented at 75 dB SPL peak. Each frequency was repeated eight times at a rate of 2.35 Hz in pseudorandom order. The duration of these tones over half-peak amplitude was 15 ms and the total duration of the tone was 50 ms.

### 2.5. Experimental protocol

Inserting an array of 16 electrodes in the cortical tissue almost systematically induces a deformation of the cortex. At least a 30-min recovering time was allowed for the cortex to return to its initial shape, then the array was slowly lowered. Pure tones were presented and on-line visualization of STRFs was used to adjust the electrodes depth. The recording depth was 500–1000  $\mu$ m, which corresponds to layer III/IV according to Wallace and Palmer (2008). However, as a result of the convex shape of the guinea-pig auditory cortex, it is likely that all the electrodes were not exactly at the same depth.

When a clear tuning was obtained for at least 8 of 16 electrodes, the stability of the tuning was assessed: we required that the recordings displayed at least three successive similar STRFs (each lasting 6 min) before starting the recordings.

### 2.6. Data analysis

The STRFs derived from MUA were obtained by constructing post-stimulus time histograms (PSTHs) for each frequency with 1 ms time bins. All spikes falling in the averaging time window (starting at the stimulus onset and lasting 100 ms) were counted. Thus, STRFs are matrices of 100 bins in abscissa (time) multiplied by 97 or 129 bins in ordinate (frequency). STRFs derived from LFPs were computed by a similar procedure, except that the LFP waveforms (0–100 ms after stimulus onset) were averaged for each appropriate tone frequency. All STRFs were smoothed with a uniform  $5 \times 5$  bin window.

For MUA- and LFP-based STRFs, peaks of significant response were automatically identified using the following procedure: A positive peak in the MUA-based STRF was defined as a contour of firing rate above the average level of the baseline activity (estimated from the ten first milliseconds of STRFs at all intensity levels) plus six times the standard deviation of the baseline activity. For LFP-based STRFs, the threshold was set to the averaged baseline plus three times the standard deviation of baseline activity. These thresholds were determined according to visual inspection of STRFs and distribution of firing rate (MUA)/amplitude (LFP) values.

For both MUA- or LFP-based STRFs, the width of a significant peak was the distance (in octaves) between the lower and upper frequencies reached by the peak and the bandwidth (BW) of the STRF was defined as the sum of all peaks width in octaves. The frequency overlap between a pair of STRFs (from the same recording session) was measured by taking the overlap between the significant peaks of the two STRFs and by computing the bandwidth of this overlap. The STRF frequency overlap was then normalized by dividing it by  $\sqrt{BW1 * BW2}$  (Tomita and Eggermont, 2005), which ensures that the final coefficient is between 0 (the peaks from the two STRFs are disjoint across the frequency dimension) and 1 (the peaks from the two STRFs extend over the same frequency range).

For a given STRF, the Best Frequency (BF) was defined as the frequency where the highest firing rate (spikes) or largest negative amplitude (LFPs) was recorded. The distance between a pair of BFs was expressed in octaves ( $|\log_2(BF1/BF2)|$ ).

Cross-correlograms between spike trains (Perkel et al., 1967) were calculated using custom-made programs in MATLAB. The bin size was 4 ms. To correct for the overall firing rate, burst firing and common periodicities in the firing of the neurons, the cross-covariance was deconvolved with the square root of the product of the autocovariance functions. This deconvolution was done in the frequency domain, where it becomes a simple division; Fourier transformation back to the time domain resulted in the corrected cross-correlation coefficient function (Eggermont and Smith, 1996; Eggermont, 2006).

Coherence between a pair of LFPs was estimated by the magnitude squared coherence function  $\frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}$  as a function of the power spectral densities ( $P_{xx}(f)$  and  $P_{yy}(f)$ ) and the cross power spectral density  $P_{xy}(f)$  of the two LFPs (Kay, 1988). Using Welch's overlapped averaged periodogram method (Rabiner and Gold, 1975), power spectral densities were computed using a FFT window of 2048 samples applied on 2 s of LFP with 1 s of overlapping between windows. Coherence is a measure for the correlation of two signals in the frequency domain with values between zero and one. A value of zero means that the two signals are not linearly related at the considered frequency, whereas a value of 1 means that the signals are proportional in frequency and have a constant phase relationship.

Significance of a correlation coefficient  $Corr$  between  $n$  paired observations (null hypothesis:  $Corr = 0$ ) was tested using the Fisher's  $z$  transform of  $Corr$  (Dunn and Clark, 1969):  $z = \frac{1}{2} \log_e \left( \frac{1+Corr}{1-Corr} \right) \rightarrow N \left( 0, \frac{1}{\sqrt{n-3}} \right)$ . Unless otherwise stated, all other statistical tests performed were paired or unpaired Student  $t$  test (Kanji, 1999). In those cases, results are presented as (test name,  $mean1 \pm standard\ error1, mean2 \pm standard\ error2, pvalue$ ).

### 3. Results

The results are based on 256 recordings sites obtained from 16 urethane anesthetized guinea pigs. As explained in Section 2, at each recording site, MUA and LFP were derived from the raw signal.

Fig. 1 illustrates a set of typical STRFs simultaneously recorded in primary auditory cortex with our recording conditions. In this example, 16 STRFs computed from the MUA signal (A) and from the LFP signals (B) are presented. The tonotopic organization of primary auditory cortex is clearly visible with both signals: The best frequency (BF) derived from the STRFs regularly increased from the recordings obtained in the most anterior (CH1 and 16) to the most posterior (CH 8 and 9) part of the auditory cortex. On this example, two striking results can be observed. First, a STRF recorded at a cortical site has a frequency overlap with the STRFs of neighboring cortical sites. Second, the frequency overlap between STRFs is larger when considering STRFs computed from LFP signals. In fact, this seems rather intuitive as the bandwidth of the STRF was much broader with the LFP signals than with the MUA signals. This effect is confirmed by group data. As shown on Fig. 2, the STRF bandwidth is significantly higher when STRFs computed from LFP are considered ( $3.81 \pm 0.1$  octaves for LFPs and  $1.79 \pm 0.06$  octaves for MUAs, paired  $t$ -test:  $p < 0.001$ ,  $N = 235$ ). As a consequence, the probability that a frequency induces a response at two recording sites was higher with LFP signals than with MUA signals across the population of recordings.

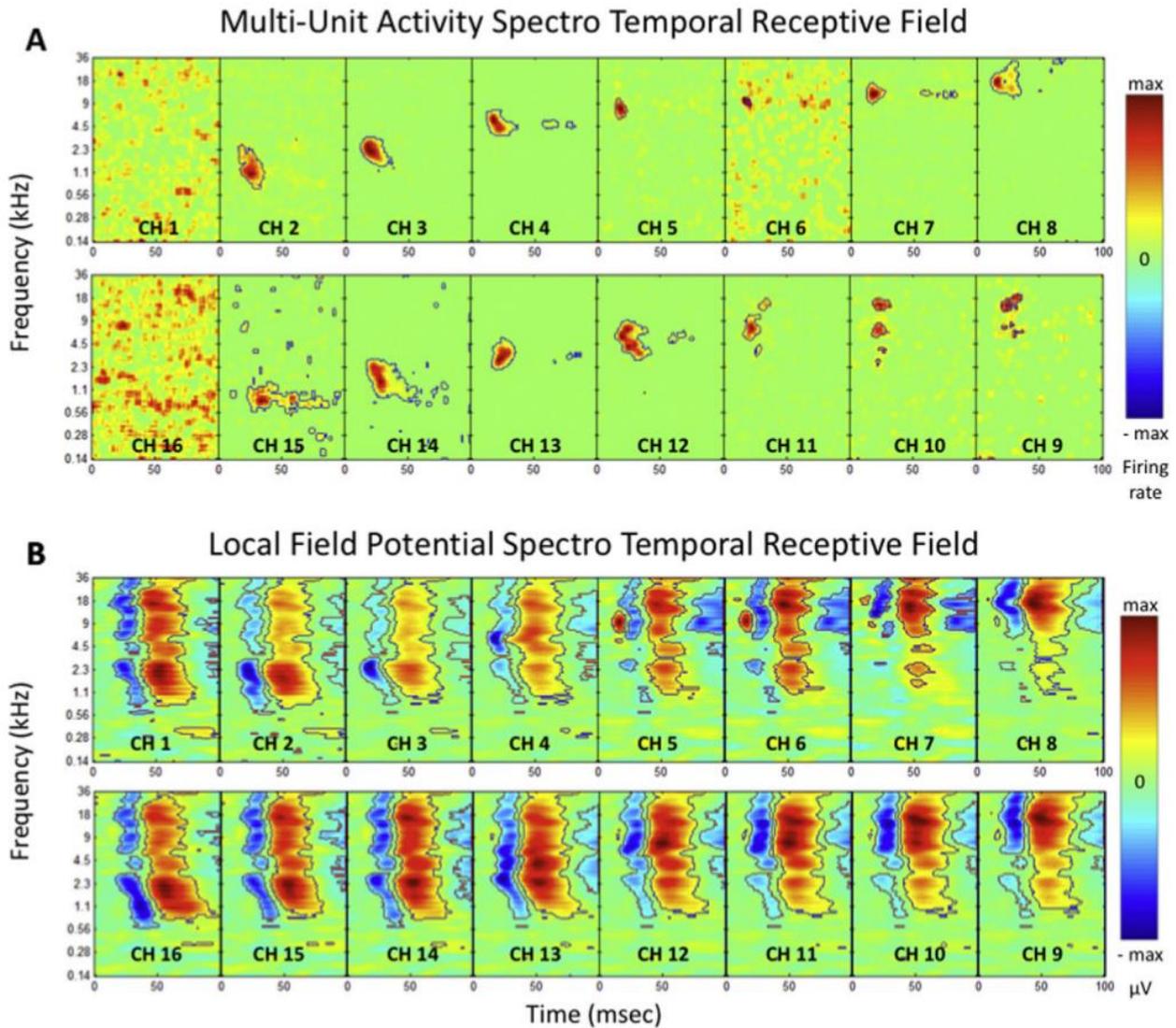
In the following presentation of the results, we will perform systematic quantifications of (i) the overlap as a function of the distance between recording sites; (ii) the synchronization of activities between recording sites as a function of distance and overlap; (iii) the same synchronization of activities compared between MUA and LFP signals.

#### 3.1. Overlap as a function of distance between recording sites

We choose to represent the overlap as a function of the distance (in octaves) between the BFs of the recording sites rather than as a function of the physical distance between them (in mm). Indeed, two distant sites from an array might be localized on the same iso-frequency band in the primary auditory cortex, i.e. they might have the same BFs while being far from each other. Fig. 3A represents the group data for the overlap calculated with MUAs. It clearly shows that there is a significant negative correlation between the inter-BFs distance and the overlap ( $N = 1484$ ,  $Corr = -0.59$ ,  $p < 0.0001$ ). The overlap between STRFs is above 50% on average for distances less than 1 octave and regularly decreases to reach less than 20% on average above 3 octaves.

Fig. 3B represents the group data for LFP signals. As indicated by the sliding average curve, the evolution of overlap with the distance is more complex than the one observed with MUA signals. Initially, a significant negative correlation exists for distances less than 3 octaves then it disappears for larger distances ( $Corr = -0.32$ ,  $p < 0.0001$  then  $Corr = 0.11$ ,  $p = 0.1$ ). This counterintuitive observation can be explained by the fact that STRF computed from LFP are usually very broad with multiple peaks of high activity in the LFP signal. This can bias the BF estimation thus producing an overestimation of the distance between BFs. This is illustrated on Fig. 4 with an individual example of two adjacent recording sites. Despite the clear similarity and obvious overlap between those two STRFs, BF of channel 6 was 1.12 kHz whereas BF of channel 7 was 18 kHz (red stars on Fig. 4). In fact, the BF of channel 7 is puzzling as there were strong activities between 1 and 3 kHz but the tonotopic organization was disrupted by the stronger LFP activity at 18 kHz.

Globally, these analyses show that for the MUA signal, an increase in distance between BFs tends to reduce the overlap between STRFs, whereas such a relationship is weaker for the LFP signal. Even for distances lower than 3 octaves, the overlap decay is slower for LFP-based STRFs than for MUA-based STRFs. Hence, the information carried by the STRF computed from one electrode is partially redundant with its neighbors, and may influence the



**Fig. 1.** Individual examples of MUA-based and LFP-based STRFs simultaneously recorded in the primary auditory cortex. The recording procedure used here allows sampling of neurons through the entire primary auditory cortex across the entire tonotopic field. We used arrays of 16 electrodes arranged in two arrays of eight. (A) MUA-based STRFs recorded under the 16 electrodes. Blue contour circles firing rates above six times the baseline activity. Note that channels 1 and 16, which are in the most anterior part of the primary auditory cortex, did not exhibit clear evoked activities. (B) LFP-based STRFs recorded under the same electrodes. Red and blue contours circle significant negative and positive activity respectively. The significant threshold was set to three times the baseline activity. Note that channels 1 and 16, showed evoked activities despite the fact the MUA signals did not display evoked activities.

synchronization between the activities recorded at close vicinity either in MUA or LFP.

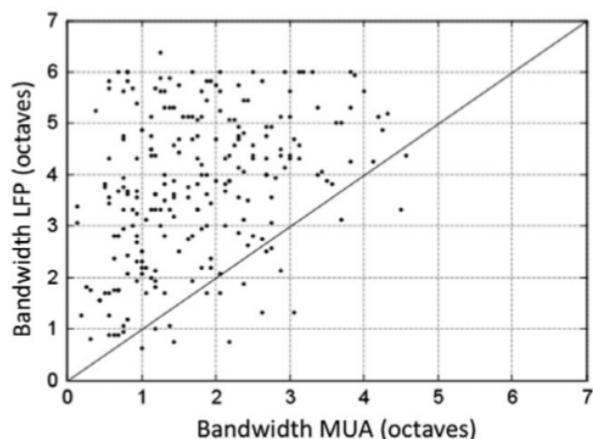
### 3.2. Cross-correlation and coherence as a function of distance between recording sites

To quantify the synchronization between recording sites, we computed the cross-correlation between each pair of MUA recordings and the coherence between each pair of LFP recordings. Fig. 5A shows the cross-correlation as a function of the inter-BFs distance for evoked activity (filled line) and spontaneous activity (dashed line). In both cases, the cross-correlation significantly decreased when the distance increased (evoked:  $Corr = -0.43$ ,  $p < 0.0001$ ; spontaneous:  $Corr = -0.2$ ,  $p < 0.0001$ ). The cross-correlation calculated during evoked activities was higher than the one calculated for spontaneous activities for distances less than three octaves (cross-correlation: evoked:  $0.049 \pm 0.002$ , spontaneous:

$0.044 \pm 0.002$ , paired  $t$ -test,  $p = 0.027$ ). For distances greater than three octaves, the cross-correlation between spontaneous activities is significantly higher than between evoked activities (cross-correlation: evoked:  $0.017 \pm 0.002$ , spontaneous:  $0.025 \pm 0.002$ , paired  $t$ -test,  $p = 0.0002$ ). Overall, the decrease in cross-correlation as a function of distance is steeper when evoked activities are considered.

The coherence between LFP signals was computed in three frequency ranges: 5–20 Hz, 20–70 Hz and 70–300 Hz (Fig. 5B–D, respectively). The highest values of coherence were obtained for the range 5–20 Hz, and the lowest values were obtained for 70–300 Hz. Interestingly, coherence values obtained for spontaneous activity (dashed lines) were systematically higher than those obtained for evoked activity (filled lines), whatever the frequency range was ( $p < 0.01$  in all cases).

Coherence computed during spontaneous activity was not affected by the distance between BFs ( $Corr$ ,  $p > 0.08$  in all frequency



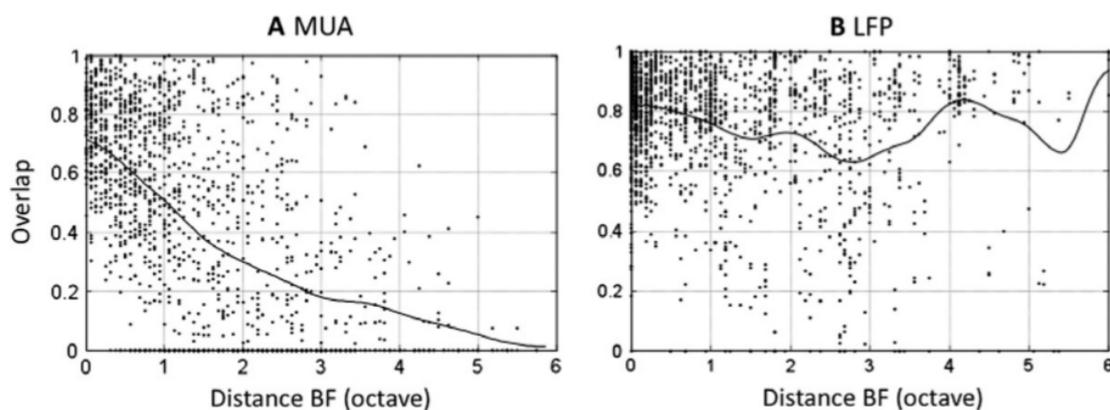
**Fig. 2.** Comparison between the bandwidth of MUA and LFP signals. The scattergrams represents the MUA-based STRF bandwidth against the LFP-based STRF bandwidth. On average, bandwidths of LFP activity is significantly higher than bandwidth of MUA ( $3.81 \pm 0.1$  octaves and  $1.79 \pm 0.06$  octaves respectively,  $p < 0.001$ ,  $N = 235$ ).

bands). Potentially, this may stem from the fact that spontaneous activities mainly reflect global thalamo-cortical rhythms, providing higher values of coherence in the absence of auditory stimuli. In

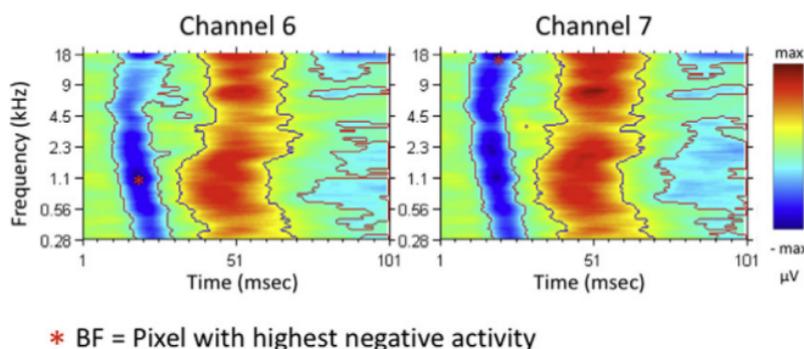
contrast, in the three frequency ranges, the coherence computed from evoked activity significantly decreased as the distance between BFs increased ( $p < 0.0001$  in all cases). For the shortest distances, the coherence computed during evoked activity only reached the value obtained for spontaneous activity. Potentially, this could be explained by considering that evoked activity triggered by tone presentation is relatively local compared to spontaneous activity, and therefore contributes to attenuate the spontaneous coherence generated by thalamo-cortical rhythms.

### 3.3. Cross-correlation and coherence as a function of overlap

Fig. 3 shows that there was a relationship between the inter-BFs distance and the amount of overlap, but the relation was not linear. Hence, we also wanted to quantify the evolution of the cross-correlation and of the coherence as a function of the overlap. Fig. 6A clearly shows that the cross-correlation between spiking activities of two cortical sites significantly increases with the amount of overlap between the STRFs of those two sites ( $N = 1484$ ,  $Corr = 0.65$ ,  $p < 0.0001$ ). Cross-correlation between spontaneous activity of two sites also increases significantly with overlap, but the relationship is weaker ( $N = 857$ ,  $Corr = 0.17$ ,  $p < 0.0001$ ) and not significant for overlap  $> 0.5$  (Fig. 6A). For overlap values below 0.5 cross-correlation during spontaneous activity is higher than during evoked one, and the reverse is true for overlap exceeding 0.5 (cross-correlation: overlap  $< 0.5$ : evoked:

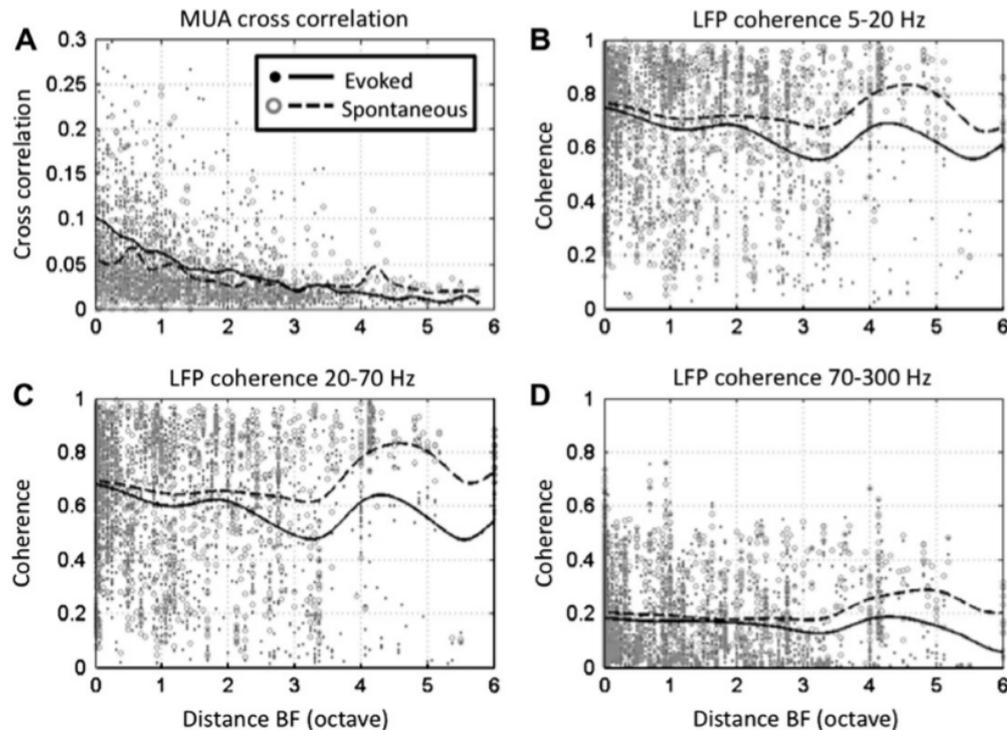


**Fig. 3.** Evolution of the frequency overlap between STRF as a function of distance between Best Frequency (BF). (A) Overlap calculated from two MUA-based STRFs is plotted against the inter-BFs distances of the same STRFs. The frequency overlap decreases when the inter-BFs distance increases. (B) Overlap calculated from two LFP-based STRFs plotted against the inter-BFs distance. A negative correlation exists for distances less than 3 octave but there is no correlation above 3 octaves. Each dot represents a pair of recordings. Black lines are locally weighted regression.



\* BF = Pixel with highest negative activity

**Fig. 4.** Individual example of two adjacent recording sites (channels 6 and 7) illustrating potential bias in estimating BF in the LFP-based STRF. Red stars represent the strongest negative activity in LFP-based STRFs. BF of channel 6 is 1.1 kHz as expected from recordings located at the anterior part of the tonotopic axis. Channel 7 had a BF at 18 kHz, despite the fact that strong negative activities are present between 1 and 3 kHz. This bias in estimating BF can lead to an overestimation of the inter-BFs distance.



**Fig. 5.** Evolution of cross-correlation and coherence between electrodes as function of the inter-BF distance. (A) Cross-correlation between MUA plotted against the inter-BF distance. Cross-correlation tends to increase as overlap increases both in spontaneous and evoked activity. (B–D) Coherence between LFP activities in the band (B) (5–20 Hz), (C) (20–70 Hz) (D) (70–300 Hz) are plotted against the inter-BF distance. The coherence during evoked activity tends to decrease with the BF distance, which is not the case for the coherence during spontaneous activity. Black dots: indices calculated between evoked activities. Gray circles: indices calculated between spontaneous activities. Plain line: sliding average non-linear regression for evoked activity. Dashed line: idem for spontaneous activity.

0.026 ± 0.001, spontaneous: 0.035 ± 0.002; overlap >0.5: evoked: 0.078 ± 0.004, spontaneous: 0.053 ± 0.005, unpaired *t*-test:  $p < 0.0001$  in both cases). Those two facts tend to show that the synchrony during evoked activities is more sensitive to the overlap than the spontaneous synchrony. This result is not so surprising, given that (i) there is an inverse relationship between overlap and BFs distance (Fig. 3A), and (ii) there is also an inverse relationship between the cross-correlation and the BFs distance (Fig. 5A).

For LFP signals, the coherence significantly increased with the overlap whatever the considered frequency range (Fig. 6B–D). This result holds true for spontaneous and evoked LFP ( $p < 0.001$  in all cases). Careful examination of correlations reveals that these results mainly hold for overlap >0.5 since most correlations are not significant for overlap <0.5 (see values in Fig. 6B–D). The difference between coherence obtained from spontaneous and evoked LFP was the largest when overlap is <0.5. However, there are few overlap values <0.5 in general and, if we consider a significance value of  $p < 0.01$ , the only significant difference was found for the frequency band (20–70 Hz) with a larger coherence in spontaneous than in evoked activity.

### 3.4. Cross-correlation between MUA as a function of coherence between LFP

As shown on Fig. 7, there is no obvious relationship between these two indices of neuronal synchrony. To perform more detailed analyses, for the three frequency ranges of coherence we divided the values of coherence into two subgroups: values between 0 and 0.4, and values between 0.4 and 1. These analyses revealed that for evoked LFP signals between 5 and 20 Hz (Fig. 7A), there is a significant correlation between cross-correlation and coherence for coherence values <0.4 ( $N = 169$ ,  $Corr = 0.44$ ,  $p < 0.0001$ ).

Above 0.4, the correlation coefficient is still significant, but the correlation is negative and quite weak ( $N = 1074$ ,  $Corr = -0.14$ ,  $p < 0.0001$ ). For spontaneous activity, only coherence over 0.4 shows a weak but significant negative correlation with the cross-correlation ( $N = 740$ ,  $Corr = -0.11$ ,  $p < 0.005$ ).

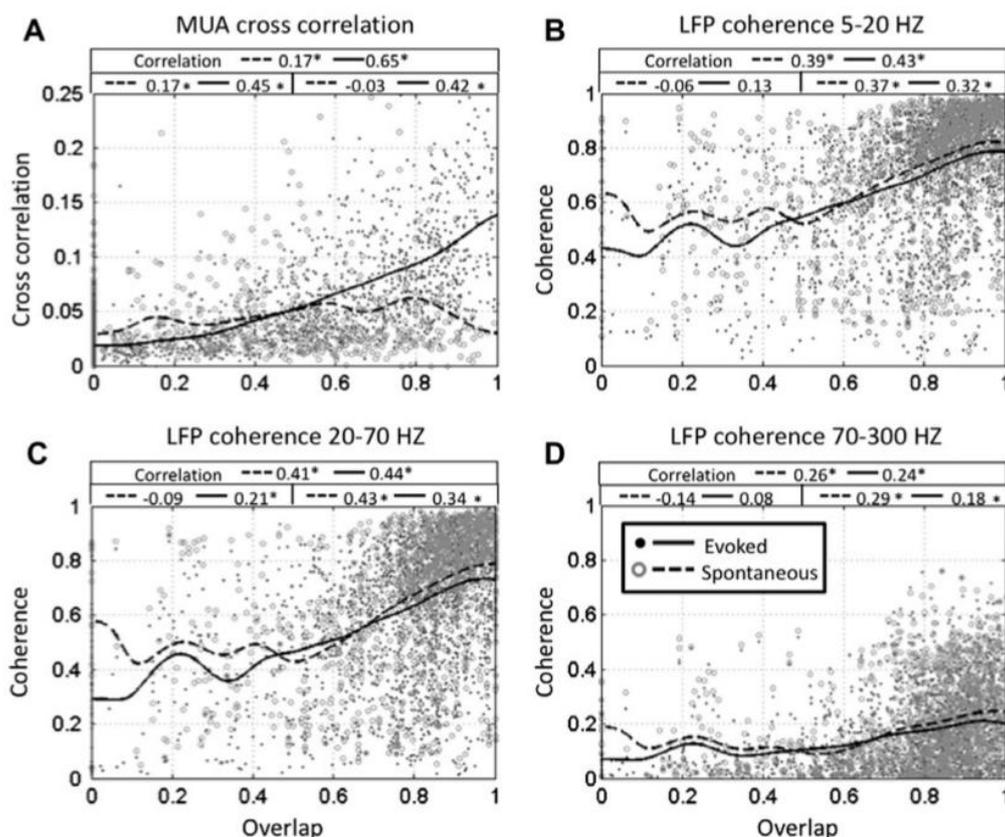
For LFP activity between 20 and 70 Hz (Fig. 7B), the relationship between cross-correlation and coherence is quite similar. During evoked activity, the correlation coefficient was high and positive for coherence values <0.4 ( $N = 244$ ,  $Corr = 0.33$ ,  $p < 0.0001$ ). For coherence ranging from 0.4 to 1, the correlation coefficient was negative and low ( $N = 999$ ,  $Corr = -0.11$ ,  $p < 0.0001$ ). Spontaneous LFP activity does not show any significant correlation between cross-correlation and coherence.

Finally, for fast LFP activities (70–300 Hz, Fig. 7C), the correlation between coherence and cross-correlation exhibited a totally different pattern. For evoked LFP activity, coherence values <0.4 were significantly negatively correlated to the cross-correlation ( $N = 1108$ ,  $Corr = -0.14$ ,  $p < 0.0001$ ). Between 0.4 and 1, the correlation coefficient was positive and still significant ( $N = 135$ ,  $Corr = 0.22$ ,  $p = 0.01$ ). Data obtained from spontaneous LFP displayed similar behavior ( $N = 667$ ,  $Corr = -0.16$ ,  $p < 0.0001$  and  $N = 106$ ,  $Corr = 0.33$ ,  $p < 0.0001$ , respectively).

Despite the fact that many of the correlation coefficients were significant for the three frequency ranges, it is important to keep in mind that the values were particularly low, indicating rather weak relationships between cross-correlation and coherence.

## 4. Discussion

The main purpose of this study was to investigate how different are the functional properties of MUA and LFPs collected from multi-electrode arrays implanted in the auditory cortex of



**Fig. 6.** Cross-correlation or coherence and the overlap between STRFs. (A) Cross-correlation plotted against overlap between MUA-based STRFs. The cross-correlation tends to increase as overlap increases. (B–D) Coherence between LFP activities in the band (B) (5–20 Hz), (C) (20–70 Hz) (D) (70–300 Hz) plotted against overlap between LFP-based STRFs. The values of correlation between cross-correlation/coherence and overlap are displayed on each plot top (first line). On the second line, two subgroups have been made according to the overlap: cross-correlation and coherence below 0.5 overlap vs. cross-correlation and coherence over 0.5 overlap. \*: Indicates significant  $p$  values ( $p < 0.05$ ). Markers and lines follow the same conformation as in Fig. 4.

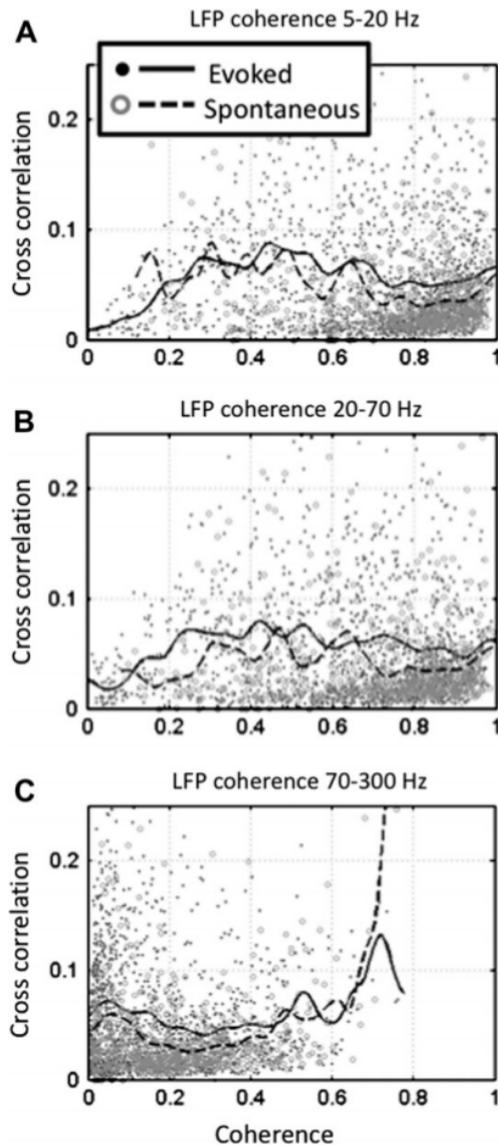
anesthetized animals. We first showed that frequency resolution of MUA was better than that of LFPs, which indicates that LFPs contain more redundant neural responses than MUA when collected at two distant cortical sites (Fig. 3). Since one essential feature of multi-electrode arrays is to provide simultaneous recordings at distant sites, we also focused on synchronized activities between sites using either MUA or LFPs. It was clear from our results that LFPs are heavily synchronized both in spontaneous and evoked activity below 70 Hz even between distant sites while MUA cross-correlation decreases with distance (Fig. 5). Cross-correlation as well as coherence also increase with overlap (Fig. 6). The comparison of cross-correlation and coherence finally revealed that these two measures are weakly related (Fig. 7) and clearly points out that whereas MUA reflects an independent local processing, LFP reflects a more global processing constrained by functional anatomy of thalamocortical and corticocortical systems.

#### 4.1. Neural activity recorded by an electrode

The voltage trace recorded by micro-electrodes contains two distinct neural activities which belong to two disjoint frequency ranges: action potentials in the high frequency range (>0.6 kHz) and local field potentials (<300 Hz). Depending on the size and impedance of the micro-electrode, one to a few neighboring units can be recorded in the high-frequency activity. In our study, the tungsten micro-electrodes used are thin (33  $\mu\text{m}$ ) but of quite low impedance (<1 M $\Omega$ ) and careful examination of waveforms led us

to conclude that 3–8 units were present in our recordings, on average. Since the depth of each electrode was not verified, we cannot guarantee that all the electrodes were in the same cortical layer. Nonetheless, when the entire array was in the tonotopic area, we rarely observed that the tuning bandwidths drastically differ from one electrode to the next, suggesting that our samples were roughly localized in the same cortical layer. Defining the BF of LFP recordings is not an easy task because LFP are usually quite broadly tuned 40–50 dB above threshold. We used here a classical way to define the BF of LFPs by taking the frequency triggering the largest amplitude of the negative peak (as in Galvan et al., 2001; Gourévitch et al., 2009b). This can lead to unexpected findings (as we explicitly show on Fig. 4) because it can generate cases where the tonotopy is not well represented in AI. However, the fact that adjacent electrodes can sometime exhibit distant BFs simply indicates that, at suprathreshold intensities, LFP recordings integrate distant cortical inputs which can mask the thalamic inputs responsible for the tonotopic organization.

The origin of low-frequency signals i.e. LFPs is quite debated in the neuroscience community. It is often hypothesized that the LFP mostly represents the *inputs* to a particular brain region (mostly the thalamocortical and the cortico-cortical inputs in the case of the primary auditory cortex) and local processing taking place around the recording electrode, while the spikes represent the *outputs* (i.e. postsynaptic activity) in this region. Thus, the LFP and spikes recorded on a same electrode may represent information



**Fig. 7.** Relationship between cross-correlation and coherence. (A–C) Cross-correlation plotted against coherence for frequency bands (5–20 Hz) (A), (20–70 Hz) (B) and (70–300 Hz) (C) of LFP activity, respectively. Cross-correlation and coherence based on evoked (black line, dots) and spontaneous activities (dashed lines, circles) are represented. Overall, there were very weak correlations between cross-correlation and coherence both in evoked and spontaneous activity for the 3 range of LFP.

from distinct sources (Mitzdorf, 1985, 1987). More precisely, the LFP may reflect the summation of excitatory and inhibitory potentials (Mitzdorf, 1985, 1987) and other types of slow activity such as voltage dependent membrane oscillations or spike after potentials in a “listening sphere” around the tip of an implanted electrode (Buzsáki and Draguhn, 2004).

At a populational level, transient massive neural synchrony may lead to oscillations in LFPs that would fall into a specific frequency band according to the periodicity of such synchrony (Hopfield and Brody, 2000, 2001; Steriade et al., 1996; Steriade, 1997, 2000; Destexhe et al., 1999a,b). Following this physiological prediction, the LFP signal is traditionally broadly divided into frequency bands, initially introduced in the human EEG literature, which correlate with distinct states of vigilance. The values of the frequency bands

are not completely standardized across the literature. Here, we split our LFP coherence analysis into three frequency bands. First, the (5–20 Hz) band, which contains the traditional low oscillations known as alpha, beta, theta in olfactory, vision, motor or hippocampal systems. These oscillations are not very frequently observed in the auditory cortex of waking animals (review in Cotillon-Williams and Edeline, 2004), but contain the synchronized rhythmic epochs of spindle waves (~7 to 13 Hz) detected in anesthetized animals which may be locked, or not, to incoming auditory signals (Cotillon and Edeline, 2000; Cotillon et al., 2000; Cotillon-Williams and Edeline, 2003; Britvina and Eggermont, 2008a,b; Delano et al., 2008). Second, the [20–70 Hz] band, associated with gamma activities which were found in the auditory cortex of humans (Bidet-Caulet et al., 2007, 2009), awake animals (Vianney-Rodrigues et al., 2011), anesthetized animals (Sukov and Barth, 1998, 2001; Brosch et al., 2002) or sometimes in *in vitro* conditions (Metherate and Cruikshank, 1999). Third, the [70–300 Hz] band, sometimes referred as to “high-gamma” (Canolty et al., 2006) which has not been intensively explored in auditory cortex. In this frequency range, the activities (or putative oscillations) are of small amplitude, probably because the energy of LFP is inversely proportional to the frequency (Bédard and Destexhe, 2009; Bhattacharya and Petsche, 2001; Wright et al., 1990; Novikov et al., 1997; Pritchard, 1992). As high frequency oscillations tend to be associated with cognitive processes (Bidet-Caulet et al., 2007, 2009), one might suspect that the use of anesthetized animals favors the occurrence of low frequency oscillations especially in spontaneous activity. However, gamma oscillations have already been detected in the auditory cortex of anesthetized animals either under Ketamine/Xylazine anesthesia (Sukov and Barth, 2001) or under halothane anesthesia (Brett and Barth, 1997).

#### 4.2. Frequency resolution of MUA and LFP

Comparisons of the bandwidth of tuning curves for LFP and MUA signals were already performed by Norena and Eggermont (2002). These authors reported that at 20 dB above threshold the bandwidth of LFP signals was about 1 octave broader than that of MUA signals both in AI and in AAF, and the same value was also reported in a recent study (Eggermont et al., 2011). However, the difference between the bandwidth of MUA and LFP might be underestimated because LFP signals were thresholded by a Schmitt trigger in Norena and Eggermont (2002). Moreover, our value of 2 octaves difference between the bandwidth of MUA and LFP was obtained at 40–50 dB above threshold which is a higher intensity than in Norena and Eggermont (2002). In fact, our LFP bandwidth value is quite close to the broad tuning described by Kaur et al. (2004) based on intracellular and LFP recording (no spiking activity was quantified in this experiment). On the other hand, it is not surprising that MUA activity is more sharply tuned than the LFP activity: By having a threshold before action potentials occurrence, neurons have their own internal non-linear filtering system and only the strong inputs reaching a cell are transformed into a neuronal discharges. The consequence of this result is that the overlap between the frequencies inducing significant responses at two cortical sites is much larger with LFPs than with MUAs (Fig. 3) and decreases less with distance between BFs.

This result is at variance with those recently reported in the primary visual cortex (V1): Based upon multi-electrodes LFP recordings and on optical imaging in V1 of anesthetized cats, Katzner et al. (2009) found that LFPs (3–100 Hz) can be sharply tuned to orientation, which led the authors to suggest that LFPs reflect more local potentials (250  $\mu$ m from the electrode) than often recognized (several hundreds of  $\mu$ m to a mm is commonly accepted). This result is surprising given that the visual cortex literature has usually considered that only LFPs signals in the gamma range (25–90 Hz)

can provide relatively sharp tuning (Frien et al., 2000; Henrie and Shapley, 2005; Liu and Newsome, 2006; Siegel and König, 2003). Unknown is whether the LFP selectivity described by Katzner et al. (2009) comes from a particular type of visual stimuli, of electrode configuration, or simply results from the particular modular organization of orientation map in V1. To the best of our knowledge, there are no such data in the auditory cortex.

#### 4.3. Synchronized activity in auditory cortex: an insight from multielectrode arrays

Simultaneous recording of multiple neurons, or neuron groups, offers new promises for investigating fundamental questions about the neural code (Nicolelis and Ribeiro, 2002; Brown et al., 2004). Indeed, it is thought that at a given time during stimulus presentation, ensemble activity of neurons reflects “the combination of some selected physical features of the world and the brain’s interpretation of those features” (Buzsáki, 2004). A way to observe and investigate, at least partially, the distributed neural representations of stimuli is to estimate the degree of synchronization between neural activities at distant sites. There are at least two levels at which synchronization may be found: between neurons (MUA) or between neuronal groups (LFP), both of which we investigated and compared.

In our study, we chose the two most widely used estimates of synchronization in neural studies: cross-correlation for MUA (Perkel et al., 1967) and coherence for LFPs (Kay, 1988). Significance of cross-correlation for unresolved multiunit recordings is controversial though: Are multiunit cross-correlations a more sensitive detector of neuronal relationship than single units (Bedenbaugh and Gerstein, 1997) or on the contrary, are the interpretations of such data so ambiguous that they should be used with great caution (Gerstein, 2000)? We do think that MUA cross-correlation has a meaning since it was shown that, in general, the MUA-based cross-correlation is (i) positively, but non-linearly, related to those for the corresponding single unit ones and (ii) comparable or larger than those using single units (Bedenbaugh and Gerstein, 1997; Eggermont, 2000). Also, LFP coherence, representing a relationship between large neuron groups, is likely to be better correlated with MUA cross-correlation, representing a relationship between two small neuron groups, than with cross-correlation between two single units. From this point of view, our results showing that coherence is weakly correlated with MUA cross-correlation (Fig. 7) suggest that even weaker correlations would be found using single-units cross-correlation.

#### 4.4. Synchronization during evoked vs spontaneous activity

The auditory cortex tonotopic organization, relying on the precise organization of thalamo-cortical connections (Lee et al., 2004; Velenovsky et al., 2003), suggests that different sound frequencies activate different groups of neurons on the tonotopic map. However, long-range cortico-cortical connections allow cortical neurons to receive inputs from a large range of frequencies (Kaur et al., 2004). Thus, it was not guaranteed that synchronization measures, revealing assemblies of neurons, will differ between spontaneous and evoked activity states. We, however, show that this is the case.

In general, neural cross-correlation was found to be stimulus dependent (for noise, pure or sweep tones) in the auditory mid-brain of the grassfrog (Eggermont et al., 1983), in the AI of monkey (deCharms and Merzenich, 1996) and cats (Frostig et al., 1983; Espinosa and Gerstein, 1988; Eggermont, 2006; Gourévitch and Eggermont, 2007b). Consistently, we found that cross-correlation differed between evoked and spontaneous activity, suggesting that the functional networks controlling the activity at a given cortical

site differs between these two conditions. Presentation of pure tones increased the values of cross-correlations above spontaneous activity for neurons with close BFs (Fig. 5A) or large frequency overlap (Fig. 6A), while it is the opposite otherwise. Our results are in good agreement with those of Tomita and Eggermont (2005) who studied the cross-correlation as a function of the overlap between the peaks from two STRFs. Cross-correlation for spontaneous or driven activity is known to decrease with distance (Eggermont, 2000; Tomita and Eggermont, 2005), which we also found (Fig. 5A). Interestingly, we found that cross-correlation in spontaneous activity is modulated by the inter-BF distance, and by the overlap, to a lesser degree than in evoked conditions (Figs. 6A and 7A). This result, which was also described for overlap by Tomita and Eggermont (2005), suggests that the functional connectivity that is expressed during spontaneous activity is not strictly determined by the tonotopic organization of primary auditory cortex. A similar result was found for coherence as a function of distance (Fig. 5B–D), but not for overlap (Fig. 6B–D).

In general, less is known about coherence between LFPs obtained during spontaneous vs. evoked activity (Mulert and Lemieux, 2010). Whatever the LFP frequency band was, we observed that coherence during spontaneous activity was larger than during evoked activity, especially for large distances between BFs (Fig. 5B–D) and low overlap (Fig. 6B–D). Despite the impact of horizontal cortico-cortical connections, it is possible that evoked activity triggered by tone presentations is relatively local compared to spontaneous activity which is dictated by the thalamo-cortical rhythms (Contreras and Steriade, 1997a,b; Destexhe et al., 1999a,b; Grenier et al., 2001). Therefore, evoked activity attenuates the coherence especially when computed over large BF distances. In any case, the spatial decay of coherence differs from that of cross-correlations and emphasizes the distinct message carried by global thalamo-cortical rhythms, strong even in the absence of stimuli, and by evoked activity, which excites and induces synchronization for a smaller subset of cortical neurons.

#### 4.5. Synchronization at MUA vs. LFP level

Very few studies have performed comparisons between coherence and cross-correlation. In the motor system, either positive (Semmler et al., 2000, 2003; Moritz et al., 2005) or null correlation (Mills and Schubert, 1995) were found between these two measures in the (16–32 Hz) frequency band. We analyzed our results according to three frequency bands in LFP to distinguish the time scale at which LFP could be synchronized over distant sites. Only a few studies have compared spiking activity and LFPs according to the frequency band of LFPs and their results are heterogeneous. Kayser and colleagues examined narrow frequency bands in LFP (20, 40, 60, 80, 100, 120 Hz) in the auditory cortex of awake monkeys. They found that low-frequency LFP reflects the tuning properties of the neuronal spiking activity to a lesser degree than the high-frequency LFP (Kayser et al., 2007). In the visual cortex, Belitski and colleagues quantified correlations between spikes and LFP in anesthetized macaque while presenting movies (Belitski et al., 2008). They reported correlations between the high gamma band and spikes for evoked as well as non-evoked activity, but LFP < 40 Hz showed little correlation with high frequency bands or with spikes, suggesting that the processes generating the two signals are decoupled. In contrast, Nicolelis and colleagues reported correlations between spikes and the 8–10 Hz LFP signal in the trigeminal somatosensory system of rats performing a behavior task (Nicolelis et al., 1995). After the initial submission of our MS (April 19th 2011), a paper reported results quite similar to ours from MUA and LFP recordings obtained in the cat auditory cortex (Eggermont et al., 2011). Analyzing the LFPs in different frequency bands, these authors found that correlations between electrodes

depend less of the spatial distance for the LFP-base coherences than for the spike-based cross-correlations, and that there was no differences between the 2–40 Hz LFP and the 16–40 Hz LFP. Here, we found that the 70–300 Hz LFP vary as a function of the overlap in a different way as the lower LFP (5–20 Hz and 20–70 Hz), which suggests that there is non-homogeneous behavior of LFP depending on its frequency-bands.

In any case, putative correlations between high-frequency LFP and spiking activity are still controversial. It was hypothesized that such correlations might be due to the residuals of synaptic potentials and action potentials in high-frequency LFP (David et al., 2010). Our results do not fully plead in favor of this hypothesis. First, there is a lack of relationship between cross-correlation and coherence for high-frequency LFP (Fig. 7C). Also, although fast oscillations can occasionally display high coherence similar to that of low frequency oscillations (Destexhe et al., 1999b), we found here that coherence between high-frequency components of LFP ([70–300]Hz) was pretty poor compared to that for components <70 Hz (Fig. 6). This result is actually consistent with the classical notion that the cortical tissue acts as a capacitive filter, which allows lower frequencies to travel long distances while attenuating high frequencies (Ranck, 1963; Bédard et al., 2006). In any case, both in spontaneous and evoked activity and for the three LFP frequency bands, the lack of strong relationships between coherence and cross-correlation (Fig. 7) is one of our most striking results. This suggests that despite apparent similarities, spiking and LFP activities differ both in terms of spectral processing and in terms of synchronization: the LFPs most likely reflect global functional connectivity within the thalamocortical system whereas spiking activities reflect more independent local processing (as revealed by the difference between cross-correlation and coherence).

## Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Research Agency (ANR program Neuro2006) and from the Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) to JME. We thank J.J. Eggermont and G. Shaw for their generous help with the acquisition software. Many thanks to Nathalie Samson and Pascale Leblanc-Veyrac for taking care of the guinea-pig colony. We thank the anonymous reviewers for meticulous reading of our manuscript.

## References

- Abeles, M., 1982. Role of the cortical neuron: integrator or coincidence detector? *Israel Journal of Medical Sciences* 18 (1), 83–92.
- Abeles, M., 1991. *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Aertsen, A.M., Gerstein, G.L., Habib, M.K., Palm, G., 1989. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *Journal of Neurophysiology* 61 (5), 900–917.
- Bédard, C., Destexhe, A., 2009. Macroscopic models of local field potentials and the apparent 1/f noise in brain activity. *Biophysical Journal* 96 (7), 2589–2603.
- Bédard, C., Kröger, H., Destexhe, A., 2006. Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue. *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 73 (5 pt 1), 051911.
- Bedenbaugh, P., Gerstein, G.L., 1997. Multiunit normalized cross correlation differs from the average single-unit normalized correlation. *Neural Computation* 9 (6), 1265–1275.
- Belitski, A., Gretton, A., Magri, C., Murayama, Y., Montemurro, M.A., Logothetis, N.K., Panzeri, S., 2008. Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *The Journal of Neuroscience* 28 (22), 5696–5709.
- Bhattacharya, J., Petsche, H., 2001. Universality in the brain while listening to music. *Proceedings of Biological Sciences/The Royal Society* 268 (1484), 2423–2433.
- Bidet-Caulet, A., Fischer, C., Bauchet, F., Aguera, P.-E., Bertrand, O., 2007. Neural substrate of concurrent sound perception: direct electrophysiological recordings from human auditory cortex. *Frontiers in Human Neuroscience* 1, 5.
- Bidet-Caulet, A., Ye, X.L., Bouchet, P., Guénot, M., Fischer, C., Bertrand, O., 2009. Non-verbal auditory cognition in patients with temporal epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *Frontiers in Human Neuroscience* 3, 42.
- Brett, B., Barth, D.S., 1997. Subcortical modulation of high-frequency (gamma band) oscillating potentials in auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 78 (2), 573–581.
- Britvina, T., Eggermont, J.J., 2008a. Multi-frequency auditory stimulation disrupts spindling activity in anesthetized animals. *Neuroscience* 151 (3), 888–900.
- Britvina, T., Eggermont, J.J., 2008b. Spectrotemporal receptive fields during spindling and non-spindling epochs in cat primary auditory cortex. *Neuroscience* 154 (4), 1576–1588.
- Brosch, M., Budinger, E., Scheich, H., 2002. Stimulus-related gamma oscillations in primate auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 87 (6), 2715–2725.
- Brown, E.N., Kass, R.E., Mitra, P.P., 2004. Multiple neural spike train data analysis: state-of-the-art and future challenges. *Nature Neuroscience* 7 (5), 456–461.
- Buzsáki, G., 2004. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nature Neuroscience* 7 (5), 446–451.
- Buzsáki, G., Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304 (5679), 1926–1929.
- Canolty, R.T., Edwards, E., Dalal, S.S., Soltani, M., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Berger, M.S., Barbaro, N.M., Knight, R.T., 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313 (5793), 1626–1628.
- Contreras, D., Steriade, M., 1997a. State-dependent fluctuations of low-frequency rhythms in corticothalamic networks. *Neuroscience* 76 (1), 25–38.
- Contreras, D., Steriade, M., 1997b. Synchronization of low-frequency rhythms in corticothalamic networks. *Neuroscience* 76 (1), 11–24.
- Cotillon, N., Edeline, J.-M., 2000. Tone-evoked oscillations in the rat auditory cortex result from interaction between thalamus and reticular nucleus. *European Journal of Neuroscience* 12, 3637–3650.
- Cotillon, N., Nafati, M., Edeline, J.-M., 2000. Characteristics of reliable tone-evoked oscillations in the rat thalamo-cortical auditory system. *Hearing Research* 142, 113–130.
- Cotillon-Williams, N., Edeline, J.-M., 2003. Evoked oscillations in the thalamo-cortical auditory system are present in anesthetized but not in unanesthetized rats. *Journal of Neurophysiology* 89 (4), 1968–1984.
- Cotillon-Williams, N., Edeline, J.-M., 2004. Evoked oscillations in unit recordings from the thalamo-cortical auditory system: an aspect of temporal processing or the reflection of hyperpolarized brain states? *Acta Neurobiologica Experimentalis* 64 (2), 253–270.
- David, S.V., Malavai, N., Shamma, S.A., 2010. Decoupling action potential bias from cortical local field potentials. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2010, 1–12.
- deCharms, R.C., Merzenich, M.M., 1996. Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature* 381 (6583), 610–613.
- Delano, P.H., Pavez, E., Robles, L., Maldonado, P.E., 2008. Stimulus-dependent oscillations and evoked potentials in chinchilla auditory cortex. *Journal of Comparative Physiology: A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 194 (8), 693–700.
- Destexhe, A., Contreras, D., Steriade, M., 1999a. Cortically-induced coherence of a thalamic-generated oscillation. *Neuroscience* 92 (2), 427–443.
- Destexhe, A., Contreras, D., Steriade, M., 1999b. Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. *The Journal of Neuroscience* 19 (11), 4595–4608.
- Dunn, O.J., Clark, V.A., 1969. Correlation coefficients based on the same individuals. *Journal of the American Statistical Association* 64, 366–377.
- Edeline, J.M., Pham, P., Weinberger, N.M., 1993. Rapid development of learning-induced receptive field plasticity in the auditory cortex. *Behavioral Neuroscience* 107 (4), 539–551.
- Edeline, J.M., Dutriex, G., Manunta, Y., Hennevin, E., 2001. Diversity of receptive field changes in auditory cortex during natural sleep. *The European Journal of Neuroscience* 14 (11), 1865–1880.
- Eggermont, J.J., 1998. Representation of spectral and temporal sound features in three cortical fields of the cat. Similarities outweigh differences. *Journal of Neurophysiology* 80 (5), 2743–2764.
- Eggermont, J.J., 2000. Sound-induced synchronization of neural activity between and within three auditory cortical areas. *Journal of Neurophysiology* 83 (5), 2708–2722.
- Eggermont, J.J., 2006. Properties of correlated neural activity clusters in cat auditory cortex resemble those of neural assemblies. *Journal of Neurophysiology* 96 (2), 746–764.
- Eggermont, J.J., 2007. Correlated neural activity as the driving force for functional changes in auditory cortex. *Hearing Research* 229 (1–2), 69–80.
- Eggermont, J.J., Smith, G.M., 1995. Synchrony between single-unit activity and local field potentials in relation to periodicity coding in primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 73 (1), 227–245.
- Eggermont, J.J., Smith, G.M., 1996. Neural connectivity only accounts for a small part of neural correlation in auditory cortex. *Experimental Brain Research* 110 (3), 379–391.
- Eggermont, J.J., Epping, W.J., Aertsen, A.M., 1983. Stimulus dependent neural correlations in the auditory midbrain of the grassfrog (*Rana temporaria* L.). *Biological Cybernetics* 47 (2), 103–117.
- Eggermont, J.J., Munguia, R., Pienkowski, M., Shaw, G., 2011. Comparison of LFP-based and spike-based spectro-temporal receptive fields and cross-correlation in cat primary auditory cortex. *PLoS One* 6 (5), e20046.
- Espinosa, I.E., Gerstein, G.L., 1988. Cortical auditory neuron interactions during presentation of 3-tone sequences: effective connectivity. *Brain Research* 450 (1–2), 39–50.
- Frien, A., Eckhorn, R., Bauer, R., Woelbern, T., Gabriel, A., 2000. Fast oscillations display sharper orientation tuning than slower components of the same

- recordings in striate cortex of the awake monkey. *The European Journal of Neuroscience* 12 (4), 1453–1465.
- Frostig, R.D., Gottlieb, Y., Vaadia, E., Abeles, M., 1983. The effects of stimuli on the activity and functional connectivity of local neuronal groups in the cat auditory cortex. *Brain Research* 272 (2), 211–221.
- Galvan, V.V., Chen, J., Weinberger, N.M., 2001. Long-term frequency tuning of local field potentials in the auditory cortex of the waking guinea pig. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2 (3), 199–215.
- Gerstein, G.L., 2000. Cross-correlation measures of unresolved multi-neuron recordings. *Journal of Neuroscience Methods* 100 (1–2), 41–51.
- Gerstein, G.L., Kirkland, K.L., 2001. Neural assemblies: technical issues, analysis, and modeling. *Neural Network* 14 (6–7), 589–598.
- Gourévitch, B., Eggermont, J.J., 2007a. Evaluating information transfer between auditory cortical neurons. *Journal of Neurophysiology* 97 (3), 2533–2543.
- Gourévitch, B., Eggermont, J.J., 2007b. Spatial representation of neural responses to natural and altered conspecific vocalizations in cat auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 97 (1), 144–158.
- Gourévitch, B., Bouquin-Jeannes, R.L., Faucon, G., 2006. Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications. *Biological Cybernetics* 95 (4), 349–369.
- Gourévitch, B., Le Bouquin Jeannes, R., Faucon, G., Liegeois-Chauvel, C., 2008. Temporal envelope processing in the human auditory cortex: response and interconnections of auditory cortical areas. *Hearing Research* 237 (1–2), 1–18.
- Gourévitch, B., Doisy, T., Avillac, M., Edeline, J.M., 2009a. Follow-up of latency and threshold shifts of auditory brainstem responses after single and interrupted acoustic trauma in guinea pig. *Brain Research* 1304, 66–79.
- Gourévitch, B., Norena, A., Shaw, G., Eggermont, J.J., 2009b. Spectrotemporal receptive fields in anesthetized cat primary auditory cortex are context dependent. *Cerebral Cortex* 19 (6), 1448–1461.
- Grenier, F., Timofeev, I., Steriade, M., 2001. Focal synchronization of ripples (80–200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates. *Journal of Neurophysiology* 86 (4), 1884–1898.
- Henrie, J.A., Shapley, R., 2005. LFP power spectra in V1 cortex: the graded effect of stimulus contrast. *Journal of Neurophysiology* 94 (1), 479–490.
- Hopfield, J.J., Brody, C.D., 2000. What is a moment? “Cortical” sensory integration over a brief interval. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 97 (25), 13919–13924.
- Hopfield, J.J., Brody, C.D., 2001. What is a moment? Transient synchrony as a collective mechanism for spatiotemporal integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98 (3), 1282–1287.
- Kanji, G.K., 1999. *100 Statistical Tests*, new ed. Sage, London.
- Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D.L., Carandini, M., 2009. Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron* 61 (1), 35–41.
- Kaur, S., Lazar, R., Metherate, R., 2004. Intracortical pathways determine breadth of subthreshold frequency receptive fields in primary auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 91 (6), 2551–2567.
- Kay, S.M., 1988. *Modern Spectral Estimation: Theory and Application*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ.
- Kayser, C., Petkov, C.I., Logothetis, N.K., 2007. Tuning to sound frequency in auditory field potentials. *Journal of Neurophysiology* 98 (3), 1806–1809.
- Kenmochi, M., Eggermont, J.J., 1997. Salicylate and quinine affect the central nervous system. *Hearing Research* 113 (1–2), 110–116.
- Kral, A., Tillein, J., Heid, S., Hartmann, R., Klinke, R., 2005. Postnatal cortical development in congenital auditory deprivation. *Cerebral Cortex* 15 (5), 552–562.
- Lee, C.C., Schreiner, C.E., Imaizumi, K., Winer, J.A., 2004. Tonotopic and heterotopic projection systems in physiologically defined auditory cortex. *Neuroscience* 128 (4), 871–887.
- Liu, J., Newsome, W.T., 2006. Local field potential in cortical area MT: stimulus tuning and behavioral correlations. *The Journal of Neuroscience* 26 (30), 7779–7790.
- Manunta, Y., Edeline, J.M., 1999. Effects of noradrenaline on frequency tuning of auditory cortex neurons during wakefulness and slow-wave sleep. *European Journal of Neuroscience* 11 (6), 2134–2150.
- Metherate, R., Cruikshank, S.J., 1999. Thalamocortical inputs trigger a propagating envelope of gamma-band activity in auditory cortex in vitro. *Experimental Brain Research* 126 (2), 160–174.
- Mills, K.R., Schubert, M., 1995. Short term synchronization of human motor units and their responses to transcranial magnetic stimulation. *The Journal of Physiology* 483 (Pt 2), 511–523.
- Mitzdorf, U., 1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews* 65 (1), 37–100.
- Mitzdorf, U., 1987. Properties of the evoked potential generators: current source-density analysis of visually evoked potentials in the cat cortex. *International Journal of Neuroscience* 33 (1–2), 33–59.
- Moritz, C.T., Christou, E.A., Meyer, F.G., Enoka, R.M., 2005. Coherence at 16–32 Hz can be caused by short-term synchrony of motor units. *Journal of Neurophysiology* 94 (1), 105–118.
- Mulert, C., Lemieux, L., 2010. *EEG-fMRI: Physiological Basis, Technique and Applications*. Springer.
- Nicolelis, M.A., Ribeiro, S., 2002. Multielectrode recordings: the next steps. *Current Opinion in Neurobiology* 12 (5), 602–606.
- Nicolelis, M.A., Baccala, L.A., Lin, R.C., Chapin, J.K., 1995. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. *Science* 268 (5215), 1353–1358.
- Norena, A., Eggermont, J.J., 2002. Comparison between local field potentials and unit cluster activity in primary auditory cortex and anterior auditory field in the cat. *Hearing Research* 166 (1–2), 202–213.
- Norena, A.J., Gourévitch, B., Pienkowski, M., Shaw, G., Eggermont, J.J., 2008. Increasing spectrotemporal sound density reveals an octave-based organization in cat primary auditory cortex. *The Journal of Neuroscience* 28 (36), 8885–8896.
- Novikov, E., Novikov, A., Shannahoff-Khalsa, D., Schwartz, B., Wright, J., 1997. Scale-similar activity in the brain. *Physical Review E* 56 (3), R2387–R2389.
- Oertel, D., Fay, R.R., Popper, A.N., 2002. *Integrative Functions in the Mammalian Auditory Pathway*. Springer, New York.
- Ohl, F.W., Scheich, H., Freeman, W.J., 2000. Topographic analysis of epidural pure-tone-evoked potentials in gerbil auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 83 (5), 3123–3132.
- Perkel, D.H., Gerstein, G.L., Moore, G.P., 1967. Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. *Biophysical Journal* 7 (4), 419–440.
- Popper, A.N., Fay, R.R., 1992. *The Mammalian Auditory Pathway: Neurophysiology*. Springer.
- Pritchard, W.S., 1992. The brain in fractal time: 1/f-like power spectrum scaling of the human electroencephalogram. *The International Journal of Neuroscience* 66 (1–2), 119–129.
- Rabiner, L.R., Gold, B., (1975). *Theory and application of digital signal processing*. Rancq Jr., J.B., 1963. Specific impedance of rabbit cerebral cortex. *Experimental Neurology* 7, 144–152.
- Robertson, D., Irvine, D.R., 1989. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *The Journal of Comparative Neurology* 282 (3), 456–471.
- Semmler, J.G., Steege, J.W., Kornatz, K.W., Enoka, R.M., 2000. Motor-unit synchronization is not responsible for larger motor-unit forces in old adults. *Journal of Neurophysiology* 84 (1), 358–366.
- Semmler, J.G., Kornatz, K.W., Enoka, R.M., 2003. Motor-unit coherence during isometric contractions is greater in a hand muscle of older adults. *Journal of Neurophysiology* 90 (2), 1346–1349.
- Shoham, S., Fellows, M.R., Normann, R.A., 2003. Robust, automatic spike sorting using mixtures of multivariate *t*-distributions. *Journal of Neuroscience Methods* 127 (2), 111–122.
- Siegel, M., König, P., 2003. A functional gamma-band defined by stimulus-dependent synchronization in area 18 of awake behaving cats. *The Journal of Neuroscience* 23 (10), 4251–4260.
- Steriade, M., 1997. Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. *Cerebral Cortex* 7 (6), 583–604.
- Steriade, M., 2000. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101 (2), 243–276.
- Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F., Timofeev, I., 1996. Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *The Journal of Neuroscience* 16 (8), 2788–2808.
- Sukov, W., Barth, D.S., 1998. Three-dimensional analysis of spontaneous and thalamically evoked gamma oscillations in auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 79 (6), 2875–2884.
- Sukov, W., Barth, D.S., 2001. Cellular mechanisms of thalamically evoked gamma oscillations in auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 85 (3), 1235–1245.
- Sun, W., Zhang, L., Lu, J., Yang, G., Laundrie, E., Salvi, R., 2008. Noise exposure-induced enhancement of auditory cortex response and changes in gene expression. *Neuroscience* 156 (2), 374–380.
- Sun, W., Lu, J., Stolzberg, D., Gray, L., Deng, A., Lobarinas, E., Salvi, R.J., 2009. Salicylate increases the gain of the central auditory system. *Neuroscience* 159 (1), 325–334.
- Szymanski, F.D., Garcia-Lazaro, J.A., Schnupp, J.W.H., 2009. Current source density profiles of stimulus-specific adaptation in rat auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 102 (3), 1483–1490.
- Tomita, M., Eggermont, J.J., 2005. Cross-correlation and joint spectro-temporal receptive field properties in auditory cortex. *Journal of Neurophysiology* 93 (1), 378–392.
- Velenovsky, D.S., Cetas, J.S., Price, R.O., Sinex, D.G., McMullen, N.T., 2003. Functional subregions in primary auditory cortex defined by thalamocortical terminal arbors: an electrophysiological and anterograde labeling study. *The Journal of Neuroscience* 23 (1), 308–316.
- Vianney-Rodriguez, P., Iancu, O.D., Welsh, J.P., 2011. Gamma oscillations in the auditory cortex of awake rats. *The European Journal of Neuroscience* 33 (1), 119–129.
- von der Behrens, W., Bäuerle, P., Kössl, M., Gaese, B.H., 2009. Correlating stimulus-specific adaptation of cortical neurons and local field potentials in the awake rat. *The Journal of Neuroscience* 29 (44), 13837–13849.
- Wallace, M.N., Palmer, A.R., 2008. Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex. *Experimental Brain Research* 184 (2), 179–191.
- Wallace, M.N., Rutkowski, R.G., Palmer, A.R., 2000. Identification and localisation of auditory areas in guinea pig cortex. *Experimental Brain Research* 132 (4), 445–456.
- Webster, D.B., Popper, A.N., Fay, R.R., 1992. *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*. Springer.
- Wright, J., Kydd, R., Sergejev, A., 1990. Autoregression models of EEG. *Biological Cybernetics* 62, 201–210.

## Résumé:

Depuis quelques années, l'étude du code neuronal impliqué dans la perception des signaux de communication acoustique est devenue un domaine de recherche considérable. La littérature récente de ce domaine suggère que la discrimination entre ces signaux reposerait plutôt sur une organisation des décharges neuronales en motifs temporels que sur des variations globales de taux de décharge. Ma thèse a eu pour objectif de déterminer dans quelle mesure une régulation des inhibitions corticales peut (i) changer les motifs temporels déclenchés par des vocalisations conspécifiques et hétérospécifiques et (ii) modifier l'information portée par ces motifs sur l'identité des vocalisations. Nous avons enregistré l'activité neuronale dans le cortex auditif de cobayes anesthésiés en 16 sites corticaux lors de la présentation d'un jeu de vocalisations, et avons partiellement bloqué les inhibitions corticales par des applications de Gabazine (4 minutes, 10 $\mu$ m). Dans ces conditions, les réponses évoquées sont plus fortes et les motifs temporels plus marqués. L'information mutuelle quantifiée au niveau de chaque site cortical est augmentée mais l'information populationnelle au niveau de l'ensemble des 16 sites enregistrés n'est pas modifiée, un effet qui peut s'expliquer par le fait que la redondance entre les sites corticaux est augmentée. Nous avons ensuite évalué dans quelle mesure une modulation noradrenergique était susceptible de mimer les effets d'un blocage partiel des inhibitions. Bien que les agonistes utilisés ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 et  $\beta$ ) aient tous induit des modifications des réponses évoquées et de la reproductibilité des motifs temporels, aucun d'entre eux n'a induit de changements importants de l'information portée par les réponses neuronales aux vocalisations. En revanche, les effets induits par la phényléphrine, un agoniste  $\alpha$ 1, sont vraisemblablement sous-tendus par une action sur les inhibitions intra-corticales, ce qui rend plausible l'hypothèse d'une modulation noradrénergique des inhibitions corticales. Il est donc envisageable que l'action coordonnée de plusieurs systèmes neuromodulateurs puisse moduler les inhibitions corticales et ainsi changer la quantité d'information portée par les neurones corticaux sur l'identité des stimuli à discriminer.

## Summary

Over the last 10 years, the neural code involved in the perception of acoustic communication signals has become a large area of researches. The recent literature suggests that the discrimination between these signals relies more on the temporal organization of neuronal discharges rather than on global changes of firing rate. My PhD thesis aimed at determining to what extent the regulation of cortical inhibition may (i) change the temporal patterns triggered by conspecific and heterospecific vocalizations and (ii) modify the information carried by these patterns on the vocalization identity. Neuronal activity was recorded in the auditory cortex of anesthetized guinea pigs in 16 cortical sites during presentation of a set of vocalizations, and a partial blockage of intracortical inhibitions was performed by Gabazine application (4 minutes, 10 $\mu$ m). Under these conditions, evoked responses were stronger and the temporal patterns were reinforced. Mutual information quantified at each cortical site was increased but the information computed at the population level did not change, an effect that could be explained by the fact that the redundancy between cortical sites was increased. We then assessed to which extent the noradrenergic modulation can mimic the effects of a partial blockage of inhibitions. Although all the tested drugs modulated both the evoked responses and the spike-timing reliability, none of the noradrenergic agonists used here ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 and  $\beta$ ) induced significant changes in the information carried by neuronal responses. However, the effects induced by phenylephrine, an  $\alpha$ 1 agonist, seemed to involve an action on the intracortical inhibition, which suggests that a noradrenergic modulation of cortical inhibition can operate in the auditory cortex. It is therefore possible that the coordinated action of several neuromodulatory systems can modulate cortical inhibition and thus change the information carried by cortical neurons on the stimulus identity.