

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Cécile JUAN

le lundi 3 juillet 2017

Titre :

Complexité de l'intégration multisensorielle chez le primate humain et non humain : du comportement à l'électrophysiologie corticale et sous corticale

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED CLESCO : Neurosciences, comportement et cognition

Unité de recherche :

Cerco UMR 5549

Directeur/trice(s) de Thèse :

Céline CAPPE

Jury :

Suliann BEN HAMED, Rapporteur

Emmanuel PROCYK, Rapporteur

Claire RAMPON, Examinatrice

Céline CAPPE, Directrice de thèse

Remerciements

Je remercie tout d'abord Céline de m'avoir choisie pour faire partie de cette aventure multisensorielle. Ce fut une expérience riche scientifiquement mais aussi humainement. On ne peut qu'apprécier ta joie pour les sciences et ton enthousiasme que tu ne perds jamais, même dans les moments difficiles, ça a été une véritable source d'énergie pour moi.

Je remercie Michèle Fabre-Thorpe et Simon Thorpe en reprenant la direction du CerCo de m'avoir accueillie dans le laboratoire CerCo où j'ai passé de très bons moments.

Je remercie aussi Pascal Barone qui m'avait déjà fait confiance pour un stage de Master 1. Sa présence a été d'un grand soutien scientifique mais également moralement.

Je remercie Pascal Girard qui a eu la gentillesse de m'aider tout au long de ma thèse. Un grand merci pour ce travail et cet investissement.

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté de venir juger mes travaux et plus particulièrement les rapporteurs qui ont accepté de lire une thèse de plus.

Je remercie Maxime d'avoir résisté à toutes mes questions sur l'électronique et d'avoir toujours répondu présent en cas de problème.

Je remercie tout le personnel de l'animalerie qui s'est si bien occupé de Choco et Haribo et tout particulièrement à Camille qui m'a appris à sortir les animaux en chaise.

Je remercie Choco et Haribo d'avoir si bien travaillé et de m'avoir prêté leurs neurones.

Je remercie tous mes collègues de bureau d'avoir supporté mes craquages, je pense notamment à Amirouche et Manu.

Je remercie mes amis de m'avoir soutenue, motivée, nourrie, divertie, bref d'avoir été si présents, sans vous je n'en serais pas là où j'en suis dans l'état dans lequel je suis.

Je remercie ma famille pour leur soutien inconditionnel.

Enfin, je remercie Mehdi de faire partie de ma vie et de m'avoir soutenue tout au long de ces trois ans et demi.

Table des matières

1 Introduction générale.....	1
1.1 Intégration multisensorielle au niveau comportemental.....	1
1.1.1 Modifications de la perception	1
1.1.2 Modèles des processus multisensoriels	5
1.2 Bases neuronales de l'intégration multisensorielle	9
1.2.1 Neurones multisensoriels	10
1.2.2 Cortex associatifs	17
1.2.3 Implication d'aires corticales unisensorielles de bas niveau	26
1.2.4 Implication d'aires sous corticales	32
1.4 Problématique.....	38
2 Méthodes	41
2.1 Mise en place des postes d'expérimentation	41
2.1.1 Poste de comportement	41
2.1.2 Poste d'électrophysiologie	42
2.2 Comportement.....	43
2.3 Procédures chirurgicales.....	44
2.4 Electrophysiologie.....	45
2.5 Ethique	46
3 Travaux de thèse.....	47
3.1 Etude 1 : Etude chez l'homme et le macaque rhésus, de la réponse comportementale de détection de stimuli naturels et de l'influence de facteurs : saillance, congruence sémantique, changement de modalité et paramètres physiques des stimuli	47

3.1.1 Introduction	47
3.1.2 Résultats	51
3.1.3 Discussion	52
3.1.4 Article 1 : Variabilité des processus multisensoriels des stimuli naturels chez le primate humain et non humain lors d'une tâche de détection.	54
3.2 Etude 2 : Etude électrophysiologique de l'implication du gyrus cingulaire postérieur (GCP) dans les réseaux cérébraux de la multisensorialité chez le macaque rhésus	79
3.2.1 Introduction	79
3.2.2 Résultats	85
3.2.3 Discussion	88
3.2.4 Article 2 : Intégration multisensorielle et latences courtes dans le cortex cingulaire postérieur de primate.....	90
3.3 Etude 3 : Etude électrophysiologique de l'implication du Pulvinar Médian (PuM) dans les réseaux cérébraux de la multisensorialité chez le macaque rhésus	127
3.3.1 Introduction	127
3.3.2 Problématique.....	141
3.3.3 Matériels et méthodes.....	141
3.3.4 Résultats	145
3.3.5 Discussion	153
4 Discussion générale.....	159
4.1 Effet de facteurs et intérêt des stimuli naturels	161
4.2 Effets des oscillations.....	163
4.3 Bases neuronales et système pulvino-cingulaire.....	165
4.4 Intégration multisensorielle et charge cognitive.....	167

4.5 Conclusion et perspectives	168
Références bibliographiques	171
Abréviations	207
Résumés de la thèse.....	210

1 Introduction générale

1.1 Intégration multisensorielle au niveau comportemental

Notre environnement est composé de divers objets et êtres vivants qui sont autant de stimulations sensorielles que nous devons analyser. Nous devons percevoir et interagir avec cet environnement multisensoriel composé d'objets qui nous envoient des informations sensorielles de plusieurs modalités. Dans cette première partie, nous allons vous exposer comment notre perception et notre comportement sont influencés par l'intégration de stimuli multisensoriels et comment ce même comportement nous renseigne sur la façon dont le cerveau traite ces informations.

1.1.1 Modifications de la perception

1.1.1.1 Altérations

Même si notre cerveau arrive remarquablement bien à combiner différentes sources sensorielles, il arrive parfois qu'il se trompe et qu'il induise une perception erronée et un comportement inadéquat. Les cas les plus célèbres d'illusions multisensorielles sont l'effet McGurk et le ventriloquisme.

L'effet McGurk est un phénomène perceptif où des informations auditives et visuelles incongruentes vont entrer en conflit et engendrer une illusion. Cet effet a été découvert par McGurk et McDonald (1976) lorsqu'ils ont présenté à de jeunes enfants une vidéo présentant simultanément le visage d'une femme prononçant la syllabe « ga » associé à un son de syllabe « ba ». De ce conflit subtil entre la modalité visuelle et auditive, résulte, par la fusion des deux informations, une production intermédiaire « da ». Cette perception erronée de la parole est un effet très robuste puisqu'il persiste même lorsqu'on connaît les syllabes unimodales et lorsque les stimuli auditifs et visuels sont spatialement incongruents (Colin et al. 2002). Cependant, cet effet semble dépendre de la capacité de chacun à bien intégrer les informations audiovisuelles et aussi de certaines conditions de présentation, comme l'orientation du visage du locuteur (Jordan et Bevan 1997) et un décalage temporel important (200ms) (Munhall et al. 1996) vont influencer l'effet McGurk. Les premières études d'imagerie de l'effet McGurk ont révélé l'implication des cortex pariétal, frontal, temporal et de l'aire extrastriée, et toutes soulignaient déjà la place particulière du sillon temporal supérieur (STS) gauche (Jones et

Callan 2003; Sekiyama et al. 2003). Cette première intuition a été confirmée par des études plus récentes d'IRMf et de TMS (Beauchamp et al. 2010; Baum et al. 2012; Nath et Beauchamp 2012; Erickson et al. 2014a) que le STS gauche pourrait engendrer une perception «corrigée» ou fusionnée à partir de signaux auditifs et visuels contradictoires (Erickson et al. 2014b).

La ventriloquie est également une illusion perceptuelle, mais cette illusion repose sur une dissociation spatiale des percepts auditifs et visuels dans le langage (Jack et Tkurlow, 1973). En effet, le ventriloque émet un son de parole en minimisant le mouvement de ses lèvres et agite une marionnette, laissant ces seuls indices visuels comme potentielles sources de la parole entendue. Cet effet de ventriloquie a également été reproduit pour des stimuli simples tels que des bips, des flashes et des LED (Slutsky et Recanzone 2001; Vroomen et al. 2004a; Stekelenburg et Vroomen 2005), permettant ainsi un meilleur contrôle des différents facteurs qui pourraient influencer l'effet de ventriloquisme. Il est apparu que les paramètres temporels et spatiaux sont importants dans la perception fusionnée des informations auditives et visuelles (Bertelson et Radeau 1981; Slutsky et Recanzone 2001). Aucun effet attentionnel sur l'effet de ventriloquisme n'a été retrouvé (Bertelson et al. 2000; Vroomen et al. 2004a), ce qui est en faveur d'un effet sensoriel du ventriloquisme (Bertelson et al. 2000; Stekelenburg et Vroomen 2005). Une hypothèse formulée par Kitagawa et Ichihara (2002) explique le ventriloquisme par un effet de dominance visuelle dans la localisation spatiale de stimuli, due à une meilleure acuité. Les bases neuronales du ventriloquisme sont encore mal connues. Cependant, une activation de l'insula, du STS et du sillon pariéto-occipital lors d'une illusion induite par ventriloquie a été révélée par une étude en IRMf (Bischoff et al. 2007). Par la suite, il a été montré que le ventriloquisme diminuait la sensibilité à la localisation de source sonore du STG postérieur. Les auteurs ont conclu que l'information spatiale audiovisuelle conflictuelle d'un événement est associée à une atténuation du traitement de la localisation spatiale auditive par le STG postérieur (Callan et al. 2015).

1.1.1.2 Améliorations

Si l'intégration multimodale peut altérer notre perception et ainsi engendrer des illusions, généralement elle permet des améliorations perceptives. La capacité d'intégration de plusieurs sources d'informations unimodales a évolué en raison des avantages adaptatifs qu'elle apporte (Calvert 2001). L'apparition conjointe d'informations unisensorielles donnerait lieu à une désambiguïsation ou enrichissement de l'information véhiculée de

manière unimodale. Elle permettrait aussi de réduire le bruit facilitant l'extrapolation des signaux, surtout des signaux faibles. Elle apporterait également une amélioration de la perception temporelle et spatiale des stimuli. Ainsi, l'intégration multisensorielle, sous certaines conditions, améliore la perception et la compréhension du monde qui nous entoure et crée un bénéfice comportemental.

Un cas particulier d'intégration multisensorielle audiovisuelle consiste à intégrer l'information faciale et vocale des personnes qui nous entourent, notamment lors du processus de parole. En effet, la plupart des communications verbales se produit lorsque nous pouvons à la fois voir et entendre le locuteur. Cependant, la parole a souvent été considérée comme un processus purement auditif. Une des premières études multisensorielles de la parole menée par Sumbly et Pollack (1954) a montré que l'intégration de signaux audio-visuels de parole contribuait à la compréhension de l'information linguistique lorsque le signal auditif était dégradé. En effet, dans cette étude, la vision du mouvement des lèvres permettait une amélioration de la compréhension de la parole dans le bruit, à un niveau équivalent à un rapport signal sur bruit supérieur de 10 à 20dB. En d'autres mots, la lecture labiale contribuait à la perception de la parole même si le bruit environnant était augmenté. Cette recherche a été par la suite soutenue et étendue (Ma et al. 2009; Ross et al. 2007). La lecture labiale confère un véritable atout et peut être un moyen compensatoire pour les personnes souffrant d'une déficience auditive (Grant et al. 1998). Une étude conduite chez des sujets implantés cochléaires montre que la compréhension de la parole est améliorée en conditions audiovisuelles comparé à celle de sujets normo-entendants (Rouger et al. 2007). Cette meilleure performance est non seulement due à de plus grandes capacités de lecture sur les lèvres mais surtout à une meilleure capacité d'intégration multisensorielle des entrées visuelles avec un son articulé altéré. Les auteurs suggèrent que ces performances chez les sujets implantés cochléaires pourraient être dues à une réorganisation du réseau cortical impliqué dans la compréhension de la parole qui favoriserait une implication des aires visuelles.

L'intégration multisensorielle ne produit pas des améliorations perceptives seulement lors de processus cognitif de haut niveau comme lors de la parole mais permet également un bénéfice comportemental lors de tâches plus simples, avec des stimuli plus simples. Une étude pionnière dans la recherche sur l'intégration multisensorielle menée par Stein et Meredith (1993) a permis de révéler le bénéfice multisensoriel lors d'une tâche de localisation de sources auditives, visuelles ou audio-visuelles chez le chat (Figure 1.1). Pour cela, des chats étaient placés dans une arène semi-circulaire où des stimuli étaient présentés à différents

endroits, tous équidistants les uns des autres. Les chats étaient entraînés à détecter et localiser la source des stimuli et devaient s'en approcher pour obtenir une récompense alimentaire. Dans le cas où les stimulations sonores et visuelles étaient présentées conjointement, les chats présentaient de meilleures performances, appelées « gains » multisensoriels, avec une augmentation du taux de réussite et une réduction des temps de réaction.

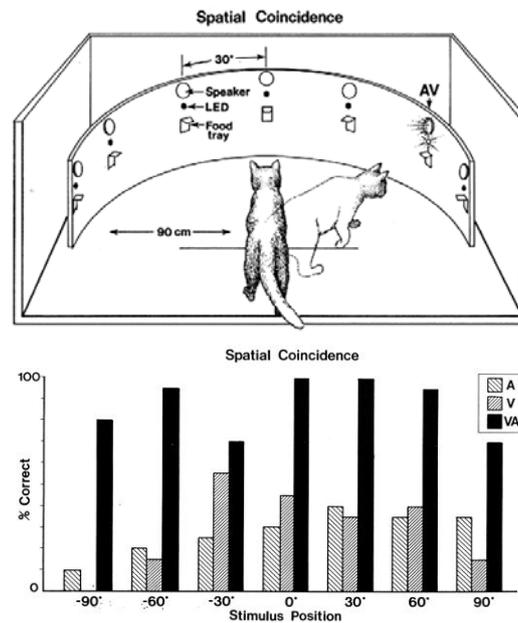


Figure 1.1 Amélioration par des stimuli multisensoriels des performances de localisation de source chez le chat (Stein 1993). Le chat, placé dans une arène semi-circulaire, devait localiser la provenance des stimuli auditifs, visuels et audio-visuels pour être récompensé. Quelle que soit la position des stimuli, les chats localisaient mieux les sources en condition multisensorielle par rapport aux conditions unisensorielles.

Par la suite, cet effet facilitateur (Figure 1.2) a été retrouvé dans de nombreuses études psychophysiques, et ceci quelles que soient les modalités sensorielles utilisées et quelle que soit la tâche : détection (Hershenson et al. 1962; Miller 1982; Giray et Ulrich 1993; Forster et al. 2002; Molholm et al. 2002; Lovelace et al. 2003), localisation (Stein et al. 1989; Miller 1991; Hughes et al. 1994; Schröger et Widmann 1998), ou identification (Miller 1982; Summerfield et al. 1987; Miller 1991; Giard et Peronnet 1999). Une étude récente a mis en évidence pour la première fois cet effet facilitateur multisensoriel chez le macaque lors d'une tâche de détection de stimuli auditifs, visuels et audio-visuels (Céline Cappe, Murray, et al. 2010).

Temps de Réaction (ms)

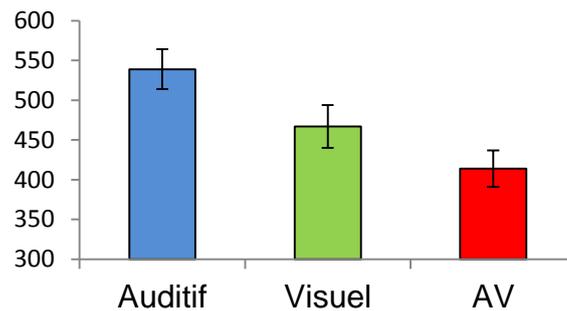


Figure 1.2 Effet facilitateur comportemental de la multisensorialité des stimuli sur les temps de réaction. Temps de réaction moyens en millisecondes (+ /- SEM) de détections de stimuli auditifs (bleu), visuels (vert) et audio-visuels (rouge) pour des stimuli proches du seuil de perception chez le macaque rhésus (Cappe et al. 2010).

1.1.2 Modèles des processus multisensoriels

Il est proposé que cet effet facilitateur multisensoriel serait dû à un phénomène de redondance du signal. La redondance de l'information réduirait la quantité globale d'informations devant être traitée pour qu'une perception et un comportement soient améliorés (Lewkowicz 2000). Plusieurs études théoriques et expérimentales ont été réalisées pour comprendre quelles sont les causes de ce phénomène de redondance (Miller 1982; Colonius 1988; Schwarz 1989; Colonius 1990; Mordkoff et Yantis 1991; Giray and Ulrich 1993; Schwarz et Ischebeck 1994; Colonius et Townsend 1997; Townsend et Wenger 2004). Ces travaux de recherches sur la compréhension du comportement ont conduit à la proposition de plusieurs modèles pour expliquer cet effet facilitateur. Raab (1962) a été le premier à suggérer un modèle appelé, modèle de la course, basé sur un principe statistique simple. Ce modèle a été développé par Miller (1982), ce qui lui a permis d'établir un deuxième modèle, appelé modèle de co-activation fondé sur une intégration des informations multisensorielles. A l'heure actuelle, ces deux modèles, très largement utilisés dans des études comportementales, sont considérés comme références dans la compréhension des traitements des informations multisensorielles et font l'objet de débats (Ulrich et al. 2007; Otto et al. 2013; Colonius 2014; Stevenson et al. 2014; Gondan et Katsumi 2015; Miller 2015).

Le modèle de la course est utilisé pour décrire et prédire comment deux stimuli unisensoriels sont traités lorsqu'il y a un effet de redondance des signaux. Dans le modèle de la course proposé par Raab (1962), le gain de redondance est une conséquence d'une

«facilitation statistique». Les temps de détection des stimuli à une seule cible varient d'un essai à l'autre. Chaque fois que deux stimuli cibles sont présentés, le stimulus qui est plus rapidement traité déclenche la réponse (i. e. ce stimulus gagne la «course»). Comme généralement les distributions des temps de traitement pour les deux stimuli se chevauchent, un traitement lent par un canal est compensé par un traitement plus rapide dans l'autre canal. En conséquence, les temps de réponse moyens pour les stimuli redondants sont plus courts que les temps de réponse moyens pour les stimuli unisensoriels. En d'autres termes, ce modèle suppose que les informations sensorielles sont traitées séparément par leur canal perceptif respectif.

A partir de cette hypothèse, Miller (1982) a défini une formule, appelée inégalité de Miller ou encore inégalité du modèle de la course, qui permet de déterminer la limite supérieure de la facilitation induite par une redondance des signaux sensoriels. Lors d'une redondance audio-visuelle, le modèle de la course se base sur les deux temps de traitements parallèles des deux entrées sensorielles (T_A et T_V) du stimulus bimodal. Le canal le plus rapide des deux remporte la course et de ce fait, détermine le temps de traitement (T_{AV}) du stimulus redondant :

$$T_{AV} = \min (T_A, T_V) \quad (1)$$

Pour décrire cet événement de redondance, la plupart des auteurs utilisent la notation $\{T \leq t\}$ où t correspond au temps de traitement en absence d'effet de redondance (Miller 1982). Si on reprend l'équation (1), T_{AV} en condition de redondance est inférieur à t si le temps de traitement de la composante auditive ou de la composante visuelle est inférieur à t :

$$\{T_{AV} \leq t | AV\} = \{T_V \leq t | AV\} \cup \{T_A \leq t | AV\} \quad (2)$$

où $|AV$ signifie que les temps de traitement pris en compte dans cette équation se réfèrent aux temps de traitement dans un contexte d'un effet de redondance des signaux audio-visuels.

Pour pouvoir mettre en application le modèle de la course avec des données de temps de réaction, il nous faut considérer les probabilités P de traitements des signaux. La probabilité d'une union de deux événements comme dans l'équation (2) est donnée par l'inégalité de Boole qui indique que la probabilité de l'union d'un événement X et d'un événement Y est

toujours inférieure ou égale à la somme des probabilités pour des événements pris individuellement :

$$P(X \cup Y) \leq P(X) + P(Y) \quad (\text{Inégalité de Boole})$$

L'application de l'inégalité de Boole à l'équation 2 donne la formule suivante :

$$P(T_{AV} \leq t | AV) \leq P(T_A \leq t | AV) + P(T_V \leq t | AV) \quad (3)$$

Comme déjà mentionné ci-dessus, toutes les probabilités dans l'inégalité 3 se rapportent aux temps de traitement dans le contexte d'un effet de redondance. Cependant, comme selon le modèle de la course, les traitements des canaux sensoriels se font indépendamment, on peut émettre l'hypothèse que le contexte sensoriel (uni- vs multi-sensoriel) n'influence pas le temps de traitement des informations, c'est ce qu'on appelle l'effet d'indépendance du contexte. Plus précisément, l'indépendance du contexte présuppose que les temps de traitement de la composante auditive du signal multisensoriel redondant présentent la même distribution que les temps de traitement d'un signal auditif seul, et il en est de même pour le signal visuel. Il en résulte que :

$$P(T_A \leq t | AV) = P(T_A \leq t | A) \quad (4a)$$

$$P(T_V \leq t | AV) = P(T_V \leq t | V) \quad (4b)$$

L'équation (3) devient alors :

$$P(T_{AV} \leq t | AV) \leq P(T_A \leq t | A) + P(T_V \leq t | V) \quad (5)$$

Cependant, les temps de réponse (TR) qui sont mesurés lors d'une étude comportementale incluent les temps de traitements neuronaux ainsi que les temps des réponses motrices M. Considérant que $TR = T + M$, l'équation (5) devient alors :

$$P(T_{AV} \leq t | AV, M) \leq P(T_A \leq t | A, M) + P(T_V \leq t | V, M)$$

Ce qui conduit à la relation des temps de réponses suivante :

$$P(TR_{AV} \leq t) \leq P(TR_A \leq t) + P(TR_V \leq t) \quad (6)$$

Cette dernière formule (6) est l'une des formules utilisées pour analyser les temps de réponse lorsqu'il y a un effet de redondance des signaux. Il est important de comprendre, ici,

que l'inégalité de Boole n'exige pas que les temps de traitement des deux canaux soient indépendants. En effet, l'intersection des deux événements est rendue supérieure ou égale à 0 (i.e. $P(T_A \cap T_V) \geq 0$), ce qui se traduit par un signe d'inégalité dans l'équation de Boole et de ce fait dans l'équation (6). Ce modèle prend en compte une possible dépendance comme indépendance des deux canaux sensoriels et reste cohérent avec un scénario dans lequel le participant se concentre sur un canal, auditif par exemple, dans un essai donné (T_A est le plus rapide) et sur l'autre canal, visuel dans notre exemple, dans un autre essai (T_V est le plus rapide).

Cependant, l'équation de la réunion de deux événements complète et non approximée est la suivante :

$$P(TR_{AV}) = P(TR_A \cup TR_V) = P(TR_A) + P(TR_V) - P(TR_A \cap TR_V) \quad (7)$$

Avec $P(TR_A \cap TR_V) = P(TR_A) * P(TR_V|TR_A)$. Dans l'hypothèse où les temps de traitement des canaux sont indépendants, $P(TR_A) * P(TR_V|TR_A)$ devient $P(TR_A) * P(TR_V)$, ce qui, une fois remplacée dans l'équation (7), donne :

$$P(TR_{AV} \leq t) = P(TR_A \leq t) + P(TR_V \leq t) - P(TR_A \leq t) * P(TR_V \leq t) \quad (8)$$

Cette égalité (8) est une deuxième formule qui permet l'analyse de l'effet de redondance des signaux sur les temps de réaction et est également parfois utilisée.

En effet, les formules (6) et (8) divergent conceptuellement et chacune d'entre elles présentent des limitations qui poussent les chercheurs à choisir l'une plutôt que l'autre. Par exemple, certains chercheurs ne recommandent pas l'utilisation de la deuxième (équation (8)) parce que l'hypothèse d'indépendance des canaux n'est pas justifiée.

Quelle que soit la formule utilisée, les interactions multisensorielles sont le plus souvent étudiées, non pas à partir des distributions des temps de réponse, mais à partir des fonctions de distribution cumulative (CDF) des temps de réactions (Figure 1.3). Les CDF représentent la probabilité cumulée de réponses en fonction du temps. Il est souvent observé que l'effet de redondance engendre un gain supérieur à celui prédit par le modèle de la course. Plus précisément, la CDF des temps de réaction des essais multisensoriels est souvent supérieure (décalée vers la gauche) à la somme des CDF des stimuli unisensoriels. Dans ce cas, l'inégalité de Miller n'est pas respectée, signe que le modèle de la course n'explique pas la facilitation audiovisuelle observée et que l'hypothèse d'indépendance est fautive. Miller (1982)

a suggéré que les deux sources sensorielles induiraient des activations combinées et que cette intégration permettrait une initiation plus rapide de la réponse (Blurton et al. 2014; Schwarz 1989; Schwarz et Ischebeck 1994; Diederich et Colonius 2004).

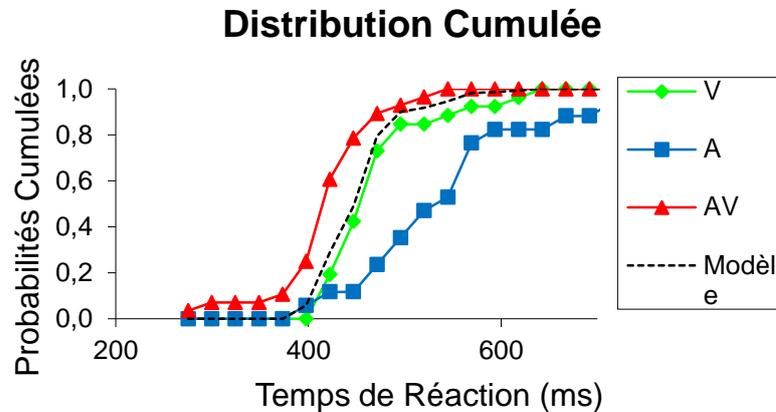


Figure 1.3 Distribution cumulée de la probabilité de réponse en fonction des temps de réactions. Les courbes cumulées ont été représentées pour les modalités visuelle (vert), auditive (bleu) et audiovisuelle (rouge), ainsi que pour le modèle de la course (pointillé). Ces temps de réaction sont les mêmes que ceux de la figure 1.2, de ce fait sont les temps de détection de stimuli proches du seuil de perception par des macaques rhésus (Cappe et al. 2010). Il est à noter, ici, que la courbe cumulée en condition multisensorielle est décalée vers la gauche par rapport à la courbe du modèle de la course, révélant une convergence des informations sensorielles.

1.2 Bases neuronales de l'intégration multisensorielle

Même si les méthodes décrites précédemment sont utiles pour étudier l'intégration multisensorielle et fournissent des informations pertinentes sur la façon dont les stimuli sensoriels sont combinés pour induire un percept et un comportement adaptés, l'utilisation seule de ces méthodes ne nous laisse appréhender que partiellement les processus qui sous-tendent le traitement multisensoriel. Pour mieux comprendre ces phénomènes, il est nécessaire de compléter ces analyses comportementales par l'étude des activations cérébrales qui nous renseigne davantage sur les mécanismes des interactions multisensorielles et leur relation avec la perception et le comportement. Dans cette partie, sont rapportés les résultats obtenus soit au niveau neuronal via des enregistrements électrophysiologiques, soit au niveau structurel à l'aide d'enregistrements LFP et EEG ou encore d'IMRf.

1.2.1 Neurones multisensoriels

Les premiers neurones multisensoriels décrits sont les neurones des couches profondes du colliculus supérieur chez le chat. Dans cette structure, 55% des neurones répondent à des stimuli visuels, auditifs et/ou somesthésiques (Wallace et al. 1996; Stein, 1993). Ces travaux ont permis de révéler que pour identifier un neurone comme étant multisensoriel, il faut obtenir une différence significative entre la réponse bimodale et la réponse évoquée par le stimulus unimodal le plus efficace (Figure 1.4) (Meredith et Stein 1986b; Wallace et al. 1996; Bell et al. 2001; Bell et al. 2003; Ghazanfar et al. 2005). Cependant, cette définition du neurone multisensoriel a évolué au cours des recherches effectuées dans ce domaine.

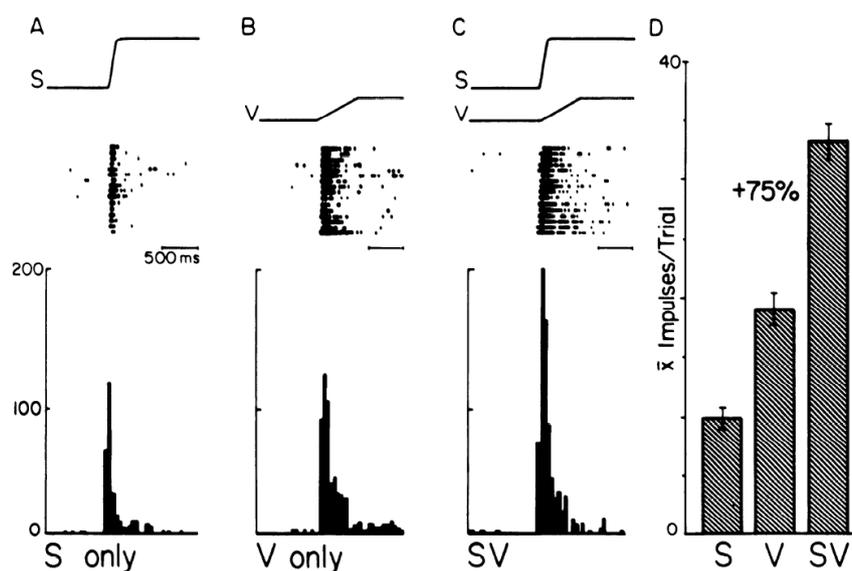


Figure 1.4 Exemple de neurones multisensoriels visuel et somatosensoriel dans le colliculus supérieur chez le chat (Meredith et Stein 1986b). Ce neurone répond à toutes les modalités unisensorielles et présente une réponse multisensorielle augmentée de 75% de la réponse visuelle qui est, pour ce neurone, la meilleure réponse unisensorielle.

C'est de manière assez intuitive qu'on définit un neurone comme étant unisensoriel lorsqu'il répond (i.e. lorsque son taux de décharge moyen diffère de celui de base) dans une seule modalité sensorielle et que cette réponse n'est pas modulée par l'ajout simultané d'une autre modalité sensorielle. A l'inverse, un neurone répondant dans deux ou trois modalités sensorielles est dit bi- ou tri-modal, respectivement (Meredith et Stein 1983; Stein et Stanford 2008). Mais des réponses neuronales à différentes modalités sensorielles ne signifient pas nécessairement une intégration de ces informations sensorielles (Stein et al. 2009). En revanche, une augmentation de la réponse neuronale en condition multisensorielle par rapport

à celles en conditions unisensorielles est un indice d'intégration multisensorielle. Cet indice, appelé « indice d'amplification » est calculé selon la formule suivante :

$$I_{AMP} = \frac{|MS| - |U_{max}|}{|MS| + |U_{max}|} \times 100$$

Ce calcul permet de déterminer si l'ajout d'une information sensorielle engendre une augmentation ou une suppression de réponse. Lorsqu'un second canal sensoriel est stimulé, un changement dans l'activité neuronale ne peut se produire que si les deux canaux sensoriels interagissent, que l'effet soit mélioratif ou suppressif. Par conséquent, certains neurones, qui présentent des schémas d'activités de neurone unisensoriel, peuvent montrer une amélioration ou une suppression multisensorielle lors de présentation bimodale. Ces neurones d'apparence unimodale sont également des neurones multisensoriels (Figure 1.5) (Allman et Meredith 2007; Avillac et al. 2005). Par ailleurs, dans des structures de plus haut niveau, recevant des afférences de plusieurs aires corticales et sous corticales et recevant potentiellement des informations déjà multisensorielles, l'indice d'amplification permet de qualifier et de quantifier l'effet multisensoriel.

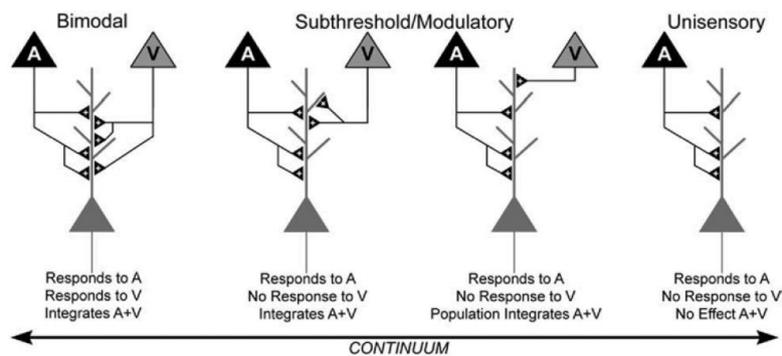


Figure 1.5 Schéma reflétant la diversité des neurones sensoriels. Stein (2012) a proposé un continuum des propriétés de ces neurones allant de neurones multisensoriels bimodaux qui répondent à deux stimuli unisensoriels (à gauche de la figure) jusqu'aux neurones unisensoriels qui ne répondent qu'à une seule modalité (pas d'effet d'ajout sensoriel, à droite de la figure). Des neurones intermédiaires sont multisensoriels « unimodaux » (au centre de la figure) qui ne répondent qu'à une seule modalité sensorielle modulée par l'ajout d'une seconde modalité.

Pour aller plus loin dans la caractérisation de la multisensorialité, un autre indice appelé « indice d'additivité » permet de déterminer la relation entre les réponses neuronales multisensorielles et unisensorielles (Figure 1.6). Plus précisément, cet indice permet de

regarder si la réponse multisensorielle s'explique par une simple sommation des réponses unisensorielles et est donc calculé selon la formule suivante :

$$I_{ADD} = \frac{|MS| - |\sum U|}{|MS| + |\sum U|} \times 100$$

Dans le cas où l'indice d'additivité calculé est nul, il y a additivité des réponses unimodales pour donner la réponse multimodale et leur relation est linéaire. Dans le cas où l'indice calculé est positif, l'activité multisensorielle dépasse la somme des activités unisensorielles, on parle alors de supra-additivité. A l'inverse, la sous-additivité se réfère à un indice négatif, i. e. une activité multisensorielle inférieure aux réponses unisensorielles. Par conséquent, un neurone qui présente une suppression multisensorielle ne peut qu'être sous-additif, contrairement à un neurone avec une augmentation multisensorielle qui peut être supra-additif, additif ou même sous-additif. Des expériences menées chez le singe, le chat et le rongeur ont identifié des neurones avec une dépression de réponse, un effet parfois si puissant que, par exemple, un stimulus auditif peut supprimer une réponse visuelle même si elle est robuste (Meredith et Stein 1983; Stein et al. 1996).

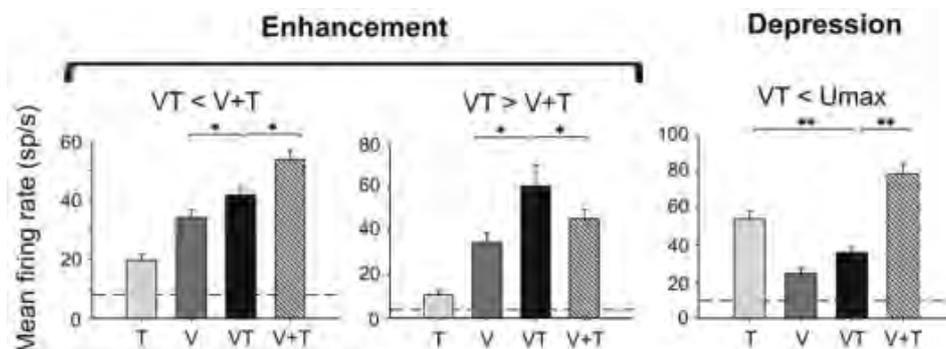


Figure 1.6 Exemples de différents types de réponses multisensorielles visuo-tactiles dans VIP (Avillac et al. 2007). Le premier exemple (gauche de la figure) présente une réponse multisensorielle (VT) plus importante que la meilleure réponse unisensorielle (V) et de ce fait est augmentée. De plus, la réponse multisensorielle est inférieure à la somme des activités unisensorielles (V+T) et est donc sous-additive. Le deuxième exemple (centre de la figure) a une réponse multisensorielle augmentée et supra-additive. Enfin, le dernier exemple (droite de la figure) a une réponse multisensorielle diminuée et sous-additive.

Au cours de leurs travaux, Stein et Meredith ont également observé que l'intégration des informations multisensorielles dépendait de certaines conditions de relations entre les sources unisensorielles, ce qui les a amenés à former trois règles fondatrices de l'intégration multisensorielle: la règle spatiale, la règle temporelle et le principe d'efficacité inverse.

La règle spatiale stipule que deux stimuli unimodaux engendrent une meilleure réponse neuronale intégrative lorsqu'ils coïncident spatialement (Figure 1.7) (Meredith et Stein 1986; Stein et al. 1996; Wallace et al. 1998). En effet, les neurones multisensoriels du CS ont des champs récepteurs unimodaux qui se chevauchent. Plus précisément, un neurone multisensoriel ayant un champ récepteur visuel sur l'hémi-champ droit aura un champ récepteur auditif couvrant une partie de la zone droite par rapport à l'axe du corps, et un champ récepteur somesthésique couvrant la partie droite du corps de l'animal (Stein et al. 1993; Stein et Wallace 1996). Puisque les cartes sensorielles des neurones multimodaux sont alignées, ces stimuli activeront donc les mêmes neurones. De par ce chevauchement des champs récepteurs, une présentation des stimuli dans leur champ récepteur respectif évoque un taux de décharge augmenté du neurone, dépassant souvent la réponse unimodale maximale, voire la somme des réponses unimodales. Cette augmentation de la réponse neuronale est spécifique à l'intégration multisensorielle puisqu'elle n'est pas causée par deux stimuli de la même modalité (Kadunce et al. 1997). A l'inverse, lorsque les stimuli divergent spatialement, il y a absence ou dépression de la réponse du neurone, alors inférieure aux réponses unimodales (Stein et al. 1988; Stein et al. 1989; Jiang et al. 2002; Kadunce et al. 1997). Cette divergence spatiale se retrouve notamment lorsque les indices proviennent de deux événements différents de deux endroits différents de l'espace. Dans un tel cas, si l'un des stimuli tombe dans le champ récepteur d'un neurone multisensoriel donné, l'autre stimulus risque de tomber en dehors du champ récepteur correspondant du même neurone multisensoriel. Il paraît tout à fait écologique qu'il n'y ait pas de possibilité à relier ces deux informations unisensorielles.

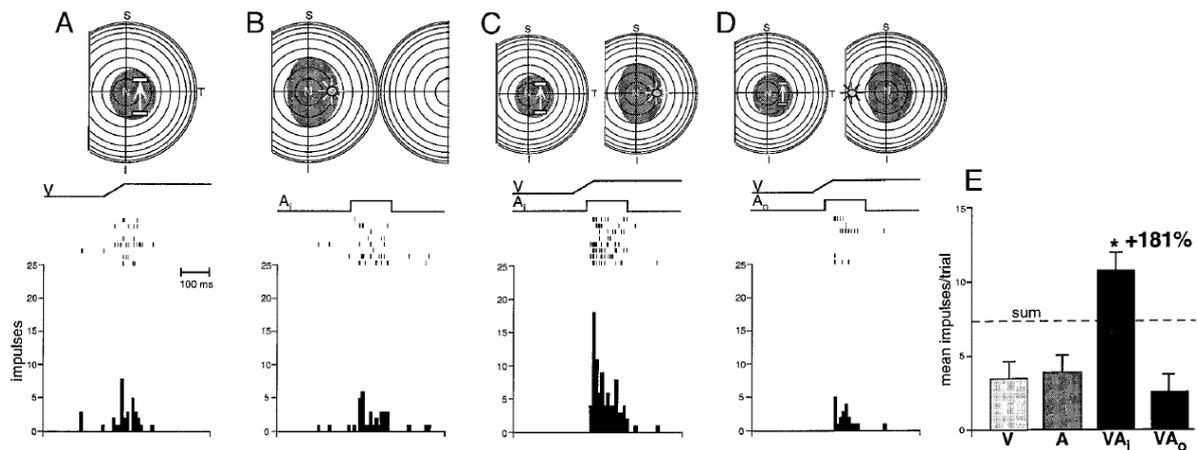


Figure 1.7 Exemple de neurone du CS sensible à la congruence spatiale (Wallace et al. 1998). Ce neurone répond aux modalités auditive seule et visuelle seule et présente une réponse multisensorielle augmentée et supra-additive lorsque les stimuli sont présentés dans les champs récepteurs auditif et visuel du neurone. En revanche, lorsque l'un d'entre eux (A) est présenté en dehors de son champ récepteur, la réponse multisensorielle n'est pas augmentée et reste équivalente à celle du stimulus unisensoriel visuel.

De même que la règle spatiale, la règle temporelle stipule qu'une synchronie des stimuli unisensoriels engendre une meilleure intégration multisensorielle (Figure 1.8). A l'image du chevauchement des champs récepteurs, c'est le recouvrement des patterns d'activité évoqués par deux stimuli unimodaux, plutôt qu'une parfaite synchronie physique des stimuli, qui déterminera la réponse maximale (Meredith et al. 1987). Cependant, ce facteur est plus souple et apporte moins de contraintes au système car une fenêtre temporelle est tolérée pour permettre l'intégration multisensorielle. Meredith et collaborateurs (1987) ont observé l'effet d'intégration multisensorielle maximal lorsque la fenêtre temporelle entre les événements auditifs et visuels était inférieure à 100ms. En dehors de cette fenêtre, une réponse augmentée était quand même retrouvée, avec un déclin progressif de cette augmentation pour des disparités temporelles de plus en plus importantes. Une augmentation supplémentaire de la disparité temporelle peut même entraîner l'inhibition des cellules. Cette fenêtre temporelle permet aux neurones de réagir à des stimulations qui, même si elles sont émises au même instant et proviennent du même événement, n'arrivent pas obligatoirement en même temps aux organes récepteurs, en raison des vitesses de conduction différentes (les ondes lumineuses se propagent environ à 300000 km/s, les ondes sonores environ à 340 m/s). Des différences de temps de traitement en fonction des modalités sensorielles peuvent également induire une désynchronisation des informations arrivant jusqu'aux neurones du CS. Il apparaît que les informations auditives atteignent le CS plus rapidement que les informations somesthésiques, qui transitent plus rapidement que les informations visuelles. Par conséquent, les différentes

informations issues d'un même évènement activent les neurones multisensoriels à différentes latences. Pour pallier à ces différences temporelles, les stimuli induisent en général une activité neuronale qui dure suffisamment longtemps pour permettre un chevauchement des activités induites par les différentes composantes et donc leur intégration. Ce fonctionnement explique la fenêtre temporelle relativement large au cours de laquelle l'intégration multisensorielle est possible (Meredith et al. 1987). Royal et collaborateurs (Royal et al. 2009) ont constaté que la fenêtre temporelle entre deux stimuli détermine le signe et l'ampleur de leur interaction, ce qui souligne d'autant plus l'importance de ce facteur dans les processus d'intégrations multisensorielles.

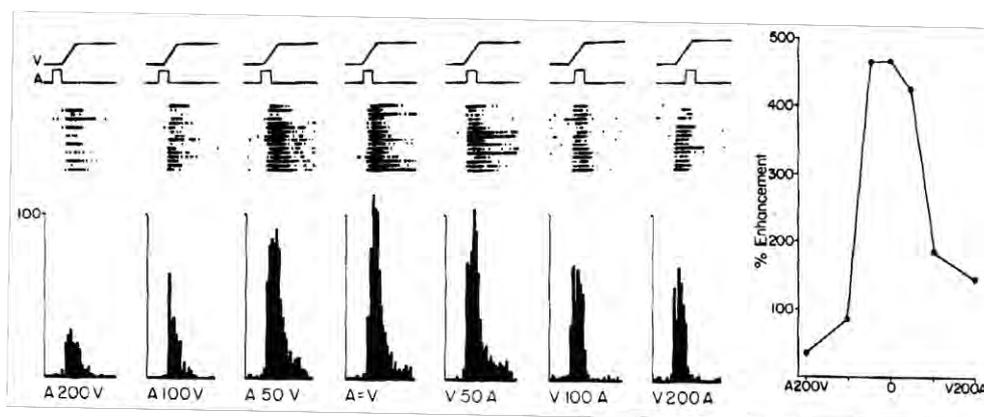


Figure 1.8 Exemple de neurone du CS sensible à la congruence temporelle (Meredith et al. 1987). L'activité de ce neurone varie en amplitude avec le délai entre les stimulations auditive et visuelle. Plus précisément, on peut voir sur la quantification de la réponse neuronale (figure de droite) que la réponse est maximale pour des stimuli synchrones ou pour des délais inter-stimulus très courts et diminue progressivement plus le délai inter-stimulus augmente.

Les relations spatiales et temporelles semblent être critiques pour sélectionner les stimuli appartenant à un même évènement et déterminer les entrées sensorielles qui doivent être associées. C'est donc dans certaines conditions de congruence spatiale et temporelle que la meilleure intégration multisensorielle aura lieu. Cependant, pour des conditions spatiales et temporelles identiques, le gain multisensoriel, représenté par cette augmentation de l'activité neuronale en condition multisensorielle, est plus important lorsque les stimuli unimodaux sont faiblement détectables (Figure 1.9). C'est ce que Meredith et Stein ont appelé le principe d'efficacité inverse (Meredith et Stein 1986b). En effet, des stimuli faiblement saillants vont apporter des informations appauvries et donc engendrer des activités neuronales unimodales faibles. Il sera alors plus facile que l'augmentation d'activité neuronale engendrée par des stimuli multisensoriels congruents soit supra-additive (supérieure à la somme des entrées unisensorielles), résultat qui est souvent retrouvé (Corballis 1998; Calvert et al. 2000).

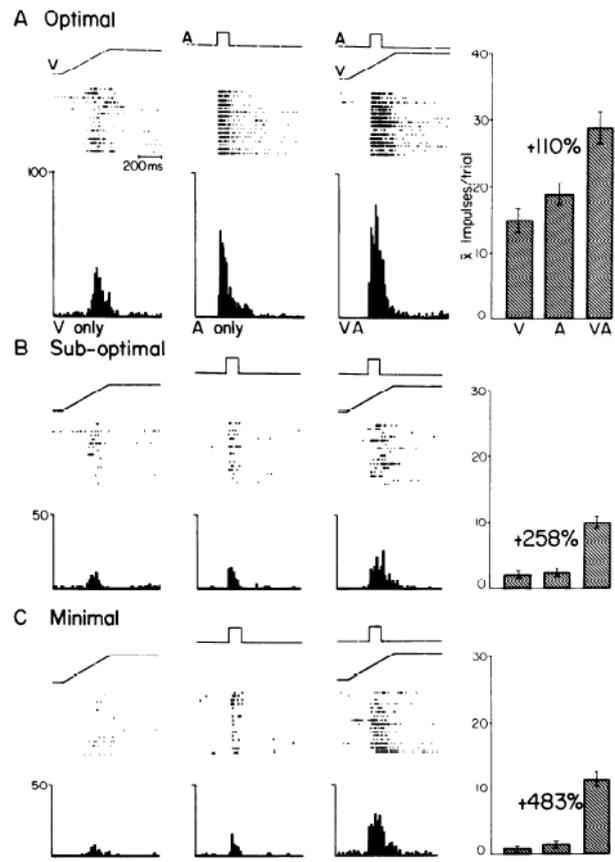


Figure 1.9 Exemple de neurone qui suit le principe d'efficacité inverse (Meredith et Stein 1986b). Ce neurone présente une augmentation de la réponse multisensorielle de 110% pour des stimuli saillants (A), une augmentation de 258% pour des stimuli peu saillants (B) et une augmentation de 483% pour des stimuli proches du seuil de perception (C). De ce fait, le gain multisensoriel est d'autant plus important que les stimuli sont peu saillants et engendrent une réponse neuronale faible.

Les principes découverts par Stein et ses collègues que nous venons d'énoncer sont devenus dogmatiques et sont utilisés comme cadres pour l'étude des interactions multisensorielles dans les aires aussi bien sous-corticales que corticales. Comme nous venons de le voir, ces trois règles ont été établies à partir d'enregistrements neuronaux dans le CS chez le chat. Actuellement, des équipes cherchent à savoir si elles s'appliquent également au niveau comportemental, mais il semble que d'autres facteurs entrent en jeu et que leurs effets soient dépendants les uns des autres (Stevenson et al. 2012; Nidiffer et al. 2016; Krueger Fister et al. 2015). Ce sont autant d'aspects qui rendent la compréhension des mécanismes multisensoriels difficile, un point développé dans la partie 3.1 de cette thèse.

1.2.2 Cortex associatifs

De par l'organisation hiérarchisée des aires corticales dites unisensorielles et parce que l'intégration multisensorielle était pensée comme étant un processus de haut niveau, il était naturel de rechercher les centres intégratifs au sein du cortex dans des régions de haut niveau. C'est ainsi que des cortex associatifs ont été localisés dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux (Figure 1.10). Dans cette partie, nous avons développé les découvertes réalisées dans le sillon temporal supérieur, le sillon intrapariétal, le cortex frontal et le sillon ectosylvien antérieur, découvertes qui montrent leur rôle dans les processus multisensoriels.

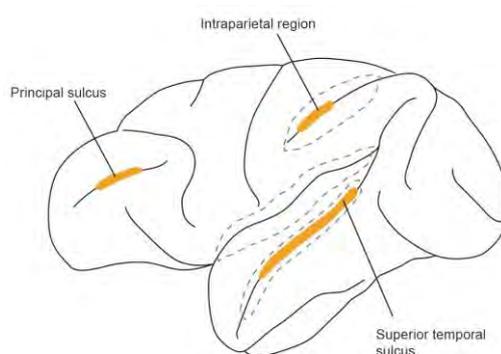


Figure 1.10 Schéma des aires multisensorielles dans le cortex de haut niveau chez le primate non humain (Ghazanfar et Schroeder 2006).

1.2.2.1 Sillon supérieur temporal (STS)

La partie supérieure du sillon temporal supérieur (STS), appelée aire supérieure temporale polysensorielle STP contient des neurones multisensoriels qui répondent à des stimulations visuelles, auditives et somatosensorielles (Desimone et Gross 1979). Ces premiers résultats ont été par la suite confirmés par d'autres études électrophysiologiques (C. Bruce et al. 1981; Hikosaka et al. 1988). Il a d'ailleurs été montré que plus de la moitié des neurones des régions «visuelles» répondent aux stimuli auditifs et/ou somatosensoriels (Barraclough et al. 2005; Beauchamp et al. 2008), preuve d'une grande importance de cette structure dans le traitement des informations multisensorielles. Les entrées visuelles sont très précoces comme en témoignent les latences courtes observées, légèrement plus longues que celles de V1, conférant au STS un statut de convergence particulier (Schroeder et al. 1998).

L'homologue humain, localisé dans le STS postérieur et baptisé STSms (pour multisensoriel), répondrait, lui aussi, à des stimulations auditives, visuelles et

somatosensorielles et semble voir son activité augmentée en condition multisensorielle par rapport aux modalités unisensorielles (Beauchamp et al. 2008). D'autres études d'imagerie ont montré une convergence multisensorielle dans la région du STS et pas simplement limité au STP (Barraclough et al. 2005).

Le STS semble suivre les trois règles de l'intégration multisensorielle décrites dans le Colliculus Supérieur chez le chat (cf partie 1.2.1). En effet, l'activité de cette aire polymodale est affectée par la congruence temporelle (Calvert et al. 2001; Marchant et al. 2012), la congruence spatiale (Macaluso et al. 2004) et semble suivre le principe d'efficacité inverse (Stevenson and James 2009; Werner and Noppeney 2010a). De plus, la congruence sémantique modifie le niveau d'activité du STS au niveau structural chez l'homme (Calvert et al. 2000; Noppeney et al. 2008; Erickson et al. 2014b; Watson et al. 2014), et au niveau neuronal chez le macaque (Barraclough et al. 2005; Dahl et al. 2010).

Les connexions de STP comprennent des afférences visuelles provenant des aires visuelles postérieures pariétales (Seltzer and Pandya 1978; Seltzer et Pandya 1994; Cusick et al. 1995; Lewis et Van Essen 2000) et d'aires du lobe temporal telles que le cortex inféro-temporal, l'aire médiale supérieure temporale (MST), l'aire médiale temporale (MT) et l'aire du fond du sillon supérieur temporal (FST) (Boussaoud et al. 1990; Kaas et Morel 1993; Cusick et al. 1995). Des afférences provenant de la partie visuelle du noyau pulvinar du thalamus peuvent aussi fournir une partie de l'activation visuelle (Bruce et al. 1986). Dans la région STP, une population de neurones avec des connexions de type feedback se projette vers le cortex visuel primaire (Falchier et al. 2002). La région STS a également diverses connexions avec le cortex préfrontal (Cusick et al. 1995), avec le cortex pariétal postérieur (Seltzer et Pandya 1994; Lewis et Van Essen 2000a) et avec le cortex cingulaire postérieur (Seltzer and Pandya 1994). La région STP reçoit aussi des afférences auditives provenant de la région "belt" du cortex auditif (Morel et al. 1993) mais considérablement plus de la région "parabelt" (Seltzer et Pandya 1978; Seltzer et Pandya 1994; Hackett et al. 1998).

Des études plus récentes se sont focalisées sur le rôle du STS et ont émis l'hypothèse de son implication dans l'intégration voix/visage des congénères aussi bien chez l'homme (Calvert et al. 2000; Macaluso et al. 2004; Campanella et Belin 2007; Noppeney et al. 2008; Bishop et Miller 2009; Erickson et al. 2014; Beer et al. 2013) que chez le singe (Ghazanfar et al. 2008; Chandrasekaran et Ghazanfar 2009). L'activation du STS est prolongée pour des stimuli voix/visage familiers rapport aux stimuli inconnus, ce qui témoigne de l'implication

du STS dans l'identification des personnes (Gonzalez et al. 2011; Yovel et Belin 2013). Un autre argument en faveur du rôle du STS dans l'identification des personnes est sa sensibilité à l'incongruence des associations voix/visage (Watson et al. 2013). En réalité, on pourrait penser que le STS a plus largement un rôle dans la communication puisqu'il a été montré comme intégrant des informations émotionnelles de stimuli voix/visage (Watson et al. 2014), mais aussi comme répondant à des stimuli multisensoriels d'actions réalisées par autrui (Barraclough et al. 2005; Beer et al. 2013). Cependant, d'autres études ont montré que le STS avait un rôle dans la reconnaissance multisensorielle d'objets (Beauchamp 2005; Stevenson et James 2009; Werner et Noppeney 2010a; Werner et Noppeney 2010b; Campanella et Belin 2007) et la détection multisensorielle des caractéristiques temporelles (Herdener et al. 2009; Marchant et al. 2012) et spatiales (Maier et al. 2008) des objets. Il semble également s'activer lors de visualisation passive de scènes naturelles audio-visuelles dynamiques chez le primate non humain (Kayser et al. 2009). Le STS pourrait être impliqué dans une tâche de reconnaissance du mouvement biologique perçu visuellement (Grossman et Blake 2001; Vaina et al. 2001) et proprioceptivement (Kavounoudias et al. 2008). Tous ces résultats soutiennent bien l'hypothèse proposée par Calvert et collaborateur (Calvert 2001b) d'un rôle général du STS dans la synthèse de la parole et de la perception du mouvement biologique général.

1.2.2.2 Sillon intrapariétal (IPS)

Les régions multisensorielles du sillon intrapariétal comprennent les berges latérale et médiale ainsi que le fond du sillon (Duhamel et al. 1998; Grunewald et al. 1999). Chez les macaques, différentes aires ont été définies et leur nom fait, en général, référence à leur localisation dans le sillon intrapariétal (IPS). Le plus communément, on distingue les aires postérieure (PIP), médiale (MIP), latérale (LIP), ventrale (VIP) et antérieure (AIP) intrapariétales. Des études anatomiques (Lewis et Van Essen 2000a et 2000b) et physiologiques (Grunewald et al. 1999; Linden et al. 1999) ont apporté des preuves de convergence multisensorielle dans des régions du sillon IPS.

Bien que le LIP, situé sur le tiers postérieur de la berge latérale de l'IPS, ait été longtemps considéré comme unimodal, les neurones de cette région semblent être multisensoriels. Le LIP est connecté avec de nombreuses aires visuelles des voies ventrale et dorsale (Blatt et al. 1990; Baizer et al. 1991; Lewis et Van Essen 2000a), ce qui fait de cette structure une aire pouvant recevoir des informations ascendantes. Il reçoit également des

afférences visuelles du cortex cingulaire antérieur, du cortex insulaire, du claustrum et d'aires préfrontales (Blatt et al. 1990; Baizer et al. 1991; Lewis et Van Essen 2000a), qui fournissent des informations descendantes. L'aire LIP projette directement et via le thalamus, vers de nombreuses aires visuelles corticales et projette vers des aires importantes dans l'oculomotricité, comme le colliculus supérieur et le Frontal Eye Field (FEF) (Andersen et al. 1985; Andersen et al. 1990; Blatt et al. 1990; Baizer et al. 1993). Les principales afférences auditives proviennent du cortex temporo-parietal (Pandya et Kuypers 1969; Divac et al. 1977; Hyvärinen 1982), notamment dans la zone « parabelt » du cortex auditif (Kaas et al. 1998). Les entrées auditives dans LIP peuvent également provenir d'aires multisensorielles comme le cortex frontal ou encore le colliculus supérieur (Kaas et al. 1998; Kaas et Hackett 1999). Les informations somesthésiques sont envoyées à l'aire LIP à partir de l'aire S2v et des noyaux cunéiformes (Prevosto et al. 2011).

Un pan de la recherche s'est intéressé tout particulièrement aux réponses visuelles du LIP (Bisley et al. 2011). Des études électrophysiologiques l'ont impliqué dans le contrôle moteur (Mountcastle et al. 1975) ou dans l'attention visuelle (Lynch et al. 1977; Robinson et al. 1978; Bushnell et al. 1981). Ces résultats ont conduit à un débat sur le rôle du LIP, certains suggérant que l'activité de LIP représentait l'intention motrice (Andersen 1995; Mazzoni et al. 1996; Snyder et al. 1998; Snyder et al. 2000), tandis que d'autres suggéraient qu'elle représentait l'attention (Colby et al. 1996; Gottlieb et al. 1998). Kusunoki et ses collaborateurs ont suggéré que LIP agissait comme une carte des priorités et guiderait l'attention ainsi que les réponses motrices (Kusunoki et al. 2000). Une carte de priorité, appelée initialement carte de saillance, a été proposée par Koch et collaborateurs (Koch et Ullman 1985; Itti et Koch 2000; Walther et Koch 2006). Ce modèle permet de rapporter la saillance de chacune des entrées ascendantes des stimuli environnants ainsi que celle des entrées descendantes d'aires corticales supérieures (règles, information sur la récompense, action précédente...). Cette carte de priorité permettrait de moduler l'attention vers le stimulus pertinent et influencerait la réponse comportementale. Cette théorie est d'ailleurs corroborée par le fait que les neurones de LIP répondent d'avantage à des distracteurs saillants qu'à des distracteurs peu saillants (Arcizet et al. 2011).

D'autres études électrophysiologiques se sont penchées sur réponses auditives et visuelles de LIP (Cohen 2009). Grunewald et collaborateurs (Grunewald et al. 1999) ont entraîné des singes à réaliser une tâche de fixation d'une lumière et ont introduit, à différentes localisations, des indices auditifs. Ils ont pu voir que l'activité neuronale de LIP était

inchangée par la présence de ces stimuli. Sachant que l'aire LIP avait potentiellement un rôle de carte de priorités, on peut spéculer que, dans cette expérience, l'indice auditif n'engendrait pas de modification d'activité parce que cette information était non pertinente pour la réalisation de la tâche et donc n'entrait pas dans la carte des priorités. Cette hypothèse a été testée en enregistrant l'activité de LIP pendant que les singes écoutaient des stimuli auditifs et fixaient soit une lumière centrale, soit dans le noir sans lumière centrale. Dans ces conditions, l'activité neuronale de LIP était modulée par des stimuli auditifs. Lors de la fixation de la lumière, les neurones LIP ne codent pas pour les stimuli auditifs, mais ils codent pour ces mêmes stimuli quand le stimulus visuel compétitif est retiré de l'environnement. Ces données confirment donc bien l'hypothèse d'un rôle de LIP dans le codage de la saillance relative des stimuli (Gifford et Cohen 2004).

L'aire VIP, quant à elle, reçoit des afférences visuelles principalement par LIP, ainsi que par PO et MST (Lewis et Van Essen 2000b), des afférences somatosensorielles par les aires postérieures pariétales 5 et 7 et le cortex insulaire (Lewis et Van Essen 2000b) et des afférences auditives provenant de la région dorso-latérale du cortex auditif (Hackett et al. 1998b). D'autres connexions provenant du cortex pré-moteur et des aires visuo-motrices du lobe frontal ont été établies (Rizzolatti et al. 1998). Des neurones de VIP répondent à des stimuli unimodaux visuels, auditifs, somatosensoriels et vestibulaires alors que d'autres neurones sont bi- ou tri-modaux et ont les champs récepteurs de chacune des sensorialités qui se recouvrent dans l'espace (Bremmer et al. 2002a; Avillac et al. 2005; Schlack et al. 2005; Duhamel et al. 1998).

Colby et collaborateurs, parce qu'ils ont observé une sélectivité neuronale à la vitesse des stimuli visuels en mouvement, ont conclu que l'aire VIP était impliquée dans l'analyse du mouvement visuel (Colby et al. 1993). Duhamel et collaborateurs ont testé la réponse des neurones de VIP à des stimuli visuels et tactiles. Ils ont retrouvé que 70% des neurones enregistrés répondaient aux deux stimulations unimodales, mais leur plus intéressant résultat observé était que les champs récepteurs visuels et tactiles présentaient une concordance spatiale (à savoir un neurone avec un champ récepteur visuel fovéal avait un champ récepteur tactile au niveau du museau). La concordance des informations unisensorielles ne s'arrête pas là puisque la plupart des neurones sensibles au mouvement présentait une sensibilité à la même direction pour chacune des deux sensorialités. Ces résultats ont conduit à la conclusion que l'aire VIP était impliquée dans la représentation multisensorielle de l'espace péri-personnel centrée sur la tête (Duhamel et al. 1998). Il a

d'ailleurs été montré que les neurones visuels de VIP présentait une modulation de leur activité en fonction de la position des yeux (Duhamel et al. 1997; Bremmer et al. 1999), ce qui est en accord avec une organisation des champs récepteurs visuels retrouvée le long d'un continuum des yeux à la tête (Duhamel et al. 1997). Lorsque les réponses neuronales sont analysées au niveau populationnel, il apparaît que le rôle de VIP serait de coder le « heading » (Bremmer et al. 2002b). Ces deux résultats, heading et mouvement visuel, ont fait penser que VIP a un rôle dans l'analyse de l'encodage du mouvement de soi. Comme la perception du mouvement de soi nécessite l'interaction de plusieurs sens et notamment ceux visuel, somatosensoriel et vestibulaire, Bremmer et collaborateurs ont étudié les influences de ses sensorialités sur les réponses neuronales de VIP. Ils ont pu pour la première fois montrer que les neurones de VIP répondaient à des informations vestibulaires mais également que les neurones répondaient à la même direction que celle des informations visuelles. Ces résultats confirmaient donc bien leur hypothèse d'un rôle dans le traitement des informations du mouvement de soi (Bremmer et al. 2002a). Une autre étude visuo-vestibulaire a montré que la moitié des neurones sensibles à la direction du mouvement préféraient les mêmes directions pour les stimuli des deux modalités et l'autre moitié préférant des directions opposées. Dans ce dernier cas, en condition multisensorielle, la réponse neuronale était déterminée par la réponse neuronale de l'une des deux modalités. Cette hétérogénéité des réponses uni et bi-sensorielles pourrait permettre d'éviter des problèmes de jugement entre mouvement de soi et mouvement de l'objet (Schlack et al. 2002).

1.2.2.3 Cortex frontal

Le cortex préfrontal (PFC) correspond à la partie antérieure du lobe frontal. La partie ventrale latérale, vlPFC, reçoit des afférences des régions corticales visuelles extrastriées dans le cortex inféro-temporal, y compris la zone TE. La partie ventrale du cortex préfrontal est plus fortement connectée aux aires visuelles extrastriées ventrales qui sont impliquées dans la reconnaissance d'objet (« quoi ») alors que les parties médiane et dorsale sont d'avantage liées aux régions occipitales et pariétales dorso-latérales et médianes, associées aux fonctions visuo-spatiales (« où ») (Barbas 1988; Petrides et Pandya 1988; Selemon et Goldman-Rakic 1988; Cavada et Goldman-Rakic 1989; Wilson et al. 1993; Bullier et al. 1996; Kaas et Hackett 1999; Romanski et al. 1999). Le vlPFC et les aires orbito-frontales présentent des connexions avec le cortex inféro-temporal TE (Webster et al. 1994). Le STS fournit des entrées auditives (Pandya et Kuypers 1969; Jones et Powell 1970; Chavis et Pandya 1976) et multisensorielles au PFC (Barbas 1993; Carmichael et Price 1995; Hackett et al. 1999;

Romanski et al. 1999). Il apparaît également que, similairement au système visuel, il existe deux voies provenant du cortex auditif, une voie caudale (« où ») et une voie rostrale (« quoi ») qui projettent respectivement vers les parties dorso-latérales et antéro-ventro-latérale du lobe frontal (Romanski 2007). Cela implique que les afférences auditives et visuelles ciblent des domaines fonctionnels similaires du PFC dorsal et ventral (Romanski et al. 2005). fig

Le cortex préfrontal est une structure très large qui semble avoir plusieurs fonctions, toutes de haut niveau. En effet, le PFC est impliqué dans la prise de décision, la résolution de problème, la mémoire, la cognition sociale et l'attention (Kuo et Nitsche 2015), l'impulsivité (Brevet-Aeby et al. 2016) et les fonctions exécutives (Diamond 2011; Funahashi et Andreau 2013; Yuan et Raz 2014). Plus particulièrement, le cortex frontal inférieur droit semble être impliqué dans le processus d'inhibition du comportement (Aron et al. 2004). La partie médiane du PFC joue un rôle dans la sélection de l'action (Rushworth et al. 2004; 2005) et le comportement de peur (Courtin et al. 2013). Et la partie orbitale du cortex frontale est impliquée dans le comportement social (Kolb et al. 2004).

Des études électrophysiologiques chez le macaque ont montré des réponses auditives et visuelles dans le cortex préfrontal (Joseph et Barone 1987; Fuster et al. 2000), ainsi que dans le cortex orbital latéral (L.A. Benevento et al. 1977). Le vlPFC a fait l'objet de nombreuses études visuelles et de quelques-unes auditives qui ont montré que cette aire présente une préférence pour des stimuli complexes de type visage/vocalisation (Homae et al. 2002; Hickok et al. 2003; Jones et Callan 2003; Plakke et al. 2013). Une étude du groupe de Romanski et collaborateurs ont étudié les réponses du PFC à des stimuli auditifs, visuels et audio-visuels lors d'une tâche de présentation passive (Sugihara et al. 2006; Romanski et Hwang 2012). Ils ont observé que 50% des neurones enregistrés étaient multisensoriels. Ces neurones multisensoriels présentaient une préférence pour les stimuli de type visage/voix que non-visage/non-voix, comme ce qu'il a été retrouvé dans le STS (Barraclough et al. 2005) et le cortex auditif (Ghazanfar et al. 2008). Les auteurs ont noté une grande sélectivité des neurones à des paires de visages et de voix, ce qui laisse suggérer que le nombre de neurones multisensoriel a été sous-estimé de par le faible nombre de stimuli différents utilisés. De plus, les neurones multisensoriels présentaient des réponses diminuées, et non augmentée, par rapport à la meilleure réponse neuronale engendrée par une modalité unisensorielle. Ce résultat avait été également trouvé dans le STS (Barraclough et al. 2005), dans le CS (Stein 1993) et le cortex auditif (Ghazanfar et al. 2005). Ces résultats tendent à impliquer le PFC

dans l'intégration multisensorielle de la communication, autant dans sa compréhension et que dans son expression. Il est intéressant de noter que, lors d'une étude auditive, l'activité neuronale est influencée par la tâche, les stimuli et l'expérience précédente, ce qui témoigne d'un rôle flexible du vIPFC (Plakke et Romanski 2014).

Chez l'homme, des expériences en imagerie ont aussi montré l'implication du cortex frontal dans l'intégration multisensorielle de la voix et des gestes (Xu et al. 2009). Le gyrus frontal inférieur antérieur, homologue du vIPFC, intègre des informations auditives, visuelles et somatosensorielles (Papoutsis et al. 2009), ce qui permet de produire un percept multisensoriel de la communication. En effet, les entrées auditives permettraient d'analyser les vocalisations, les entrées visuelles permettraient d'analyser les gestes de parole et les entrées somatosensorielles permettraient l'articulation. Ces résultats vont dans le sens d'un rôle du cortex frontal dans l'intégration multisensorielle de la perception, de la mémoire et de l'exécution de la parole. Un autre possible rôle, non exclusif, serait la reconnaissance d'objet ou de visage et/ou la confirmation par plusieurs informations sensorielles de l'identification de l'objet ou du visage (Romanski 2012b).

1.2.2.4 Sillon ectosylvien antérieur (AES) chez le chat

Le cortex du sillon ectosylvien antérieur chez le chat (AES) (Figure 1.11) se trouve à la jonction des régions frontale, pariétale et temporale (Wallace et al. 1992; Jiang et al. 1994). L'AES est composé de trois régions : une région somatosensorielle (SIV, Clemo et Stein 1982), une région auditive (FAES, Clarey et Irvine 1986) et une région visuelle (AEV Mucke et al. 1982; Norita et al. 1986; Olson et Graybiel 1987). Des neurones bi- et tri-modaux ont été retrouvés aux bordures, respectivement, de deux ou trois de ces régions unimodales (Clemon et Stein 1991; Jiang et al. 1994; Kimura et al. 1996; Minciacchi et al. 1987; Wallace, et al. 1992; 2006) Les afférences vers le cortex AES proviennent du cortex auditif postérieur du gyrus ectosylvien (PEG), de l'aire somatosensorielle (SV) et du cortex visuel postérieur médial latéral (PMLS) (Clarey et Irvine 1990). L'AES envoie ces projections vers les couches profondes multisensorielles du CS (McHaffie et al. 1988; Meredith et Clemon 1989; Wallace et al. 1993). Il est intéressant de noter que seuls les neurones unimodaux (et non les neurones multimodaux) de l'aire AES projettent vers le CS (Wallace et al. 1993).

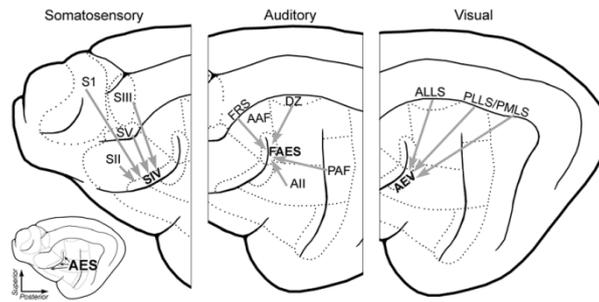


Figure 1.11 Schéma de l'anatomie du cortex du sillon ectosylvien antérieur chez le chat (Stein 2012). L'AES est composé de trois parties (de gauche à droite) : SIV somatosensoriel, FAES auditif et AEV visuel.

Les premières preuves que l'AES est impliqué dans les processus multisensoriels du SC proviennent d'expériences comportementales menées chez des chats entraînés à une tâche d'orientation conduites par Wilkinson et collaborateurs (Wilkinson et al. 1996; Stein 1998; 2005). Après que les animaux aient été entraînés à s'orienter vers un stimulus visuel, et à ignorer un stimulus auditif, la saillance du stimulus visuel est dégradée à un niveau proche du seuil de détection. Ce paradigme développé plus tôt par Stein et Meredith (Stein et al. 1988; 1989) permet d'examiner comment l'intégration d'un signal visuel avec un signal auditif neutre provenant du même endroit améliore la capacité de s'orienter vers une cible. Comme le montrent les études comportementales antérieures, les performances d'orientation «visuelle» sont nettement améliorées par l'ajout d'un stimulus auditif. Puis, les animaux ont été testés sur la même tâche avec certaines zones corticales désactivées (V1, A1, cortex suprasylvien latéral postérieur, AES). Seule une désactivation de l'AES a perturbé la capacité d'utiliser les deux entrées sensorielles pour s'orienter correctement. Plus précisément, les animaux se comportaient comme si seuls les indices visuels étaient présents et semblaient avoir perdu le bénéfice d'une présentation simultanée d'indices bimodaux. Ainsi, ces expériences montrent que le cortex joue un rôle dans l'intégration multisensorielle et l'AES chez le chat est ainsi devenu l'un des modèles majeurs pour l'étude des processus multisensoriels au niveau cortical.

Les neurones multisensoriels corticaux de l'AES ont des fonctions intégratives très similaires à celles du CS, décrites dans la partie 1.2.1 de ce manuscrit. En effet, ses neurones ont des champs récepteurs alignés spatialement et présentent des interactions multisensorielles qui respectent les règles spatiale et temporelle, ainsi que le principe d'efficacité inverse (Meredith et Stein 1986; Meredith et al. 1987; Wallace et al. 1992; Stein et Wallace 1996). Cependant, contrairement au CS, les champs récepteurs des neurones multisensoriels AES

1.2.3.1 Cortex auditif

Le cortex auditif est organisé concentriquement, le cœur appelé cortex auditif primaire est entouré par une région appelée « belt », elle-même entourée d'une région appelée « parabelt » (Figure 1.13). Le cortex auditif primaire contient trois aires appelées A1, R et RT. La belt et le parabelt sont subdivisés respectivement en 8 et 2 parties. Cette division a été définie lors d'études anatomiques (Hackett et al. 1998; Kaas et Hackett 2000; Morel et al. 1993; Rivier et Clarke 1997) et confirmée par des études électrophysiologiques. Ces régions contiennent une organisation tonotopique, i.e. une représentation rostro-caudale de la fréquence sonore (Kosaki et al. 1997; Merzenich et Brugge 1973; Morel et al. 1993; Recanzone et al. 2000) et une organisation médio-latérale en fonction de la nature du son (à bande large ou fine) (Josef P Rauschecker et al. 1997). La connaissance de ces propriétés a permis de localiser, malgré leur taille, ces subdivisions par IRMf (Petkov et al. 2006).

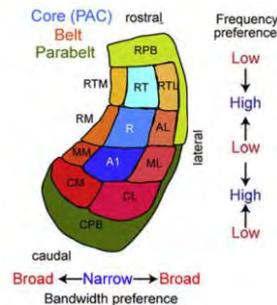


Figure 1.13 Schéma de l'anatomie du cortex auditif chez le primate non humain (Kayser et al. 2009). Le cortex auditif comprend trois parties : le cœur (bleu), la « belt » (orange et rouge) et la « parabelt » (vert). La fréquence et la nature des sons sont représentées, respectivement, selon les axes rostro-caudal et médio-latéral.

Le cortex auditif reçoit des informations somatosensorielles de l'aire S2 (Cappe et Barone 2005), de l'aire S3b (lieu de la représentation de la langue) (Iyengar et al. 2007), du cortex retro-insulaire (Smiley et al. 2007) et d'un noyau thalamique du complexe géniculé médian (Hackett et al. 2007). Les informations auditives proviennent essentiellement des noyaux géniculés médians (Hackett et al. 2007). Des projections de FEF, soit directement soit via le STS, peuvent apporter des informations visuelles (Schall et al. 1995; Hackett et al. Kaas 1999; Cappe et al. 2009a; Kayser et al. 2009). Le cortex auditif reçoit des entrées multisensorielles de noyaux thalamiques (Hackett et al. 2007), des aires temporo-pariétal (Smiley et al. 2007) et du STS (Cappe et Barone 2005).

Les premières preuves d'une activité d'intégration multisensorielle dans le cortex auditif ont été apportées par des études d'IRMf (Kayser et al. 2009, pour revue). En effet, une présentation de stimuli visuels et somatosensoriels activent des régions proches du cortex auditif et améliorent les réponses auditives dans ces régions (Calvert et al. 1997; 1999; Bernstein et al. 2002; Foxe et al. 2002; Van Atteveldt et al. 2004; Pekkola et al. 2005; Van Wassenhove et al. 2005; Lehmann et al. 2006; Schürmann et al. 2006; Martuzzi et al. 2007). Grâce à la méthode de localisation des différentes régions du cortex auditif via leur propriétés fonctionnelles (Petkov et al. 2006), Kayser et collaborateurs (Kayser et al. 2005; 2007) ont pu déterminer la localisation précise de ces influences visuelles et somatosensorielles dans le cortex auditif. Par cette approche, il a pu être montré que des stimulations somatosensorielles augmentaient l'activation induite par une stimulation auditive dans les régions caudales latérale (CL) et médiane (CM) de la belt, mais pas dans le cortex auditif primaire (Kayser et al. 2005). En revanche, des interactions visuo-auditives ont été retrouvées dans les régions caudales médiane et latérale (CM, CL), médio-médiane (MM) de la belt et la région caudale du parabelt (CPB) chez le singe anesthésié et éveillé et dans le cortex primaire A1 chez le singe éveillé seulement (Kayser et al. 2007). Cette différence de localisation entre singe anesthésié et éveillé peut être le reflet d'un effet de l'état de vigilance de l'animal, d'effets cognitifs ou encore d'effets top-down. Par ailleurs, le principe d'efficacité inverse semble s'appliquer pour des modulations du signal BOLD induites par des stimulations audio-visuelles (Kayser et al. 2007) et audio-somatosensorielles (Kayser et al. 2005), ainsi que la règle de congruence temporelle avec des stimulations audio-somatosensorielles (Kayser et al. 2005). Ces premiers résultats d'imagerie ont permis d'émettre l'hypothèse que des interactions multisensorielles pourraient avoir lieu dès un traitement précoce des informations auditives, dans les cortex auditifs primaire et secondaire, que seuls des enregistrements électrophysiologiques pourraient confirmer ou infirmer.

Des enregistrements électrophysiologiques dans le cortex auditif ont, en effet, montré des interactions audio-visuelles au niveau neuronal (au niveau de la berge postérieure du sillon latéral, Cappe et al. 2007; au niveau de la partie caudale de A1, de CM et de CL, Kayser et al. 2008). Il semble également que la règle temporelle et le principe d'efficacité inverse soient respectés dans les neurones multisensoriels du cortex auditif (Kayser et al. 2008).

Cependant le rôle de cette intégration multisensorielle dans une zone jusqu'alors pensé comme étant seulement impliquée dans le traitement précoce des informations auditives reste

encore à déterminer. Ghazanfar et collaborateurs ont proposé un rôle dans l'intégration des informations audio-visuelles de la parole (Ghazanfar 2009).

En effet, les auteurs ont montré qu'une présentation de voix et de visages engendrait également une intégration multisensorielle des LFP du cortex auditif (Ghazanfar et al. 2005), puis au niveau neuronal dans CL de la belt (Ghazanfar et al. 2008), soit par une amélioration soit par une suppression de la réponse. Ces intégrations ont été montrées comme étant spécifiques à l'intégration voix/visage car l'utilisation de disques dynamiques comme stimuli visuels engendre une intégration moindre que celle induite par des visages réels (Ghazanfar et al. 2005; 2008). Cet effet a été retrouvé surtout dans la partie CL de la belt, ce qui est en lien avec une préférence des neurones de la belt latérale pour des stimuli de type vocalisation et autres stimuli complexes (Rauschecker et al. 1995). En outre, il a été montré une corrélation de l'activité du cortex auditif et du STS, lui-même impliqué dans le traitement des informations multisensorielles de la parole, à des fréquences supérieures à 30Hz (bande gamma), lors d'enregistrements simultanés dans le cortex auditif (CL) et dans la bordure supérieure du STS. Cette synchronisation est apparue renforcée et moins variable en condition multisensorielle (Ghazanfar et al. 2008) et permettrait des modulations d'activité d'une structure sur l'autre. Plus précisément, selon la bande de fréquences étudiée, soit c'est le cortex auditif qui va moduler l'activité du STS (<20Hz), soit c'est le STS qui va moduler l'activité du cortex auditif (entre 20 et 30Hz), preuve de l'existence de processus intégratifs distincts (Kayser et al. 2009).

Par ailleurs, les neurones du cortex auditif réagissent ou sont modulés par des entrées tactiles (Fu et al. 2003; Kayser et al. 2005; Schroeder et al. 2001). Les neurones dans la zone corticale auditive CM répondent à des stimulations du haut du corps (visage et cou) (Fu et al. 2003). Enfin, l'activité neuronale dans le cortex auditif primaire et dans la belt est influencée par la position de l'œil (Werner-Reiss et al. 2003). Ces influences proprioceptives, principalement retrouvées au niveau des couches corticales supérieures, pourraient provenir du FEF impliqué dans des saccades oculaires (Robinson et Fuchs 1969). De plus, l'intégration voix/visage dans le cortex auditif et le STS est influencée par des latences entre les mouvements de la bouche et le son de la voix (Chandrasekaran et Ghazanfar 2009; Ghazanfar et al. 2005). Une fonction de ces intégrations multisensorielles proposée par Schroeder et collaborateurs serait d'amplifier ou de diminuer un signal auditif sur la base d'informations proprioceptives (Lakatos et al. 2007; Schroeder et al. 2008) ou visuelles (des mouvements de la bouche).

1.2.3.2 Cortex visuel

Les aires visuelles primaires V1 et V2 reçoivent des projections de l'aire polysensorielle temporale supérieure (TPS), de la berge antérieure du STS et du cortex auditif (comprenant le cortex auditif primaire, la belt et la partie caudale du parabelt) (Falchier et al. 2002). Ces dernières projections sont des connexions de type « feedback » en raison de leur terminaison dans les couches corticales 1 et 6 (Rockland et Ojima 2003) et semblent projeter majoritairement vers les neurones aux champs récepteurs périphériques (Falchier et al. 2002). En réponse à ces afférences, les neurones de V1 et V2 projettent vers le cortex auditif et vers le cortex associatif pariétal (Rockland et Ojima 2003).

Des études d'EEG ont montré l'existence d'interactions auditives dans le cortex visuel (Shams and Kim 2010; Murray et al. 2016). Dans une étude menée par Cappe et collaborateurs (Cappe et al. 2010b; Cappe et al. 2012), des sujets devaient effectuer une tâche de « go/no-go » pour des stimuli en mouvement versus des stimuli statiques, présentés en condition visuelle, auditive et audio-visuelle. L'analyse des réponses électro-encéphalographiques aux stimuli statiques indique qu'une interaction audio-visuelle est observable à partir de 60-95ms après l'apparition des stimuli (Cappe et al. 2010b). Il est intéressant de noter ici que cette interaction est le reflet d'une modulation topographique, plutôt qu'une modulation en amplitude, concernant les cortex primaires visuels et auditifs ainsi que le sillon temporal supérieur postérieur (pSTS). Par ailleurs, cette interaction non linéaire présentait un effet sous-additif. L'analyse des réponses aux stimuli en mouvement, pour lesquels une réponse motrice était exigée, révèle une interaction non linéaire spécifique au mouvement d'approche, 75 ms après l'apparition des stimuli, retrouvée au niveau de l'insula droit, l'amygdale, le cunéus bilatéral et au niveau des cortex occipitaux latéral et inférieur (Cappe et al. 2012). Raji et collaborateurs (2010) ont utilisé une approche plus fine de localisation de sources à l'aide d'une échelle de milliseconde par milliseconde. Dans cette étude, une convergence des informations auditives dans le cortex visuel primaire était observée dès 53 ms alors qu'une interaction audio-visuelle est notable qu'à partir de 74ms. Ces latences pratiquement identiques suggèrent que les voies empruntées pour les effets d'interaction pourraient être les mêmes que celles des effets de convergence. Ces résultats sont la preuve que l'interaction multisensorielle fait appel à un réseau largement distribué de régions cérébrales fonctionnelles couplées qui agissent de concert lors de ses 100 premières ms de traitement des informations sensorielles. Il a été montré qu'un sujet ayant de meilleures capacités de traitement des informations visuelles présentait un effet multisensoriel dans le

cortex de la modalité opposée, ici auditif, et inversement (Giard et Peronnet 1999). Plus généralement, ceci signifie que les processus multisensoriels seraient plus importants dans le cortex de la modalité la plus faible et seraient donc fonction de la dominance sensorielle. Cependant, les résultats obtenus par Cappe et collaborateurs (2010b, 2012a) étaient indépendants des performances des sujets et donc de leur dominance sensorielle.

Ces résultats mettent donc en évidence des interactions très précoces dans le traitement sensoriel, dans les cortex dit unisensoriels, et bien avant les étapes motrices. Par ailleurs, l'observation d'effets aussi précoces dans le cortex visuel a été confirmée que ce soit lors de tâche simple de détection (Molholm et al. 2002) ou de tâche plus complexes comme une tâche de reconnaissance d'objets (Giard et Peronnet 1999) ou de mémoire d'objets (Murray et al. 2004). En effet, Molholm et collaborateurs (2002) ont observé des interactions supra-additives dans le cortex occipital et pariéto-occipital en réponse à des stimuli audio-visuels dès 45 ms après leur présentation. Lors d'une tâche de reconnaissance d'objets, des interactions multisensorielles encore plus précoces ont été retrouvées 40ms après le début des stimuli dans le cortex pariéto-occipital et plus tardivement dans le cortex extrastrié (145ms après le début du stimulus) (Giard et Peronnet 1999). Enfin, lors d'un test de mémoire épisodique d'objets, une différence entre les stimuli codés audio-visuellement et les stimuli codés visuellement étaient apparentes dès 60 ms après le stimulus et ce dans le cortex occipital latéral droit, impliqué dans la reconnaissance visuelle d'objets (Murray et al. 2004).

Des études d'IRMf ont également observé ces interactions précoces dans le cortex visuel. Notamment, Martuzzi et collaborateurs (Martuzzi et al. 2007) ont effectué une étude d'IRM chez des sujets réalisant une tâche de détection de stimuli auditifs, visuels et audio-visuels. Ils ont observé un effet de convergence multisensorielle dans le cortex visuel primaire, avec une activation du cortex visuel par des stimuli auditifs. De plus, ils ont pu constater l'existence d'une interaction multisensorielle avec une réponse sous-additive et plus précoce qu'en condition unisensorielle.

Enfin, des enregistrements neuronaux effectués chez le macaque ont permis d'étudier l'influence d'un stimulus auditif sur les réponses visuelles des neurones de V1 (Wang et al. 2008). Les animaux étaient entraînés à fixer une cible visuelle et à effectuer des saccades vers des stimuli visuels ou audio-visuels. Il est apparu que, lorsque les stimuli visuels étaient présentés proche du seuil perceptif, les réponses audio-visuelles étaient plus rapides (latences plus courtes) que les réponses visuelles. Ces enregistrements confirment une modulation dans

le cortex visuel par l'audition au niveau neuronal. Néanmoins, il est important de noter que cette étude n'a jamais révélé de réponse auditive pure dans V1, contrairement à ce qui est retrouvé dans des études d'imagerie. Cette différence majeure appelle à la prudence quant à l'interprétation des signaux sensoriels obtenus par imagerie cérébrale (Barone 2010).

Un rôle potentiel de ces interactions multisensorielles précoces pourrait être de distinguer les stimuli externes importants suffisamment rapidement pour un percept et une réponse comportementale rapides et adaptés (Murray et al. 2016). Ces interactions multisensorielles pourraient agir, soit en conduisant les réponses visuelles, soit en les modulant ou encore en recalant la phase des activités oscillatoires, comme notamment dans la bande alpha (van Atteveldt et al. 2014; Cecere et al. 2015; Murray et al. 2016).

1.2.4 Implication d'aires sous corticales

Cette implication nouvelle des aires corticales dites unisensorielles dans les processus d'intégration multisensorielle reflète l'abondance et l'importance des interactions multisensorielles dans le néocortex. Ghazanfar et Schroeder (Ghazanfar et Schroeder 2006) se sont alors demandé si les structures sous corticales ne pouvaient pas elles-mêmes intégrer les signaux de différentes modalités. Dans cette partie, nous allons rapporter les études qui ont montré que le colliculus supérieur était un centre intégrateur et également apporter les preuves qui font de certains noyaux thalamiques des potentiels centres intégrateurs, tel que le pulvinar médian par exemple.

1.2.4.1 Le colliculus supérieur (CS)

Les colliculi, appelés également tubercules quadrijumeaux, se situent au niveau du tectum et sont composés de quatre petites masses arrondies. La paire caudale est appelée colliculi inférieurs alors que la paire rostrale est appelée colliculi supérieurs. Ils sont structurés en couches comme dans le cortex (Figure 1.14), à savoir avec trois couches qui forment la partie superficielle, et quatre couches qui désignent la partie profonde (May 2006). Les couches superficielles et profondes du colliculus supérieur sont interconnectées (May 2006), via des connexions inhibitrices (Lee et al. 2007) et excitatrices (Ghitani et al. 2014). Nous allons, ici, nous concentrer sur les couches profondes, lieu de l'intégration multisensorielle.

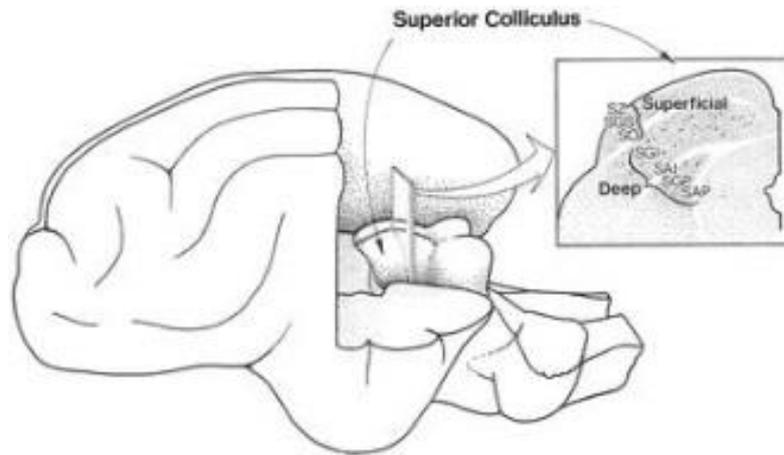


Figure 1.14 Schéma de l'anatomie du colliculus supérieur chez le chat (Stein 2012). Le CS est composé de trois couches superficielles (stratum zonale, SZ ; stratum griseum superficiale, SGS et stratum opticu, SO) et de quatre couches profondes (stratum griseum intermediale, SGI ; stratum album intermediale, SAI ; stratum griseum profundum, SGP et stratum album profundum, SAP).

Le colliculus supérieur reçoit dans ses profondeurs des afférences visuelles provenant du noyau parabigéminale, du prétegmentum, du noyau géniculé latéral (May 2006), du noyau réticulaire, du cortex visuel (White *et al.*, 2009) et frontal (FEF) (W. Fries 1984). Les entrées auditives proviennent majoritairement du colliculus inférieur (Knudsen et Knudsen 1983; May 2006), mais également du cortex auditif (Bajo *et al.* 2007). Il reçoit des projections somatosensorielles du noyau trigéminal (Stein *et al.* 2014), du cunéiforme et du cortex somesthésique primaire (Triplet *et al.* 2012; Wise and Jones 1977) et des projections vestibulaires du noyau vestibulaire médian. De plus, la substance noire (pars reticulata), le cervelet (May 2006) et le cortex moteur (W. Fries 1984) apportent des informations motrices. Enfin, il est connecté à des aires corticales multisensorielles, comme notamment le dlPFC (Selemon et Goldman-Rakic 1988), le LIP (Colby et Goldberg 1999) et AES, mais seulement des projections des neurones unimodaux (Wallace *et al.* 1993, voir également May 2006).

Les couches profondes du colliculus supérieur projettent majoritairement vers le tronc cérébral et la moelle épinière, surtout dans les régions impliquées dans le déplacement des yeux, des oreilles, de la tête et des membres (Benevento et Fallon 1975; May 2006). Il envoie également des efférences vers des régions sensorielles et motrices du thalamus et du cervelet. Enfin, il renvoie des informations au colliculus inférieur créant ainsi une boucle de rétrocontrôle.

Le colliculus supérieur présente une activité d'intégration des informations multisensorielles. Plus particulièrement, des neurones répondants à des stimulations auditives, visuelles et somesthésiques ont été retrouvés. Cette structure a fait l'objet d'une recherche approfondie par Stein et Meredith (1993) sur les mécanismes qui sous-tendent cette intégration neuronale des différences sources sensorielles. Il est apparu que les neurones multisensoriels présentaient une augmentation de l'activité en condition multisensorielle par rapport aux conditions unisensorielles et que cette activité pouvait être caractérisée par un effet sous-additif, additif ou supra-additif. De plus, ces travaux ont permis de déterminer les règles fondatrices de la multisensorialité, à savoir la règle temporelle, la règle spatiale et le principe d'efficacité inverse (pour plus de détail voir la section 1.2.1). Ces résultats ont également été retrouvés chez le primate non humain (Wallace et al. 1996).

Comme on l'a vu précédemment (section 1.2.2.4), une inactivation de l'AES réduisait le comportement d'orientation des chats à un comportement basé seulement sur des stimulations unisensorielles et non plus multisensorielles (Wilkinson et al. 1996). Par ailleurs, des enregistrements neuronaux dans les couches profondes du colliculus supérieur simultanés à une inactivation de l'AES ont montré une suppression au niveau neuronal des réponses intégratives du CS (Wallace et Stein 1994). Ceci a conduit à la conclusion que l'AES avait une influence directe sur les propriétés intégratives du CS. Comme seuls les neurones unimodaux de l'AES projettent vers les neurones multisensoriels du CS (Wallace et al. 1993), ces entrées sont donc critiques pour la capacité des neurones SC à intégrer des indices multisensoriels (Wallace et Stein 1994), et pour le développement de cette capacité (Wallace et Stein 2000).

Le CS présente une organisation des champs récepteurs des neurones. En effet, l'axe rostro-caudal correspond aux entrées ipsi-contralaterales et l'axe médio-latéral correspond aux entrées de haut en bas (Stein et al. 2013). Ces cartes sensorielles ont également été mises en évidence chez le singe (Sparks, 1988). Plus particulièrement, il est apparu que ces cartes sensorielles soient en concordance non seulement entre sensorialités, mais également avec la carte de la motricité (Sparks 1988; Stein et al. 2014).

Une stimulation des neurones du CS provoque un mouvement de saccade de l'œil et ce mouvement va permettre de pointer le regard dans le champ récepteur du neurone stimulé (Robinson et al. 1972). De par cette organisation en cartes sensorielles du CS, il est dit que les mouvements oculaires sont représentés par l'ensemble de la population neuronale. De plus,

une inactivation ou une lésion du CS empêche le mouvement des yeux vers une cible (Sprague et Meikle 1965). Ces résultats sont autant de preuves qui montrent que le colliculus supérieur aurait un rôle dans les saccades oculaires. Plus précisément, le CS agirait en synergie avec le FEF et le cervelet, eux même impliqués dans les saccades oculaires. Bien que le rôle du CS dans la génération de saccades oculaires ait été clairement identifié, il semblerait que le CS soit plus largement impliqué dans le comportement d'orientation (yeux, oreilles, moustache, tête et corps) pour un meilleur percept et comportement face à un stimulus d'intérêt (Stein et al. 1993; Gandhi et Katnani 2011) et ce, grâce à une organisation du CS sous forme de cartes sensorielles. Enfin, le CS aurait un rôle dans l'attention spatiale. Plus précisément, il permettrait de piloter l'attention spatiale non seulement lors de mouvements d'orientation, mais également lors de tâches perceptives ne nécessitant pas de mouvement d'orientation (Krauzlis et al. 2013). Il semblerait que le CS opérait ces fonctions d'attention visuelle dans un réseau distinct de celui décrit au niveau cortical (FEF et LIP), Contrairement à ce qu'il était pensé initialement.

1.2.4.2 Le Thalamus

Il est maintenant évident que l'intégration multisensorielle prend place dans des aires corticales et dans le colliculus supérieur, néanmoins il est tout à fait possible que d'autres structures puissent également être impliqués dans ces processus, notamment des structures sous corticales comme le Thalamus. En effet, des neurones multisensoriels ont été observés dans certains noyaux du Thalamus. Il a, par exemple, été retrouvé des neurones somato-visuels dans le noyau ventral postérieur médial (VPM) (Allen et al. 2016), des neurones vestibulo-visuels dans un complexe de noyaux ventro-postérieurs (Meng et al. 2010) et des neurones répondant à des stimulations auditives, visuelles et somatosensorielles dans le complexe CM-Pf (noyau central médian et parafasciculaire) (Matsumoto et al. 2001). Dans la partie postérieure du Thalamus, des enregistrements électrophysiologiques ont révéler des réponses neuronales multisensorielles auditives, visuelles et/ou somesthésiques chez le pigeon dans le noyau postérieur latéral dorsal (LD) (Korzeniewska 1987) et chez le chat dans le complexe Pulvinar-Lateralis postérieur (Avanzini et al. 1980). Ces influences multisensorielles chez l'animal ont également été observées chez l'homme dans le thalamus postérieur lors d'une tâche de détection audio-visuelle, par la méthode de tomographie par émission de positrons (TEP) (Bushara et al. 2001) et par imagerie de résonance magnétique (IRMf) (Bonath *et al*, 2013). Enfin, l'enregistrement de l'activité neuronale dans le noyau géniculé médian (MGN) chez le rat a permis de mettre en évidence des influences visuelles

sur les réponses auditives (Komura et al. 2005). Une étude en IRMf chez l'homme a montré qu'un gain comportemental audio-visuel était en lien avec une augmentation de l'activité du cortex auditif, visuel et du STS ainsi que des noyaux thalamiques LGN et MGN. Il s'est avéré par ailleurs que ce gain était d'autant plus important que le couplage LGN/MGN avec le STS était fort (Noesselt et al. 2010).

Ces études électrophysiologiques et d'imageries apportent la preuve de l'existence de neurones multisensoriels dans des noyaux thalamiques. Parallèlement, des études anatomiques ont été conduites sur la connectivité thalamo-corticale et cortico-thalamique, permettant ainsi d'avoir une vue d'ensemble et de déterminer des centres intégrateurs potentiels. Cappe et collaborateurs (Cappe et al. 2009b) ont injecté des traceurs rétrogrades dans 6 aires corticales, i.e. dans le cortex auditif rostral et caudal, les subdivisions PE et PEa de l'aire 5 et le cortex pré-moteur dorsal et ventral, chez deux macaques, ce qui a permis de révéler les projections thalamo-corticales (Figure 1.15). De manière générale, il est apparu que les projections vers le cortex pré-moteur provenaient majoritairement du thalamus antérieur et les projections vers le cortex auditif et l'aire 5 du thalamus postérieur. Plus précisément, le cortex pré-moteur reçoit des afférences de noyaux moteurs, à savoir du noyau ventral antérieur (VA), du noyau ventral latéral (VL) et de l'aire X, et reçoit également des noyaux latéral postérieur (LP), médiodorsal (MD), pulvinar médian (PuM), centre médian (CM), parafasciculaire (Pf), central latéral (CL), limitans (Li) et plus modérément du MGN. Le cortex auditif reçoit des projections majoritairement du MGN auditif et du PuM et dans une moindre mesure de CL, VA, VL, MD, du pulvinar latéral (PuL) et du noyau ventral postérieur latéral (VPL). Enfin, l'aire 5 reçoit des projections principalement de LP et VPL qui sont des noyaux somatosensoriels et des noyaux PuM, VA, VL, CL, MD, pulvinar antérieur (PuA), PuL et plus faiblement du MGN. En regard d'une intégration multisensorielle, il est intéressant de regarder quels sont les noyaux qui vont projeter vers plusieurs aires corticales sensorielles. Grâce à cette étude, les auteurs ont observé que les noyaux VA, VL, CL, PuM, MD et LP projetaient et vers le cortex pré-moteur et vers l'aire 5. Le cortex auditif et le cortex pré-moteur reçoivent tous deux des afférences des noyaux CL, PuM, MD et VA, alors que seuls les noyaux CL et PuM, et dans une moindre mesure MD, VPL et PuL, projettent vers le cortex auditif et l'aire 5. Lorsque l'on restreint la liste des noyaux thalamiques à ceux qui projettent vers les 6 aires corticales étudiées, seuls restent le PuM, le MD, le CL et dans une moindre mesure le MGN. Tous ces noyaux thalamiques sont donc apparus comme étant de possible centre intégrateur de l'information multisensorielle. Il est important de noter ici que le PuM est le noyau

thalamique qui présente la connexion la plus dense avec toutes les aires corticales étudiées et présente de larges zones de chevauchement des projections à chacune des aires. Une autre étude anatomique menée par ces mêmes auteurs dans laquelle des traceurs rétrogrades et antérogrades injectés dans l'aire 5 chez deux singes a permis de mettre en évidence que les connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales concernaient les mêmes noyaux thalamiques (Cappe et al. 2007).

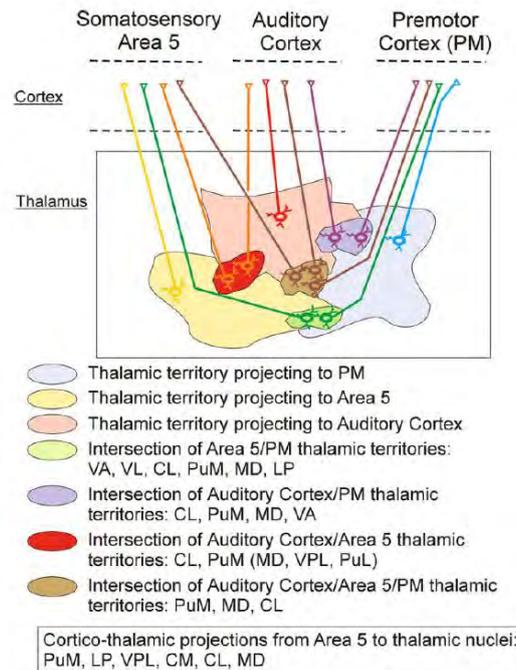


Figure 1.15 Schéma récapitulatif des connexions thalamo-corticales et cortico-thalamiques (Cappe et al. 2009a). Cette étude montre que les noyaux PuM, MD et CL projettent vers les trois aires corticales étudiées : auditives, somatosensorielles et motrices.

Ces résultats anatomiques ont permis de distinguer de potentiels centres intégrateurs et ont également permis aux auteurs de proposer 4 différents mécanismes du transfert d'informations par le thalamus (Cappe et al. 2009b). Le premier mécanisme proposé serait un mécanisme de coïncidence temporelle. En effet, comme des afférences d'un même site thalamique peuvent atteindre différentes aires corticales, le thalamus pourrait agir comme un synchronisateur d'aires corticales distantes améliorant la perception des stimuli multisensoriels (Fries et al. 2001; Lakatos et al. 2007). En second lieu, de par ses afférences de nombreuses aires corticales sensorielles, le thalamus, notamment le PuM, le MD et le CL, pourrait jouer un rôle intégrateur des informations multisensorielles et sensori-motrices. Comme plusieurs noyaux thalamiques projettent vers une même aire corticale et peuvent

apporter différentes informations sensorielles, une troisième fonction possible serait d'apporter des informations poly-sensorielles au cortex permettant une interaction multisensorielle corticale rapide. Enfin, le thalamus pourrait simplement jouer un rôle de relai, transférant les informations d'une aire corticale à une autre d'une façon rapide et sécurisée.

1.4 Problématique

Dans cette introduction, nous avons vu que le comportement pouvait nous renseigner sur les processus cérébraux qui sous-tendent l'intégration multisensorielle et que le comportement, et de ce fait le percept multisensoriel, pouvait dépendre de facteurs comme la congruence spatiale, temporelle et principe d'efficacité inverse. Cependant, ces règles d'abord décrites grâce à des enregistrements neuronaux du colliculus supérieur restent encore à être généralisées au niveau comportemental, quelles que soient la tâche et la charge cognitive associée, quel que soit les stimuli utilisés. De plus, les études comportementales visant à étudier l'influence de ces facteurs se sont rarement penchées sur une possible interdépendance de ces facteurs sur le comportement. C'est donc dans ce cadre que nous avons réalisé une première étude comportementale chez le primate humain et non humain. Dans cette étude, nous avons cherché à comprendre les processus d'intégrations multisensorielles lors de détection de stimuli naturels et comprendre quelles sont les influences de cette intégration, en étudiant plusieurs de ces facteurs (effets de congruence sémantique, du principe d'efficacité inverse et changement de modalité).

Dans cette introduction, nous avons également vu que des centres intégrateurs avaient été identifiés au niveau cortical à un haut niveau de traitement de l'information, dans les cortex associatifs (Figure 1.16a), mais également à un niveau précoce du traitement de l'information, dans les cortex dits unisensoriels (Figure 1.16b). La découverte de ces nombreuses aires corticales multisensorielles a conduit Ghazanfar et Schroeder (2006) à proposer un argument provocateur selon lequel tout le néocortex pourrait être capable d'associer des signaux de différentes modalités, de manière plus ou moins importante. En étant moins provocateur, ces nouveaux résultats invalident tout de même l'hypothèse d'une organisation hiérarchisée et montrent la grande complexité des réseaux cérébraux de la multisensorialité (Figure 1.16 a et b). De plus, des évidences anatomiques suggèrent l'implication de structures sous-corticales dans le traitement des informations

multisensorielles, ajoutant encore à cette complexité (Figure 1.16 c et d). Pour mieux comprendre les réseaux multisensoriels, il est important d'explorer des aires corticales et sous-corticales qui pourraient être impliquées dans le traitement multisensoriel, ce qui était le deuxième objectif de ce projet de thèse.

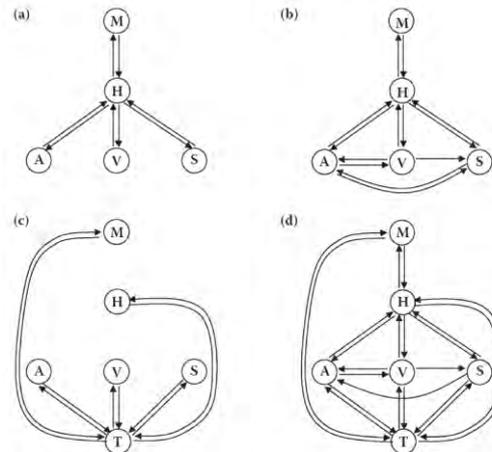


Figure 1.16 Schéma récapitulatif des réseaux cérébraux sensoriels (Cappe et al. 2011). (a) Modèle hiérarchique des connexions des aires corticales sensorielles de bas niveau (A, V et S) vers celles de haut niveau (H), elles-mêmes connectées aux aires motrices (M). (b) Modèle révisé montrant les connexions entre aires sensorielles de bas niveau. (c) Nouvelle hypothèse thalamique qui présente des connexions avec les aires corticales sensorielles de bas et haut niveaux et avec les aires motrices. (d) Schéma intégratif des trois modèles présentés dans les figures a-c.

De par ses connexions et ses fonctions de haut niveau (détaillés dans la partie 3.2 de cette thèse), nous avons voulu tester, lors d'une deuxième étude, si le gyrus cingulaire postérieur était un centre intégrateur et ce, grâce à des enregistrements électrophysiologiques chez deux macaques. De plus, nous avons vu précédemment que les connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales faisaient du pulvinar médian un candidat potentiel dans l'étude de la multisensorialité. Le rôle du pulvinar médian dans les processus d'intégration multisensorielle a été examiné lors d'une troisième étude électrophysiologique.

2 Méthodes

2.1 Mise en place des postes d'expérimentation

Lorsque nous avons débuté ce projet, le CerCo nous a mis à disposition une salle d'expérimentation que nous avons dû équiper d'un poste de comportement et d'un poste d'électrophysiologie.

2.1.1 Poste de comportement

La salle d'expérimentation étant entièrement vide, cela nous a laissé une grande liberté afin de créer un poste parfaitement adapté aux besoins de nos projets (Fig 2.1). L'étude des processus sensoriels nécessite que pendant les sessions d'expérimentation, l'animal soit isolé de toutes autres stimulations sensorielles que celles désirées lors de l'étude. Nous avons donc fait construire une cabine aveugle pour éviter les stimulations sonores et visuelles extérieures. A l'intérieur de cette cabine, nous avons installé le matériel d'expérimentation sur une étagère modulable qui nous a permis d'agencer chaque module de manière la plus adaptée à nos singes. Nous avons placé au centre de l'étagère un écran (BenQ, 60 cm de diagonal, 1920 × 1080 pixels, 120 Hz) de telle manière que le centre de l'écran soit à la hauteur des yeux des animaux une fois la tête fixée. En haut à droite de l'écran a été placée une photodiode afin de pouvoir acquérir des informations temporelles précises de la présentation des stimuli. Des haut-parleurs (Creative Gigaworks t20 serie II) ont été disposés de chaque côté de l'écran de sorte que le son était perçu de manière centrale et engendrait une audition binaurale. Nous avons également placé une dalle tactile transparente à l'avant de l'écran et un boîtier tactile en bas de cette dalle tactile. Un eye tracker (ISCAN ETL 200, Woburn, MA 01801) a été disposé à gauche du dispositif écran/haut-parleurs pour suivre le mouvement des yeux. Enfin, une caméra infra-rouge a permis de surveiller l'animal et de déterminer la fin de la session expérimentale. Toute cette procédure expérimentale a été exécutée à l'aide d'un logiciel de présentation EventIDE (Okazolab Ltd) sur un ordinateur dédié à la partie comportementale.



Figure 2.1. Dispositif expérimental : poste de comportement

2.1.2 Poste d'électrophysiologie

Nous avons monté le poste d'électrophysiologie (Fig 2.2) dans le but de pouvoir enregistrer deux canaux, l'un pour enregistrer l'activité unitaire et le second pour enregistrer les potentiels de champs locaux (LFP : local field potentials). Les signaux captés par l'électrode ont d'abord été amplifiés par un facteur 1000 par un amplificateur (NL104, Neurolog system, Digitimer, Hertfordshire, UK), puis transformés en signaux numériques (1401power, CED, Cambridge, UK). Un Hum bug a ensuite permis de filtrer le signal à 50Hz, artefacts captés provenant des prises. Les signaux LFP ont été obtenus sans filtrage (NL125-126, Neurolog system, Digitimer, Hertfordshire, UK) alors qu'un filtrage en passe haut (entre 200 Hz to 8 kHz) a permis l'enregistrement de l'activité unitaire. Enfin le logiciel Spike 2 (CED, Cambridge, UK), sur un ordinateur uniquement dédié à l'électrophysiologie, a reçu et enregistré les signaux des deux canaux mais également de la présentation des stimuli, de la fixation du point par l'animal et des codes des stimuli, permettant ainsi une synchronisation des informations comportementales et électrophysiologiques.

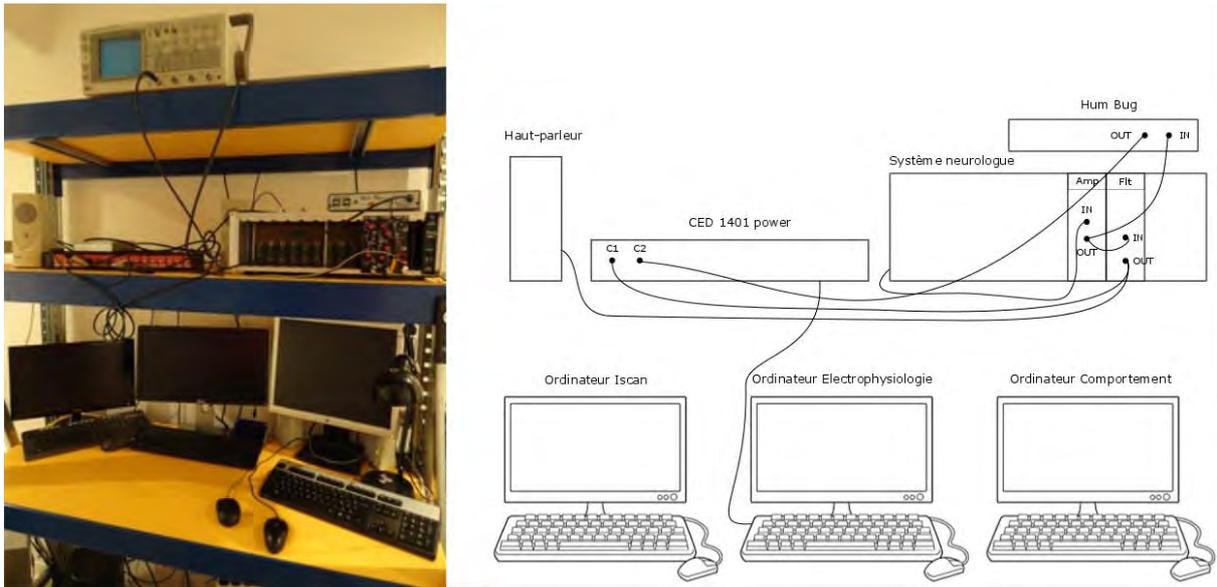


Figure 2.1. Photo (gauche) et schéma (droite) du dispositif expérimental : poste d'électrophysiologie. Amp : Amplificateur, Flt : Filtre, C1 : canal 1 (Activité neuronale unitaire), C2 : canal 2 (potentiels de champs locaux)

2.2 Comportement

Pour la première étude de cette thèse, deux animaux (Mk Hi et Mk Wo) ont été entraînés à réaliser une tâche de détection de stimuli naturels auditifs, visuels et audio-visuels. Pour cela, le singe devait poser sa main sur le pad pour initier un essai. Après un délai aléatoire (entre 300 et 700 ms), un stimulus était présenté et l'animal bénéficiait de 2s afin de toucher l'écran le plus rapidement possible, activant ainsi la dalle tactile. Si l'animal réussissait correctement l'essai, c'est-à-dire réussissait à détecter le stimulus dans le temps imparti, il recevait une récompense hydrique. Le temps entre le début de la présentation de stimulus et l'activation de la dalle tactile correspond au temps de réaction de l'animal. Les temps de réaction sont des indicateurs de la perception des stimuli sensoriels. Dans cette étude, plusieurs centaines de stimuli naturels différents ont été utilisés, tous présentés dans les trois modalités sensorielles. Les paramètres de saillance des stimuli uni- et multi-sensoriels et de congruence sémantique des stimuli multisensoriels ont été variés afin de comprendre l'influence de ces facteurs sur la perception multisensorielle pendant une tâche de détection. Dans cette étude, une cohorte de sujets humains a réalisé une même tâche de détection de stimuli naturels dont la saillance et la congruence sémantique variaient. Leurs temps de réaction ont été analysés de la même façon que ceux des animaux.

Pour les deux autres études, deux animaux (Mk H et Mk C) ont été entraînés à une tâche de fixation de stimuli. Un point de 0.5 degrés était présenté au centre de l'écran et l'animal initiait un essai en le fixant dans une fenêtre de 2.5 degrés. Après un délai aléatoire (500 et 1200 ms), un stimulus était présenté pendant 250 ms et l'animal devait maintenir sa fixation (en l'absence du point de fixation). Si l'animal parvenait à la maintenir, un délai aléatoire de 300 à 700 ms précédait la délivrance d'une récompense alimentaire de 0.05ml. Les stimuli utilisés étaient au nombre de trois : un bruit, un macaque et un serpent à sonnette. Chacun de ces stimuli était présenté en condition auditive (à 60dB), visuelle (image de 19 × 19 degrés) et audio-visuelle. Les stimuli audio-visuels étaient toujours congruents temporellement et sémantiquement. La saillance des stimuli ne variait pas et était à un niveau assez fort. Pendant que les singes réalisaient la tâche de fixation, des enregistrements électrophysiologiques ont été effectués dans le gyrus cingulaire postérieur (GCP, Etude 2) et dans le pulvinar médian (PuM, Etude 3).

2.3 Procédures chirurgicales

Pour réaliser ces deux études électrophysiologiques, nous avons effectué deux opérations chez deux macaques rhésus. La première a eu pour but d'implanter une pièce de fixation de tête en titane, IRM compatible (Crist Instrument) et la deuxième une chambre d'enregistrements en titane également (Crist Instrument). Nous avons d'abord réalisé des IRM anatomiques sous cadre stéréotaxique chez chacun des deux animaux afin de déterminer les coordonnées auxquelles les chambres d'enregistrements ont dû être centrées. Nous avons choisi de placer les chambres au niveau du cortex pariétal à 6.5 mm en antéro-postérieur et 0.75 mm en médio-latéral, ce qui nous a permis d'accéder autant au GCP qu'au PuM.

Toutes les opérations chirurgicales se sont pratiquées dans des conditions aseptiques. Vingt minutes avant la chirurgie, l'animal a reçu une dose de Robinul® (0.01 mg/kg) afin d'éviter une salivation trop abondante qui obstruerait les voies respiratoires. Les anesthésies ont été induites par une injection intramusculaire (i.m.) de Zoletil 50® (5 mg/kg). Lorsque l'animal a été endormi, le crâne et les pattes arrières ont été rasés à la tondeuse électrique, puis au rasoir jetable. Une fois l'animal intubé, l'anesthésie a ensuite été maintenue par Isoflurane (1.5%). Les paramètres physiologiques de l'animal (fréquence cardiaque, saturation en oxygène du sang, fréquence respiratoire et CO₂ expiré) ont été surveillés pendant la chirurgie, permettant ainsi d'ajuster le niveau d'anesthésie. L'animal a reçu en

continu de la solution de chlorure de sodium Cooper injectable (0.9%) par voie intraveineuse. La voie intraveineuse nous a donné l'opportunité d'injecter d'autre substance en cas de problème, ce qui ne s'est jamais produit. Une couverture chauffante avec sonde rectale a régulé la température de l'animal tout au long de l'opération afin d'éviter une éventuelle hypothermie. L'animal a également reçu des injections en i.m. de Tolfédine (4 mg/kg) pour minimiser la formation d'œdème, de Vétergésic® (0.01 mg/kg) pour diminuer la douleur liée aux gestes chirurgicaux pendant et après opération et d'un antibiotique, le Clamoxyl LA (15 mg/kg) pour éviter les risques infectieux.

Nous avons continué à administrer le traitement antibiotique pendant une semaine et le traitement analgésique quelques jours post-opératoires. Des soins réguliers de la cicatrice ont été effectués en désinfectant à l'aide d'une solution iodée (Bétadine). La dure-mère mise nue a été recouverte par un disque de sylastique stérilisé et la chambre refermée par un chapeau en plastique stérile.

2.4 Electrophysiologie

Les enregistrements électrophysiologiques ont été effectués à l'aide de micro-électrodes en tungsten (Frederick Haer Company, Bowdoinham, ME) d'un diamètre de 250 μm avec une pointe inférieure à 1 μm . Leurs impédances ont été comprises entre 5-7 $\text{M}\Omega$ à 1 kHz pour s'assurer d'une bonne sélectivité des enregistrements. Les électrodes ont été descendues quotidiennement à l'aide d'un micro-descendeur (Narishige MO-972). Quelle que soit la structure étudiée, nous avons exploré une région de 3 mm en antéro-postérieur et de 4 à 6 mm en médio-latéral. Lorsqu'un neurone était détecté, nous avons enregistré son activité pendant le temps nécessaire pour que le singe ait réalisé environ 20 essais pour chacun des 9 stimuli, excepté lorsque nous perdions le neurone avant la fin des 180 essais désirés. Une descente d'une distance minimale de 100 μm a été considérée suffisante pour que l'électrode ne capte plus ce neurone. L'analyse des enregistrements électrophysiologiques a été réalisée en off-line sur Spike 2. Le tri des neurones a été effectué grâce à une analyse en PCA (principal component analysis) et nous avons confirmé le tri si la période réfractaire entre deux potentiels d'action d'un même neurone était supérieure ou égale à 1.2 ms.

2.5 Ethique

Toutes ces procédures ont été approuvées et validées par le comité national de réflexion éthique sur l'expérimentation animale conformément aux directives de la Communauté européenne sur la protection des animaux et par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (numéro d'autorisation : 01000.02).

Pour évaluer l'état général de chaque animal, nous avons relevé toute déviation du comportement habituel tel que la perte d'appétit, la déshydratation, l'état du pelage et les interactions avec les congénères en enclos. Par ailleurs, le poids des animaux a été relevé quotidiennement et une perte supérieure à 10% aurait engendré l'arrêt de l'expérimentation jusqu'au retour au poids de référence, ce qui ne s'est pas produit.

3 Travaux de thèse

3.1 Etude 1 : Etude chez l'homme et le macaque rhésus, de la réponse comportementale de détection de stimuli naturels et de l'influence de facteurs : saillance, congruence sémantique, changement de modalité et paramètres physiques des stimuli

Cette première étude fait l'objet d'un article publié dans PlosOne (Juan et al 2017) que vous trouverez au point 3.1.4.

3.1.1 Introduction

Un grand nombre d'études comportementales a révélé que la présentation conjointe de plusieurs informations sensorielles de différentes modalités peut, dans certaines conditions, faciliter la perception et les performances dans diverses tâches telles que la détection (Molholm et al. 2002; Teder-Sälejärvi et al. 2002; Sperdin et al. 2009; Cappe et al. 2010; Otto et al. 2013), la localisation (Stein et al. 1989; Miller 1991; Hughes et al. 1994; Schröger et Widmann 1998) et la discrimination (Giard et Peronnet 1999; Fort et al. 2002; Cappe et al. 2009c; Rinne et al. 2009; Werner et Noppeney 2010b). Cette amélioration des performances pourrait être le résultat d'intégration neuronale des informations sensorielles plutôt que d'une simple sommation des réponses unisensorielles (Miller 1982). Cependant, le gain multisensoriel des neurones du colliculus supérieur (CS) semble dépendre de facteurs qui ont conduit à l'énonciation de trois règles : la congruence spatiale (Meredith et Stein 1986a), la congruence temporelle (Meredith et al. 1987) et le principe d'efficacité inverse (Meredith and Stein 1986b). Ces règles ont par la suite servi de cadre à l'étude de l'intégration multisensorielle et ont été confirmées chez l'homme par des enregistrements EEG (Senkowski et al. 2007; Schall et al. 2009) et par des études comportementales (Sumbly et Pollack 1954; Bolognini et al. 2005; van Atteveldt et al. 2007; Stevenson et al. 2012a et 2012 et Cappe et al. 2010 chez le singe).

Par la suite, d'autres facteurs influençant la facilitation comportementale ont été rapportés, comme la congruence sémantique et le changement de modalité d'un essai à l'autre.

La congruence sémantique a été relativement peu étudiée comparé aux congruences temporelles et spatiales. Laurienti et collaborateurs (2004) sont les premiers à avoir mis au point un modèle comportemental permettant de comparer les effets de la congruence sémantique de stimuli audio-visuels aux effets de redondance congruente de stimuli visuels. Les temps de réactions étaient plus courts pour les stimuli multisensoriels congruents que pour les stimuli unisensoriels. Cet effet facilitateur est spécifique aux stimuli multisensoriels car aucune amélioration n'a été retrouvée pour des stimuli unimodaux redondants. Cependant, les temps de réaction étaient rallongés lors de situations incongruentes multisensorielles ou unisensorielles. Ces résultats montrent que, en plus des effets de congruences temporelle et spatiale et d'efficacité inverse, le contenu sémantique des stimuli joue un rôle crucial dans le traitement des informations multisensorielles. Des effets de congruence sémantique ont été également rapportés dans une tâche de jugement d'ordre temporel de stimuli de parole (Vatakis et Spence 2007). Dans cette étude, les sujets devaient déterminer la modalité sensorielle qui avait été présentée en premier. La tâche leur est apparue plus facile lorsque les deux stimuli unisensoriels étaient congruents (ici : la congruence se faisait sur genre des stimuli voix/visage). De même, Gallace et Spence (2006) ont montré qu'une congruence de stimuli même très simples (disques et tons) pouvait avoir un effet significatif sur les performances de jugement de taille des stimuli, même si le sujet avait reçu pour consignes d'ignorer les stimuli auditifs. Cette étude révèle que la congruence sémantique peut jouer un rôle même dans le cas de stimuli simples nécessitant qu'un traitement de bas niveau. De plus, le traitement de stimuli complexes pourrait être influencé par des stimuli simples comme des sons purs. En effet, la classification selon le genre de visages androgynes semble être biaisée par la présentation simultanée de sons purs dans les fréquences des voix d'hommes ou de femmes (Smith et al. 2007). Or ces stimuli auditifs simples généralement associés à des voix humaines n'apportent aucune information spectrale complexe et sont généralement traités au niveau du cortex auditif de bas niveau. Ainsi, dans certaines circonstances, la congruence sémantique de stimuli AV, même à des niveaux de traitement différents, pourrait influencer la performance comportementale.

Par ailleurs, le changement de modalité affecte négativement les réponses comportementales. Cet effet a été initialement décrit par Spence et collaborateurs (Spence et

al. 2001) dans une tâche de localisation de stimuli visuels, tactiles ou auditifs. Les performances de localisation étaient plus rapides et plus précises quand la modalité des stimuli ne changeait pas d'un essai à l'autre. A l'inverse, les performances étaient moins bonnes quand la modalité du stimulus changeait. Gondan et collaborateurs (Gondan et al. 2004) ont étudié l'effet du changement de modalité sur les temps de réactions de détection de stimuli auditifs, visuels, tactiles et bimodaux. Ils ont observé que des changements de modalité augmentaient les temps de réaction à des stimuli unisensoriels, alors que les temps de réactions aux stimuli multisensoriels étaient moins affectés. Les auteurs ont ensuite analysé uniquement les temps de réaction aux stimuli qui ont été précédés par des stimuli de la même modalité et ce faisant, ont éliminé l'effet de changement de modalité. Dans ce cas, la facilitation multisensorielle était plus faible que celle calculée pour l'ensemble des essais. De plus, les auteurs ont rapporté une implication de tels effets sur la violation du modèle de la course qui, dans ce contexte, peut être favorisée. Cette étude fournit des preuves que le changement de modalité affecte les réponses comportementales et même les processus multisensoriels sous-jacents.

De manière générale, ces facteurs semblent être primordiaux pour déterminer comment les différentes informations sensorielles sont intégrées, cependant dans notre environnement, ces facteurs ne sont pas indépendants. Pourtant, la plupart des études qui ont exploré les effets de ces facteurs n'en ont examiné qu'un seul à la fois. Récemment, le groupe de Wallace a mis en évidence des interdépendances entre certains de ces facteurs (Stevenson et al. 2012b; Krueger Fister et al. 2016; Nidiffer et al. 2016).

Dans une première étude, les auteurs ont analysé l'impact de la localisation spatiale et de synchronie de stimuli audio-visuels sur la performance dans une tâche de localisation spatiale et une tâche de jugement de simultanéité (Stevenson et al. 2012). Les temps de réaction de localisation des stimuli diminuaient lorsque les stimuli étaient en périphérie ou étaient asynchrones. De plus, cet effet était magnifié lorsque les stimuli étaient en périphérie et asynchrones, ce qui témoigne d'une interaction de la localisation et de la congruence temporelle des stimuli dans une tâche de localisation. Dans la tâche de jugements de simultanéité, une interaction entre la congruence spatiale et temporelle était également visible. En effet, les sujets étaient plus susceptibles de juger des stimuli synchrones lorsqu'ils étaient présentés dans la périphérie. Ces résultats montrent qu'il existe une interdépendance complexe entre les aspects temporels et spatiaux sur la perception et les réponses comportementales à des stimuli audio-visuels.

Comme nous l'avons vu précédemment, la saillance joue un rôle dans l'intégration multisensorielle et selon le principe d'efficacité inverse, elle entraîne un gain multisensoriel plus fort lorsque les stimuli sont peu saillants. Par ailleurs, des changements de localisation des stimuli visuels ou auditifs diminuent les performances de localisation des stimuli (Carlile et al. 1997). Or, ces effets de localisation spatiale et d'efficacité inverse a été suggérée comme étant interdépendants par des études physiologiques (Krueger et al. 2009; Royal et al. 2009) et comportementales (Macaluso et al. 2004; Cappe et al. 2012). Ceci a conduit le groupe de Wallace à vérifier si une interdépendance de la localisation spatiale et de la saillance de stimuli existait (Nidiffer et al. 2016). Pour tester cela, des sujets humains ont réalisé une tâche de localisation de stimuli A, V et AV dont la saillance et la localisation étaient variées. Lorsque les stimuli étaient présentés en périphérie ou en faible saillance, les performances et les temps de réaction des sujets étaient diminués, témoignant d'un effet de la saillance et d'un effet de la localisation spatiale des stimuli. De plus, la diminution de saillance engendrait des gains multisensoriels plus importants, ce qui est en accord avec le principe d'efficacité inverse. Enfin, le gain multisensoriel devenait maximal pour des stimuli de faible saillance et présentés en périphérie. Ceci montre que l'effet de la saillance sur le gain multisensoriel dépendait de la localisation des stimuli.

Suite à ces travaux, les auteurs ont cherché à étendre ce phénomène d'interdépendance aux facteurs de congruence temporelle et de la saillance des stimuli (Krueger Fister et al. 2016). Pour cela, des sujets devaient juger de la synchronie/asynchronie de stimuli AV dont la saillance et l'asynchronie (0-200ms) variaient. Quelle que soit la saillance des stimuli, plus le délai entre les stimuli auditifs et visuels augmentait, plus la perception de la synchronie des stimuli diminuait. Cependant, les sujets étaient beaucoup plus enclin à juger asynchrones des stimuli audio-visuels asynchrones lors de forte saillance des stimuli. Cette étude montre que la saillance des stimuli affecte la perception temporelle des stimuli multisensoriels et donc qu'une interdépendance de ces deux facteurs existe au niveau comportemental. Plus précisément, le traitement des stimuli multisensoriels peu saillants est moins précis temporellement que celui de stimuli plus saillants. Les systèmes multisensoriels semblent donc compenser l'ambiguïté des stimuli en augmentant la tolérance à l'asynchronie.

Les études des facteurs influençant l'intégration multisensorielle ont essentiellement été conduites sur des stimuli simples et en nombre très limité. Bien que ces études aient permis

des avancées dans notre compréhension des processus multisensoriels, notre environnement est généralement composé d'humains, d'animaux, d'objets et de paysages et une manière plus écologique d'étudier les principes de la multisensorialité est d'utiliser des stimuli complexes naturels. Lors de ma thèse, nous avons examiné trois facteurs, à savoir la saillance, la congruence sémantique et l'historique de modalité, dans le traitement multisensoriel de stimuli audio-visuels naturels. Pour tester cela, deux macaques rhésus et une cohorte de sujets humains ont réalisé une tâche de détection de plusieurs centaines de stimuli naturels auditifs, visuels et audio-visuels, appartenant à des catégories sémantiques différentes.

3.1.2 Résultats

Les sujets humains et les deux macaques pris individuellement avaient des temps de réaction diminués en condition multisensorielle, révélateur d'un gain comportemental lorsque deux stimuli sensoriels sont présentés conjointement. Nous avons pu mettre en évidence un effet de la saillance qui n'allait pas dans le sens du principe d'efficacité inverse, puisque les gains étaient diminués en condition de forte saillance. Une grande partie de la variabilité des réponses comportementales que nous avons mises en évidence s'explique par un effet de changement de la modalité d'un essai à l'autre. Dans notre étude, le contenu sémantique n'a induit aucun effet comportemental que ce soit au niveau des catégories ou des congruences. La particularité de notre étude est que nous avons utilisé plusieurs centaines de stimuli, ce qui nous a permis d'analyser nos résultats pour chacun des stimuli présentés. Nous avons mis en évidence une grande variabilité des gains multisensoriels qui est accompagnée d'une variabilité des processus multisensoriels sous-jacents : les gains les plus forts sont associés à une convergence des informations multisensorielles, les gains moyens sont expliqués par le modèle de la course, alors que les gains les plus faibles et les négatifs sont associés à une violation inverse du modèle de la course. Bien que le changement de modalité n'influence pas les gains multisensoriels des stimuli, nous avons observé que certains paramètres physiques des stimuli expliquent cette variation des gains et processus multisensoriels : la saillance des stimuli, l'énergie et dans certains cas l'entropie des images et l'intensité, le RMS et le ratescale des sons.

3.1.3 Discussion

Cette étude est la première à montrer une telle variabilité des gains multisensoriels. Ceci pourrait être dû au fait que la plupart des études calculent le gain multisensoriel sur l'ensemble des essais et des stimuli. D'ailleurs, lorsque nous avons calculé le gain sur l'ensemble des données, nous avons obtenu une valeur de gain positive. Cette variabilité de gains est associée à différents processus multisensoriels : les gains forts par une coactivation, les gains moyens par le modèle de la course et enfin les gains faibles et négatifs par une violation inverse du modèle de la course, jamais rapporté jusqu'à présent. Dans ce dernier cas, notre hypothèse est qu'il pourrait s'agir d'une inhibition d'un canal perceptif sur l'autre.

L'effet de changement de modalité sur les temps de réaction était observable pour les stimuli unisensoriels mais également multisensoriels, contrairement à ce qui était prédit dans la littérature (Otto et Mamassian 2012; Gondan et al. 2004). Bien que Gondan et collaborateurs (Gondan et al. 2004) avaient rapporté que le changement de modalité avait un effet sur la facilitation multisensorielle, le changement de modalité n'était pas à l'origine de la grande variabilité des gains et des processus multisensoriels observée dans notre étude. Nous proposons ici que le mécanisme du traitement multisensoriel l'emporterait sur le mécanisme sous-jacent au changement de modalité. Plus précisément, le changement de modalité engendrerait une désynchronisation des oscillations dans la bande fréquentielle alpha (Rapela et al. 2012). En revanche, l'intégration multisensorielle serait expliquée par une réinitialisation des oscillations dans la gamme fréquentielle gamma (Lakatos et al. 2007; Kayser et al. 2008; Mercier et al. 2013; Mercier et al. 2015). Par conséquent, nous proposons que les mécanismes de réinitialisation induits par des stimuli multisensoriels empêcheraient la synchronisation due au changement de modalité. Les structures neuronales impliquées spécifiquement dans ce processus sont inconnues et devraient faire l'objet d'études approfondies.

Nous avons, par la suite, cherché à comprendre quels facteurs pouvaient influencer les gains et processus multisensoriels des stimuli naturels. N'ayant pas trouvé d'effet du contenu sémantique de différentes catégories, nous avons recherché des éventuels effets des paramètres physiques des stimuli. Plusieurs paramètres physiques semblent affecter le gain multisensoriel, comme la saillance des stimuli, mais aussi l'homogénéité des images (énergie et entropie) et l'intensité, le RMS et le ratescale des sons. Le ratescale qui est plus important

pour des stimuli engendrant des gains multisensoriels forts et une convergence multisensorielle représente l'accumulation des informations au cours du temps de présentation (Chen et Spence 2013). De manière générale, les paramètres physiques des stimuli influencent la réponse comportementale multisensorielle mais ces résultats laissent supposer un effet combinatoire de ces différents paramètres sur la réponse comportementale multisensorielle.

3.1.4 Article 1 : Variabilité des processus multisensoriels des stimuli naturels chez le primate humain et non humain lors d'une tâche de détection.

Juan C, Cappe C, Alric B, Roby B, Gilardeau S, Barone P, et Girard P (2017) The variability of multisensory processes of natural stimuli in human and non-human primates in a detection task. PLoS ONE 12(2): e0172480. doi:10.1371/ journal.pone.0172480

RESEARCH ARTICLE

The variability of multisensory processes of natural stimuli in human and non-human primates in a detection task

Cécile Juan^{1,2}, Céline Cappe^{1,2}, Baptiste Alric^{1,2}, Benoit Roby^{1,2}, Sophie Gilardeau^{1,2}, Pascal Barone^{1,2}, Pascal Girard^{1,2,3*}

1 Cerco, CNRS UMR 5549, Toulouse, France, **2** Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse, France, **3** INSERM, Toulouse, France

* Pascal.GIRARD@cnrs.fr



Abstract

Background

Behavioral studies in both human and animals generally converge to the dogma that multisensory integration improves reaction times (RTs) in comparison to unimodal stimulation. These multisensory effects depend on diverse conditions among which the most studied were the spatial and temporal congruences. Further, most of the studies are using relatively simple stimuli while in everyday life, we are confronted to a large variety of complex stimulations constantly changing our attentional focus over time, a modality switch that can impact on stimuli detection. In the present study, we examined the potential sources of the variability in reaction times and multisensory gains with respect to the intrinsic features of a large set of natural stimuli.

Methodology/Principle findings

Rhesus macaque monkeys and human subjects performed a simple audio-visual stimulus detection task in which a large collection of unimodal and bimodal natural stimuli with semantic specificities was presented at different saliencies. Although we were able to reproduce the well-established redundant signal effect, we failed to reveal a systematic violation of the race model which is considered to demonstrate multisensory integration. In both monkeys and human species, our study revealed a large range of multisensory gains, with negative and positive values. While modality switch has clear effects on reaction times, one of the main causes of the variability of multisensory gains appeared to be linked to the intrinsic physical parameters of the stimuli.

Conclusion/Significance

Based on the variability of multisensory benefits, our results suggest that the neuronal mechanisms responsible of the redundant effect (interactions vs. integration) are highly dependent on the stimulus complexity suggesting different implications of uni- and multisensory brain regions. Further, in a simple detection task, the semantic values of individual

OPEN ACCESS

Citation: Juan C, Cappe C, Alric B, Roby B, Gilardeau S, Barone P, et al. (2017) The variability of multisensory processes of natural stimuli in human and non-human primates in a detection task. *PLoS ONE* 12(2): e0172480. doi:10.1371/journal.pone.0172480

Editor: Suliann Ben Hamed, Centre de neuroscience cognitive, FRANCE

Received: September 8, 2016

Accepted: February 6, 2017

Published: February 17, 2017

Copyright: © 2017 Juan et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by ANR Archicore (ANR-14-CE13-0033-02), IBM (ANR-12-PDOC-0008). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

stimuli tend to have no significant impact on task performances, an effect which is probably present in more cognitive tasks.

Introduction

It is widely accepted that multisensory presentation of stimuli (e.g. an auditory stimulus A simultaneous with a visual stimulus V) leads to a behavioural facilitation compared to unisensory presentation (A or V alone) [1]. Many studies have focused on the question of timing, and have demonstrated that reaction times (RT) tend to be faster to multisensory than to unisensory stimuli [2–13]. In the case of visual and auditory multisensory studies, simple detection tasks mostly used simple stimuli (flashes, pure tones. . .) and the subject has to detect any stimulus as fast as possible [6,7,12]. Cappe and collaborators [14] adapted such paradigms to the rhesus macaque monkey and showed that a simple manual detection task can reveal multisensory integration in this species, like in humans or other species [15–17]. So far, studies on multisensory integration in humans only used ‘simple’ stimuli and/or a limited set of more natural stimuli. In studies with macaque monkeys, the use of more ecological natural stimuli in analogous psychophysical studies is uncommon or also restricted to a limited set of stimuli [18]. The use of natural stimuli seems to be particularly interesting as shown in preferential looking paradigms. For instance, the gaze of human infants and adults is particularly attracted by pictures of conspecific (mostly faces) in a quasi-automatic manner [19]. Another example is illustrated in the study by Dufour and collaborators [20] in which several monkey species as well as humans prefer gazing at conspecific faces. Rhesus macaque monkeys are even able to match a picture of a given conspecific face to the voice of that individual [21,22]. It has also been shown that semantic congruence can facilitate the multisensory integration in explicit identification tasks. For instance, videos coupled with semantically congruent sound are more often brought to awareness [23] and identification of visual natural stimuli is faster when preceded by an auditory congruent prime [24]. Many different factors have been shown to influence multisensory RTs such as spatial and temporal coincidence as well as inverse effectiveness (the weaker the stimuli, the stronger the facilitation) but most of the time these factors have been studied independently [25]. Some recent studies combined some of these factors (i.e. spatial location and effectiveness) using simple stimuli and showed a strong interdependency between these factors in determining behavior and shaping perception [26,27].

In the present study, we performed a simple detection task using various and numerous A, V and AV natural stimuli in both humans and macaque monkeys. This is the first multisensory RT study using such a large set of natural stimuli. Because we used many different stimuli, one could expect a large variability of reaction times to the different exemplars. Our study also addresses the question of possible sources of the variability of reaction times and of multisensory integration. We tested many different factors: semantic congruence, salience, categories, physical parameters of stimuli and modality switch. Trial history is indeed a possible source of RT variability which has been mostly studied under the terms of modality switch. In a task where numerous A, V and AV stimuli are randomly presented, successive trials will randomly switch or keep modality. The influence of trial history on reaction times and multisensory integration has been investigated [28,29] showing that modality switch leads to a cost in terms of reaction times, in particular to unisensory stimuli.

This could lead to artificial multisensory integration when results are analysed by race model equations.

Based on the use of a large set of several hundred different natural stimuli, our study revealed a broad range multisensory gain on RTs, with negative and positive gains, that reflects variability regarding stimuli specificity. When all aspects of the stimuli presentation are analysed, from semantic to physical features, the main factors influencing the variability of multisensory gain on RTs appear to be the actual physical parameters of the stimuli mainly linked to the salience, intensity and energy contents.

Materials and methods

Ethic statement

All experiments on monkeys were in conformity with the ethical rules of the EEC (EEC, Directive 2010/63/UE). All procedures were in accordance with the Weatherall report, 'The use of non-human primates in research' and were fully approved by the local ethical committee named 'Comité d'Éthique Midi-Pyrénées (MP/03/34/10/09)'.

The study with human subjects was conducted in accordance with the guidelines of the declaration of Helsinki. All subjects signed informed consent and were informed that they could quit the experiments at any time. The experiment was approved by the Inserm ethical committee (IRB00003888- agreement n°14–156).

Monkey subjects and setup

Two male rhesus macaque monkeys (*Macaca mulatta*, age: 11 and 4 years old respectively) were used in this study. They were sitting in a primate chair (Crist instruments) placed in the center of a sound attenuated darkened cabin. The head of the monkey was at 57cm from a computer screen (Iiyama, 21", vision masterpro 512, 75 Hz frame-rate). The loudspeakers (Yamaha MSP3) were positioned on each side of the monitor at the same height as the ears of the monkey. We checked that the loudspeakers did not cause interfering noise to the visual display and reciprocally.

The monkeys were head free but a video camera was used to monitor their behaviour. The chair has an aperture through which the monkey can touch the screen with its dominant hand (determined during the training period).

Behavioural task

The task was a detection task with the following steps: Each trial started when the monkey pressed a pad located just below the monitor. After a variable delay (100 to 500 ms), a stimulus appeared. As soon as the stimulus appeared, the monkey had 2 s to touch the center of the screen to get a reward. As soon as the monkey touched the screen, the stimulus was turned off and the reward was delivered. If the monkey did not respond within the 2 s period, the stimulus was turned off and an extra delay (1 s) was added to the intertrial interval (600 ms) during which pressing the pad had no effect.

The reaction time corresponded to the time measured from the beginning of the stimulus display to the pad release, as measured by light sensitive diodes.

The monkeys were water restricted during working days and the reward consisted in a few water drops. We carefully measured the weight of the monkeys every training day and gave extra water if needed when they were back in the animal facility.

Stimuli

The monkeys were naïve to every stimulus used in the study. Stimuli were from two sensory modalities: visual (V, $n = 304$) or auditory (A, $n = 304$) which could be combined to form auditory-visual stimuli (AV).

Visual stimuli. A large set of natural images from the databank of our laboratory was used. All images were converted to 8-bit BMP grey level pictures. They were normalised in luminance (mean grey value = 128). The size of the images was 13° and they were presented centrally on a grey background (14 cd/m^2).

Auditory stimuli. A large set of sounds was also taken from the databank of our lab. Sounds were stereo 44 kHz waves normalized in peak intensity and with a 3 ms fading-in. If the sound duration was shorter than 2 s, it was repeated from the beginning until 2 s have elapsed.

Category. Images and sounds belonged to 4 categories each split in two subcategories in equal numbers (38 V and 38 A in each subcategory). The categories were: humans (subdivided into males and females subcategories), monkeys (rhesus and non-rhesus), other animals (birds and non-birds), inanimate (objects and landscape). The category pairing for incongruent AV differed from session to session (a picture of a man paired with a monkey call in session 1, another picture of a man coupled with a bird call in session 2).

Congruence. AV stimuli were made to be semantically congruent ($n = 304$) or incongruent ($n = 304$) at the subcategory level. For instance, a rhesus face could be coupled with a rhesus call (not corresponding to the facial mimic) or a finch coupled with a blackbird call.

Salience. Because the salience of each stimuli (V, A or AV) could be high or low, the stimuli database contained 2432 stimuli. High and low saliences of images were due to a change of RMS contrast, at respectively 12% and 2%. Two sound intensities were used: High salience at 71.1 dB and low salience at 54.7 dB.

In each daily session, one stimulus of each 8 subcategory was randomly presented as visual (V), auditory (A) and a combination of both modalities (AV).

The subcategory, the salience and the AV congruence was randomized. Hence in a given session, the monkey saw a total amount of 64 stimuli each randomly repeated 10 times (reaching a total amount of 640 stimulations).

Cortex software (NIMH) in a DOS operating system was used to monitor the behaviour, present the stimuli and acquire the data. The timing of the visual stimuli was checked by a photodiode permanently installed in a corner of the screen. The timing of the auditory stimuli and the synchrony of the AV stimuli was checked on an oscilloscope.

Human subjects and setup

15 human subjects (6 males and 9 females; mean age 28.2, 11 were right handed) participated in the experiment. All were naïve to the task and the stimuli. The human subjects sat in front of the screen (Trinitron Sony Multiscore E400 19"), their head stabilized by a chin and front device. The eyes were positioned at 40 cm from the screen center. The subjects wore earphones (Sennheiser hd 280 pro). All stimuli were presented in a random order with Eprime 2.0 software. As for monkeys, the timing of the visual stimuli was checked by a photodiode permanently installed in a corner of the screen. The timing of the auditory stimuli and the synchrony of the AV stimuli was checked on an oscilloscope.

Behavioral task

As for monkeys, the task was a detection task with the following steps. Before starting the experiment, subjects were informed that they would have to press a button as fast as possible

whenever an image, a sound or both was played; without trying to distinguish or naming the stimulus.

Before the appearance of each stimulus, a white cross was displayed during a variable period (750 to 1500 ms) to keep the subject attentive to the task. After this delay, the stimulus was displayed during 1 sec. The background of the screen remained permanently grey. The reaction time was defined as the elapsed time from stimulus appearance to button press.

Stimuli

The human subjects were naïve to every stimulus used in the study. Stimuli were from two sensory modalities: visual (V, $n = 72$) or auditory (A, $n = 72$) which could be combined to form auditory-visual stimuli.

Visual stimuli. All stimuli were taken from the databank of our laboratory. All images were in color (BMP 24 bits). Image size was 18x20 degrees of visual angle. Luminance and contrast of images have been normalised (Matlab), in equalizing the 3 colour layers of the bitmap images (Red, Green, Blue).

Auditory stimuli. The sounds have been taken from the databank of our laboratory. All sounds had an equal duration (800 ms). Sounds were normalized in peak intensity with Adobe Audition 3.0 with a 2 ms fading-in and sound intensity was measured with a sonometer (Roline, RO-1350).

Category. Images and sounds belonged to 3 different semantic categories: Faces and voices (men, women and kids), non-faces and non-human sounds (animals, objects, landscapes, vehicles, water, storm) and abstract category. For face and non-face visual stimuli, images were cropped such that faces were centred and animals or objects presented entirely in the absence of a distractor from another category. Visual stimuli from the abstract category were built by randomisation of the phases of the Fourier spectrum of the face stimuli (Matlab) such as faces are no more perceived. Sounds from the abstract category were vocoded versions of the human-voice stimuli (2 channels vocoder) [30]. Each category contained 24 images and 24 sounds (total amount of stimuli was 144).

Congruence. AV stimuli were made congruent or incongruent at the category level ($n = 144$). For example, a voice sound was associated to a non-face image. For the abstract category, we apply the same kind of association and then stimuli were randomized as described just above.

Salience. Each of the 72 images was presented under a weak or a strong salience at the center of a computer screen coming up to an amount of 144 visual stimuli. Weak salience images were obtained by lowering the RMS contrast to 7% with respect to high salience condition (RMS = 28%).

Each sound was presented through headphones under 2 conditions: weak intensity at 35dB and strong intensity at 60 dB, coming up to an amount of 144 sounds. AV stimuli were presented as semantically congruent or incongruent at two salience levels (total of 288 AV stimuli).

All stimuli were presented to each subject in 8 blocks of 72 stimuli, each stimulus being presented only once. All conditions (A, V or AV, weak or strong salience, congruent or incongruent, and categories) were randomized. Intertrial interval was randomized between 750 to 2000ms. A pause took place between each block to avoid fatigue.

To summarize, this protocol used 2432 A, V and AV stimuli presented 10 times to 2 monkeys and 576 A, V and AV stimuli presented one single time to 15 subjects. In both species experiments, we manipulated the congruence, the salience and the semantic content of the stimuli. This use of a large set of stimuli and conditions allows us to study the variability in multisensory processes and to determine which factors influence the multisensory integration.

Behavioral analysis

Reaction times and gains. Based on RT distributions, trials for which the RT was faster than 150 ms for monkeys and 100 ms for humans were considered anticipatory, and trials on which the RT was slower than 800 ms for monkeys and humans were considered as failure to comply with task demands. On average in man and monkeys, no more than 5% of the RTs were excluded from the analysis, a result that clearly shows the optimal attentional engagement of the subjects and animals.

We calculated a multisensory gain of reaction times using the following formula:

$$gain = \frac{U_{max} - AV}{U_{max}} * 100$$

where AV is the mean of reaction times in auditory-visual condition and U_{max} is the mean of reaction times in the best single-modality condition. In the case of monkeys, gains were calculated for each stimulus and then were averaged depending on which effect is studied (salience, congruence, group of stimuli. . .). Whereas for humans, as each stimulus was presented only once, gains were calculated on all the 15 subjects for each stimulus and then were averaged depending on studied effect.

Two classes of models have been formulated to account for the multisensory gain: race and co-activation models. According to the race model [31], the faster of the two stimuli in competition mediates the behavioral response on any given trial. In this case, probability summation can account for the multisensory gain because the likelihood of either of the two stimuli yielding a fast RT on any given trial is higher than that from either stimulus alone. In contrast, the coactivation model [32] takes into account neuronal multisensory integration. In this case, the threshold to initiate behavioral responses is reached faster with multisensory stimuli leading to faster reaction times than with unisensory stimuli. Along this framework, we tested if the multisensory gain exceeded the facilitation predicted by probability summation using Miller's so-called "race model" inequality [32]. Miller's inequality tests whether the probability of a RT of a given speed to a multisensory stimulus is higher than the summed probabilities for an equally fast RT to either unisensory stimulus alone (minus their joint probability under the assumption of complete independence [33]). This entailed calculating the cumulative probability distribution for each condition. The cumulative probability distributions of RTs were first divided into 5% bins on the basis of the range of RTs across stimulus conditions. A model of the probability distribution for each multisensory combination was then calculated. For each 5% bin, the modeled value equals the sum of the probabilities for each component unisensory condition minus their joint probability [i.e., $P(RT(A)) + P(RT(V)) - (P(RT(A)) \times P(RT(V)))$]. The comparison between the modeled probability and the multisensory probability allows determining if there is a violation of the race model meaning integrative processes. On the opposite, no difference means independent sensory processes. We also observed a significant difference but with faster reaction times for the race model which we called an "inverse" violation of race model.

We calculated Miller's inequality for all stimuli together or grouped by conditions and also in individual stimulus analysis. We first calculated multisensory gains for each stimulus. In the case of individual stimulus analysis, we found positive gains as well as negative gains, so we ranked stimuli by decreasing gains. We then calculated the Miller's inequality in a sliding window of 30 stimuli, with a step of 3 stimuli. With decreasing gains, the race model was violated for highest gains, satisfied for high gains and inversely violated for lowest and negative gains. This allowed us to define limits of groups of stimuli. Stimuli with higher gains induced a violation of the race model, and were classified in the group 1 of stimuli. The switching from

violation to satisfaction of the race model determined the gain limit between group 1 and group 2. Group 2 induced positive gains and satisfied the Race model. The point where stimuli switch from satisfaction to inverse violation of the race model corresponds to the gain limit between group 2 and group 3. Group 3 contained stimuli inducing positive gains and an inverse violation of the Race model. The lower limit between group 3 and group 4 corresponded to a gain equal to 0. Hence, group 4 contained stimuli inducing negative gains and an inverse violation of the Race model. As limits were defined from a sliding window, we verified the global violation, no-violation or inverse violation of each group of stimuli. This method was applied for both monkeys and for humans.

We examined if the reaction time to a given stimulus was affected by the modality switch, i.e. by the modality of the stimulus displayed in the previous trial. For each monkey separately and human subjects put together, reaction times for each modality were split with respect to the previous modality: for instance, all reaction times to AV stimuli that were preceded by A, reaction times to AV stimuli preceded by V and so on.

In a second time, we investigated whether modality switch could have an influence on gains. As multisensory gain was calculated from the fastest unisensory RT (here V RT) and the multisensory RT (AV RT), we explored the modality switch effect only for these two modality conditions. We measured the proportion of trials N in V and AV conditions preceded by A, V and AV stimuli in N-1 trials. These proportions were calculated for each group of stimuli. We obtained a 4*6 matrix (groups*modality combinations). This analysis was done for each monkeys and humans.

Impact of stimulus properties. We sought to determine which physical parameters of the images could have an impact on reaction times and gains.

For images, we first determined mean, variance, and signal to noise ratio values of gray level pixels. Second-order statistics were computed from co-occurrence matrices that contain the number of occurrences of two gray-level values, separated by a given pixel distance in a given direction in the image [34]. Among many parameters that can be derived from the matrices, we focused on four of second-order parameters (energy, entropy, inertia, and homogeneity), which we computed across four different orientations (0°, 90°, 180° and 270°) (see Table 1 for the formula). As images used for humans were in color, these second order parameters were calculated for each three levels of color (red, green, blue) and then averaged.

For the acoustic analysis, we examined low level parameters, namely the mean intensity of sounds on the full duration, and other parameters on the first 200ms of the sounds: mean intensity, intensity and time of the peak, root mean square (RMS) and transience (see Table 1 for the formula). We also examined the richness of sounds based on the model of Chi and collaborators [35] which is inspired by psycho-acoustical and neurophysiological findings in the auditory system. This model generates spectrograms of the sounds and a parameter called the ratescale. Ratescale is a 4D matrix which is a combination between descriptors of the spectro-temporal modulation (Rate, 2D) and the distribution of energy in the frequency channels (scale, 2D). For example, the human voice has a high scale because it consists of specific small bands of frequencies that are energy rich, whereas white noise has a low scale because of an evenly distributed energy across large bands of frequency. For analytic purposes, the average of the 4d matrix was extracted according to the spatial dimensions to compute the rate scale over time. All ratescale computations have been computed with NSL toolbox in Matlab [35]. We have put together sounds of each group of stimuli (as defined above according to the gains and race-model) and calculated the mean ratescale across time.

Statistical analysis. Because the distribution of reaction times and gains were not normal for any tested condition (Shapiro-Wilk test), we used a Kruskal-Wallis test (for reaction times, gains, physical parameters) for multiple comparisons, Friedman test (for ratescale values) for

Table 1. Formula of physical parameters of sounds and images.

	Parameters	Formula
Sounds	Mean Intensity	$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_i \left(\frac{1}{M} \sum_j I(i,j) \right)$
	Mean Intensity on 200ms	$\bar{x}_{200} = \frac{1}{200} \sum_i \left(\frac{1}{M} \sum_j I(i,j) \right)$
	Peak Intensity	$I_{peak200} = \max \left(\frac{1}{M} \sum_j I(j) \right)$
	Time at the peak	$T_{peak200} = t \left(\max \left(\frac{1}{M} \sum_j I(j) \right) \right)$
	RMS	$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_i (I(i,j) - \bar{x})^2}$
	Transience	$T = t(S1 > \frac{\max(S1)}{2})$
Images	Mean Luminance	$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{ij} g(i,j)$
	Variance	$V = \frac{1}{N} \sum_{ij} (g(i,j) - \bar{x})^2$
	SNR	$SNR = \frac{\bar{x}}{V}$
	Energy	$E = \sum_{ij} (p(i,j))^2$
	Entropy	$ENT = - \sum_i \sum_j p(i,j) \log p(i,j)$
	Inertia	$INT = \sum_i \sum_j (i-j)^2 p(i,j)$
	Homogeneity	$HOM = \sum_{ij} \frac{1}{1+(i-j)^2} p(i,j)$

doi:10.1371/journal.pone.0172480.t001

multiple paired comparisons and post hoc were done using a Mann-Whitney test or a Wilcoxon test with the Bonferroni correction. We used a Mann-Whitney test (for reaction times and for gains) and Wilcoxon test (for Race model comparisons) for simple comparisons. We used a Pearson Chi square test to compare the proportion of congruent and incongruent stimuli between different stimuli groups defined above. Pearson Chi square test was also used to compare the proportion of weak and strong stimuli and to compare the proportion of stimuli of each category in the different groups.

Results

Effect of modality on RTs

We first studied the effect of the modality on reaction times. As reported in previous studies, we found that, for both monkeys and for human subjects, the modality of the stimulus had a strong effect on reaction times (RT). We indeed found significant shorter reaction times in AV

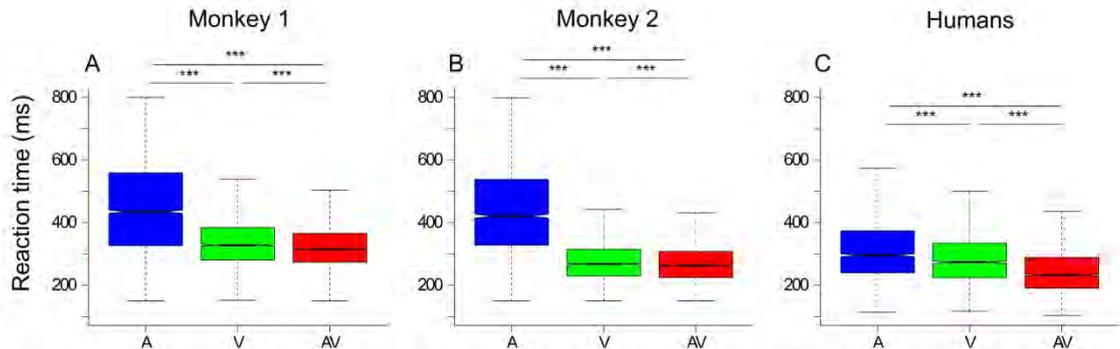


Fig 1. Reaction time data for monkey 1 (A), for monkey 2 (B) and for humans (C). Blue box plots correspond to auditory (A), green to visual (V) and red to auditory—visual (AV) stimuli. The box and horizontal bar within represent the interquartile range and the median of RT, respectively. The whiskers extend to the most extreme data point, which is no more than 1.5 times the interquartile range from the box. The notch approximates a 95% confidence interval for the median. Significance is reported using asterisks depending on the P value: * for $p < 0.05$, ** for $p < 0.01$ and *** for $p < 0.001$.

doi:10.1371/journal.pone.0172480.g001

condition and longer reaction times in A condition (Fig 1 and S1 Table). To characterize this modality effect, we calculated the multisensory gain according to the formula described in the method section. Because the auditory modality was the slowest, the mean multisensory gain was computed from the V and AV reaction times. The mean multisensory gain was rather low for monkeys (2.9 for monkey 1 and 0.64 for monkey 2) but markedly higher for humans (12.6). We also examined whether the race model could explain our results. When the race model was applied to the overall set of trials, we unexpectedly observed that the race model was satisfied. The validation of the race model was present for both monkeys and the human data meaning that multisensory integration was not responsible for the shortening in bimodal RTs.

Effect of conditions and categories

Reaction times. We then examined salience, congruence and category effects, as well as their cross effects, on reaction times. We expected shorter RTs for stimuli in strong salience as well as for semantically congruent stimuli and for stimuli of conspecific categories. We actually observed the expected effect of salience, more precisely, we found, in both monkeys and in humans, significant shorter RTs to strong salience stimuli. However, we did not observe any influence of category or of congruence on uni- or bimodal RTs. All these results were found for all cross-comparisons between salience, congruence and category (see S2 Table for all statistical analysis).

Gains. Our study aimed to understand the behavioral gain caused by multisensory information and to understand rules underlying this process. We explored whether salience, congruence and category could influence behavioral gains. We expected higher gains in weak salience condition according to the principle of inverse effectiveness. However, we found the opposite effect of salience and no effect of congruence and category (Fig 2 and S3 Table). More precisely, we found significant higher gains for strong salience in monkey 2 and in humans but not in monkey 1. This was found for all cross-comparisons.

Effect of stimuli on gains

As described previously, we examined the Miller's inequality in all conditions and we never found race model violation, neither in monkey, nor in humans. These results contradict

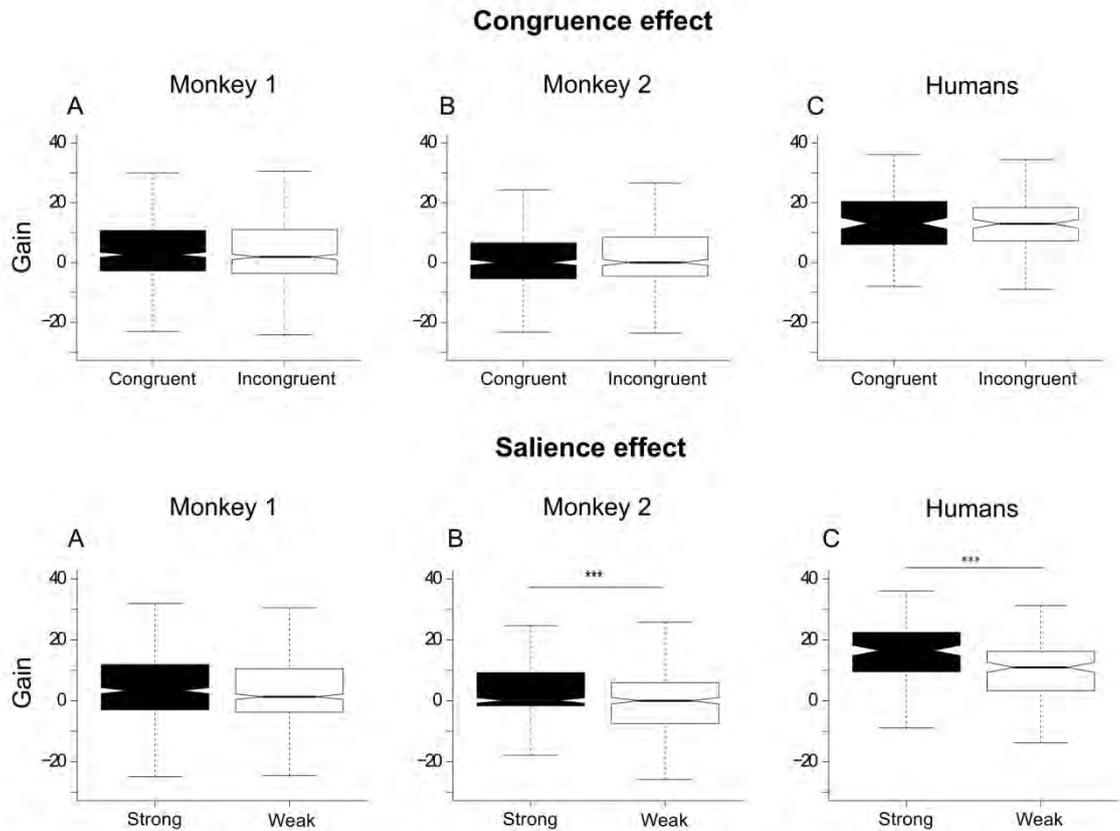


Fig 2. Effect of congruence (upper part) and salience (lower part) on multisensory gains. Same convention as in Fig 1 for the box plots. Significance is reported using asterisks depending on the P value: * for $p < 0.05$, ** for $p < 0.01$ and *** for $p < 0.001$.

doi:10.1371/journal.pone.0172480.g002

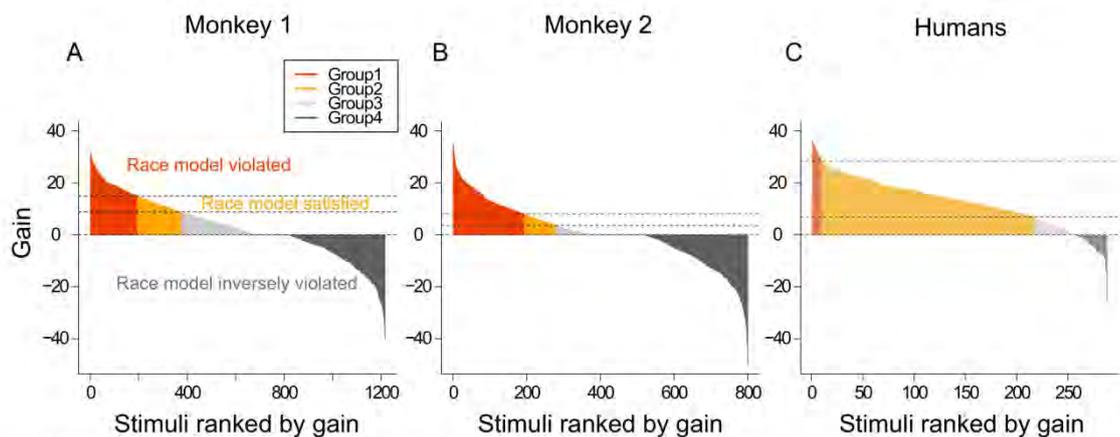


Fig 3. Multisensory gain for each stimulus, ranked by gain, for the 3 subject species. Group 1 (orange) corresponds to stimuli which induce positive gain and race model violation, group 2 (yellow) to stimuli which induce positive gain and satisfy race model, group 3 (light grey) to stimuli which induce positive gain and violate the race model inversely and group 4 (dark grey) to stimuli with negative gain and violate the race model inversely.

doi:10.1371/journal.pone.0172480.g003

previous studies that were mostly conducted with simple stimuli such as bars and dots for visual stimuli and noises and tones for auditory stimuli. Because we used more complex natural stimuli to put our study in a more ecological context, we wanted to verify whether the complexity of our stimuli could lead to different multisensory processes and whether it could result in variability. This analysis aims at examining our results at the level of individual stimuli. First, we calculated the multisensory gain obtained for each different stimulus in each crossed salience or congruence conditions. Then we ranked all the stimuli by decreasing gains values. This simple individual analysis revealed that some stimuli induced large multisensory gains while other stimuli elicited no gain or even negative gains (Fig 3). We found this kind of distribution in both monkeys and in humans. This result was unexpected because negative gains have never been reported in previous studies. We examined whether the race model was violated or satisfied at the level of individual trials. From the ranked distribution of gains, we calculated the Miller's inequality in a 30-stimuli sliding window with a step of 3 stimuli (see [Materials and methods](#) section for more details), for each monkey and for humans (Fig 3 and S4 Table). This allowed us to define 4 groups of stimuli according to the race model violation. The first group of stimuli corresponded to the bimodal stimuli resulting in the highest positive gains and as well as a violation of the race model. The second group corresponded to positive multisensory gains but with a validation of the race model. The third group corresponded to positive gains and an inverse violation of the race model, meaning that a significant difference was found between bimodal condition and the probability summation but with shorter RTs for the race model than in multisensory condition. The fourth group corresponded to negative gains and an inverse violation of the race model.

We investigated what can explain the difference of processes leading to these four groups (S5 Table). We first examined the influence of salience, congruence and category by looking at their distribution across the different groups. First, we compared the repartition of stimuli salience inside each group with a Pearson Chi square test. We found the same result as with global gains, i.e. an effect of salience but not of congruence or category. More precisely, the group 1 leading to the highest gains and a violation of the race model, included more stimuli (73.3% on average) with high salience. Inversely, group 4 corresponding to negative gains and an inverse violation of the race model, included statistically more stimuli with low salience (66% on average). This statistical difference was observed in monkey 2 and in humans. The cross comparison was not performed for this analysis (S5 Table). As mentioned previously, the analysis of the stimuli repartition across the 4 groups according to the category and the semantic congruence did not reveal a statistical difference.

Role of the physical parameters of the stimuli

As we used many various natural stimuli, we hypothesized that intrinsic parameters specific to the stimuli could influence the gain values and the violation of the race model. To test that, we computed several physical parameters from both visual and auditory stimuli.

Sounds. We investigated the mean intensity of sounds over the full duration and some other parameters of sounds between 0 and 200ms, namely, mean intensity, intensity and time of the peak, RMS and transience (S6 Table, see [Materials and methods](#) for more information). There was some indication that parameters like intensities of the sound (full duration and first 200ms) and RMS contribute to the differences between groups for monkey 2 and humans. For monkey 2, we found an effect of the mean intensity between 0 and 200ms on groups of stimuli, with significantly lower values for the third group compared to the second and the fourth. In this monkey, the RMS between 0 and 200ms also differed between groups of stimuli, with higher RMS values for the group 4 compared to the groups 1 and 3. The mean intensity on the

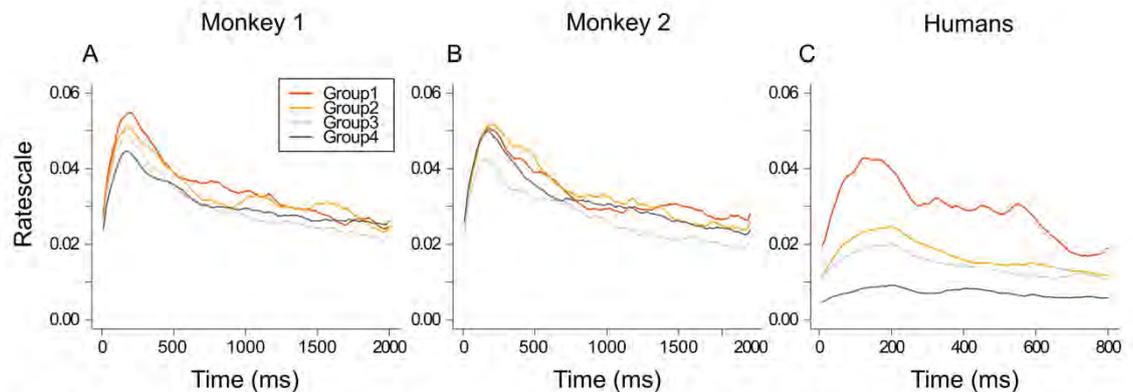


Fig 4. Ratescale values of sounds as a function of time for the four groups of stimuli. Group 1: positive gain and violation of race model, group 2: positive gain and race model satisfied, group 3: positive gain and inverse violation of race model and group 4: negative gain and inverse violation of race model. Groups are described in Fig 3. Note that there are differences between group 4 versus all other groups of stimuli for humans, which is not found for monkeys.

doi:10.1371/journal.pone.0172480.g004

full duration of the sound differed between groups of stimuli, but this difference failed to pass the post-hoc Bonferroni correction. However, we did not find any difference linked to any of these parameters between groups of stimuli for monkey 1 (S6 Table).

For humans, we found an effect of these three parameters and also of the peak intensity between 0 and 200ms of sounds. It appeared that, in humans, group 1, providing highest gains and a violation of race model, contained sounds with higher intensity, peak and RMS values. All these parameters seem to be linked to the gain values as they change in the same way. For the mean intensity of the full sound duration, we obtained a difference only between group 1 and group 4. For the mean intensity and the RMS between 0 and 200ms, the group 4 had lower values compared to groups 1 and 2. For the peak intensity between 0 and 200ms, groups 1 and 4 differed from all other groups, with higher values for group 1 and lower values for group 4 (S6 Table).

To conclude, the main features that characterized the group 1 sounds in humans are higher intensity, peak and RMS. Low values of these parameters characterized group 4 stimuli.

We also studied the ratescale because it represents the richness of sounds taking into account the spatiotemporal information and the energy of frequencies (see [Materials and methods](#) for a more detailed description). We compared the ratescale between different groups of stimuli and it appeared that it could explain, at least in part, the different groups of stimuli for humans, but not for monkeys (Fig 4, statistical data not shown). Indeed, for humans, we found a significant difference of ratescale values of group 1 compared to every other group all along the sound duration. As shown on Fig 4, stimuli providing the highest gains (group 1) corresponded to highest ratescale values and stimuli providing the lowest gains (group 4) had the lowest ratescale values. It seems that group 2 had higher ratescale values than group 3 although this did not reach statistical significance. This tendency was also observed for monkey 1 and monkey 2.

Images. For images, we examined the possible role of 7 physical parameters of visual stimuli (first and second order, see [Materials and methods](#)): mean, variance, signal-noise ratio, homogeneity, energy, inertia, and entropy. For monkey 2, the energy was significantly higher in group 1 than in group 2 of stimuli. We also found an effect of entropy which is significantly higher in group 2 compared to other groups. However, for monkey 1, we did not find any

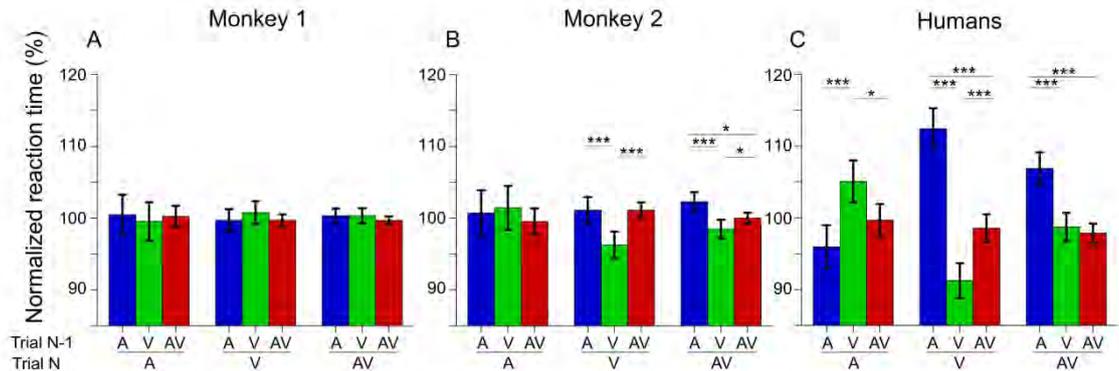


Fig 5. Percentage of normalized reaction time for different combinations of successive modalities. Auditory (A) N trials are plotted in the left part of the figures, visual (V) in the center and auditory-visual (AV) in the right part. N trials are sorted by N-1 trials' modality, with auditory on the left in blue, visual in the center in green and auditory-visual on the right in red. Once sorted, N-1 reaction times are divided by the median reaction time of all N trials for the corresponding modality. For example, for the three leftmost bars, the data was normalized by dividing by the median reaction time of all auditory trials. Bars and error bars represent respectively median and 95% confidence interval of the median. Significance is reported using asterisks depending on the P value: * for $p < 0.05$, ** for $p < 0.01$ and *** for $p < 0.001$.

doi:10.1371/journal.pone.0172480.g005

difference linked to any of these parameters between groups of stimuli. For humans, group 1 contained stimuli with lower energy values than in group 4 (S7 Table).

Effect of modality switch

Because we used randomized trials with different stimulus modalities, some successive trials will remain in the same modality and some will switch modality. It has been shown that a modality switch can slow down reaction times whereas keeping the same modality speeds up reaction times [29,36–40]. We hypothesized that such effect of modality switch on reaction times could influence the multisensory gains. We first determined whether and how the modality switch influenced reaction time. As we used three different modalities (A, V, AV), we obtained 9 different modality combinations of two successive trials that we compared for each monkey and for humans trials. For humans, we found an effect of modality switch on reaction times (Fig 5, see S8 Table for statistical results). In unisensory conditions, reaction times were shorter when a modality was preceded by the same modality (V followed by V in the next trial for example) and longer when a modality is preceded by the opposite modality (A followed by V). In multisensory condition, reaction times were shorter when a stimulus is preceded by a visual or AV stimulus and longer when preceded by an auditory stimulus.

For monkey 2, as for humans, reaction times were shorter when a visual stimulus was preceded by a visual stimulus than by an auditory or auditory-visual stimulus. In AV condition, reaction times were longer when stimuli were preceded by an auditory stimulus, like in humans. A striking point in this monkey is that shorter reaction times to AV stimuli were produced by preceding visual stimuli and not by AV stimuli. We did not observe any effect of the switch for auditory stimuli in monkey 2. In monkey 1, we did not find any effect of modality switch on reaction times.

Because we found an effect of modality switch on RT, at least in monkey 2 and humans, we investigated whether modality switch could have an effect on gains. As gain is calculated from the fastest unisensory RT which is the Visual modality, we measured the proportion of trials in V and AV conditions preceded by A, V or AV stimuli and this was done for each group of

stimuli. We performed a Pearson Chi square test (S9 Table) on the 4*6 matrix for each monkeys and humans. The result of this analysis showed no difference between stimuli groups, meaning that the modality switch did not influence the gain value neither it influenced the violation of the race model.

Discussion

In this study, we have used a large set of several hundred different natural stimuli to explore multisensory mechanisms in a simple detection task in humans and monkeys. Such an approach allowed us to analyse whether different aspects intrinsic to the stimuli, from low level to cognitive content, may impact on responsiveness and multisensory interactions.

We reproduced a global redundant signal effect [8,41] in both species. Our study revealed a large range of gains at the stimuli level, from strongly positive to strongly negative gains, which has never been reported in previous studies. The gain variability reflects probably diverse multisensory processes from co-activation or race model and inhibition processes between sensory modalities. Our results reveal that one of the main sources of the response variability is the trial history and more specifically we show that the changes in trial modalities strongly modulate the RTs to uni- or bimodal stimuli. Other sources of variability for multisensory processes originate from physical parameters of stimuli, such as salience of stimuli, energy of images and intensity, peak and RMS of sounds.

Altogether, our data revealed that the multisensory integration, as expressed by the violation of the race model, should also be considered in a deleterious aspect, depending on the type of bimodal stimuli presented. Such phenomenon is probably a general mechanism as it applied to both human and non-human primates.

Multisensory processes and MS gains

The fastest response to AV stimuli is a redundant signal effect that could be simply explained by a probability summation which is often described as a race model between A and V channels. Consequently, it is usually considered that a true multisensory integration is present when reaction times to bimodal stimuli are faster than predicted by probability summation [7,12,14,42]. We used the quite conservative model to test the Miller inequality [33] and found that globally, reaction times did not violate the race model. Compared to previous studies based on a more liberal model, our result could originate from such difference between models [29,43]. Because in our study we used a more naturalistic design with many different complex natural stimuli, it allows us to compare stimulus driven multisensory patterns and thus to consider another origin, namely that the variability of the race model violation could be stimulus-dependent.

We observed that, for both rhesus and humans, multisensory gains to our large set of stimuli present an unexpected broad distribution, from the well-known strong positive gains to strong negative gains for which AV reaction times were clearly slower than the fastest unimodal stimuli. No other study has provided evidence of such negative gains, because generally gains are calculated globally by pooling all the data together. Indeed, when we calculated a global MS gain we observed, as largely reported, a positive mean value of MS gain. In order to quantify the multisensory integration with respect to gains, we defined groups of stimuli according to the fact that reaction times induced, or not, a violation of the race model. Interestingly, we found an inversely violated race model which has never been reported before. In that case, there is a significant probability to respond with a slower RT to a multimodal stimulus than to probability summation. In that situation, the multisensory integration leads to very low gains, null gains or even costs instead of positive gains. The fact that numerous gains were

negative could not be explained by momentary lapses of attention or disengagement from the task, firstly because subjects had to engage voluntarily to complete the task. Secondly, this was also not related to trials belonging to the beginning ('warming-up') or end of the sessions ('fatigue'). Among factors that could explain the variability of gains, we discuss below the possible roles of modality switch and physical parameters of the stimuli.

Modality switch

One of our main results concerns the effect of modality switch upon multisensory integration. The modality switch has been shown to affect reaction times in active tasks in which subjects need to identify or detect a visual stimulus preceded by a sound or reciprocally [28,44–49]. This effect is inescapably related to sequential effects, the situation where successive trials of the same modality lead to faster and better performances (repetition priming) than when the modalities alternate [29,36–40]. This phenomenon characterizes the situation in which subjects focusing their attention to a modality are slowed down or make more errors when they need to switch their attention to another modality to complete a task [45,46,50,51].

Firstly, we examined the trial history or more precisely the modality switch effect on reaction times in our multimodal natural stimulus detection task. We observed that reaction times to unimodal stimuli were shorter when the same modality was presented in the preceding trial and longer when there was a modality switch. This was verified in humans and also in monkey 2 for visual stimuli. Importantly, the modality switch effect has rarely been studied with bimodal stimuli in a simple detection task [29,47]. Generally it is considered that the bimodal stimuli could not be primed or affected because they contain both modalities. While we observed the expected cost to switch of unimodal stimuli, the RTs to bimodal stimuli were also affected. Indeed, the RTs to AV stimuli were also slowed down when preceded by auditory stimuli, this was true for monkey 2 and humans. Another interesting point is that, unlike humans, RTs to AV stimuli were faster when preceded by V than by AV for monkey 2. These observations could be related to the visual dominance/auditory penalty in primates [46,52–56]. Furthermore, the visual dominance might be more accentuated in macaques as one could infer from the difficulties to train these animals to pure auditory tasks [57–59,50]. The exacerbated visual dominance of the macaques could lead to different modality switch effects on bimodal stimuli between species.

As we observed different multisensory patterns (gains and multisensory processes) at the stimulus level, we investigated whether the modality switch effect found on reaction times could explain this variability. Interestingly, Gondan and collaborators [28] have yet pointed out that switch costs in reaction times could artificially lead to race model violation in a simple detection task in human subjects. These authors explained this phenomenon by the fact that the RTs to unimodal stimuli are lengthened by the switch unlike those to bimodal stimuli. They observed a decrease of the magnitude of the redundant effects but still observed violations restricting the analysis of race model to unswitched stimuli only. Our analysis on the proportion of switched trials versus repeated trials in the 4 groups of stimuli according to race model violations showed that the groups did not differ in terms of ratio of switches. This result tends to proscribe any effect of modality switch on MS gain and indicates that some configurations of AV stimuli lead to strong gains or costs, independently of the switch effects. We interpret these results such that more probably the multisensory integration benefit could be high enough to counteract the deleterious effect of switch.

The precise neuronal mechanisms by which multisensory stimulation could counteract the effect of trial history remain to be studied. Recent studies plead in favour of a synchronization/desynchronization mechanism to explain the modality switch effect. Firstly, in studies in

which subjects actively switch in a task from the visual to the auditory modality, alpha desynchronizations are observed over the parieto-occipital cortex whereas alpha synchronisation would be present if the modality is repeated [60,61]. When the task is an active task, a top down control mechanism from the frontal lobes is involved interacting with lower sensory or polysensory areas [60,62,63]. One function of the top-down controlled alpha synchronisation is to favour attentional processing while ignoring distractors, in parallel with gamma waves synchronisation [62,64–66,67]. The phase synchronisation is indeed crucial as the perception level is highly dependent on the phase at which the stimulus is presented [68].

However, the aforementioned works concern cases of endogenous switch of attention in which subjects are instructed to make a switch or attentively follow its consequence. In our study, although the subjects pay globally attention to the task to detect a stimulus, they do not have to care about the switches or repeated modality trials (exogenous attention). Nevertheless, modality switches in the present study could be considered as distracting episodes because they impeded RTs. This being said, multisensory processing could be efficient because we observed that gains are not affected by trial history; in other terms, a strong multisensory gain could be observed despite the presence of switches that could drag attention away from the previous modality. Brunet et al [69] have shown that repetition of (visual) stimuli lead to increase of gamma synchronization in the monkey visual cortex (within V1 and between V1 and V4) with respect to trials with no repetition. This observation echoes the well-known mechanisms of phase reset of gamma activity caused by multisensory stimulation [70–78]. Hence, in bottom-up situation involving exogenous attention (modality switch), we propose that multisensory stimulation can be mediated through synchronisation mechanisms which are analogous to the ones operating in top down voluntary attention control, in order to efficiently counteract the distracting effect of switches. The neuronal structures specifically involved in this process are unknown and should be the goal of further investigations. One possible candidate is the pulvinar that could be viewed as a switchboard operator involved in synchronizing areas according to attention priorities [79]. The fact that the pulvinar may be involved both in top down [79] and bottom up attentional controls [80] or even (unconscious) drive of attention to potential dangers [81] makes this structure an interesting candidate to study the effect of switch onto multisensory integration in comparing top-down and bottom up conditions.

Intrinsic features of stimuli

As this variability of the multisensory patterns in stimuli detection has never been reported before, we sought to understand what factors could explain it. The starting point to discuss the variability is the fact that we found an advantage for strongly salient stimuli for race model violation. Many behavioral or neurophysiological studies have shown that multisensory integration is more efficient when stimuli are close to detection threshold, a phenomenon usually referred to as inverse effectiveness [82–84]. Unexpectedly, we observed that the multisensory gain was stronger for salient stimuli. We supposed that visual contrast and sound intensity of our stimuli were not close enough to the perceptual threshold to induce inverse effectiveness. As we used many various natural stimuli, it was virtually impossible to determine perceptual thresholds.

Because the salience derives from the intrinsic physical parameters of the stimuli, this prompted us to examine some physical features of the stimuli other than simple visual contrast and sound intensity to study their possible relationship with gain and with the engaged multisensory process.

For images, several parameters (first and second order statistics) were computed. These parameters measure the number of grey-level transitions in an image, when the transitions are numerous, because of the resulting clutter, some images may be considered as less salient in terms of content (camouflage [85]). We found an effect of homogeneity as measured by energy and entropy. For humans, highest gain stimuli (Group1) have lower energy values, meaning that they had the lowest homogeneity (many grey level transitions). In visual categorization tasks, the most homogeneous images led to the best performances in terms of RT [86,87]. As a consequence, we could expect that longer RTs to low energy visual stimuli may have contributed to higher MS gains, a result that is in line with the stimulus repartition in group 1.

Concerning the sound properties, we examined the role of many low level parameters. We found that some of them (mean intensity value, RMS, intensity of peak) varied according to multisensory gain. The direct link between those parameter values and the group of gains was not very clear in macaques unlike in humans, for whom the gains were clearly dependent on mean intensity, peak value and RMS computed in the first 200 ms of the sound stimuli. This later result could be related to the study of Chen and Spence [88], in which the authors considered that the accumulation of information over time could have an influence on reaction times, such as the faster the accumulation, the faster the reaction time.

We also examined the ratescale that represents the richness of sounds. High ratescale values are typical of sound signals like speech that contain a lot of variation of energy over time. Although it is known that macaques integrate faces and voices in communication situations [89] and brain responses can be sensitive to ratescale [90,91], macaque RTs did not seem to be dependent on ratescale values in our detection task. Interestingly, in human subjects, the ratescale values were significantly higher for stimuli leading to violations of the race model (group 1). However, the category analysis did not reveal an effect of conspecific stimuli on the distinction of the different group of multisensory gains. In spite of such apparent discrepancy, it could be that the human propensity for visuo-auditory integration of faces and speech predisposes a preferential fast treatment of stimuli with high ratescale values.

This later observation leads to logically examine a possible semantic influence on MS integration. The experiment was designed such that half multimodal stimuli were semantically congruent and half incongruent and such that stimuli belonged to different semantic categories. Unfortunately, we never found any semantic effect (congruence or category) on reaction times or even on multisensory gains for both species. In the seminal work on multisensory integration done at neuronal level, the concept of congruence in the temporal [92] and spatial [93] domain has been proposed as pivotal, and some studies have also shown that the semantic information can influence the behavior. Indeed, a semantic congruence improved performances in detection [94], categorization [95], identification [23] [24] and also in memory tasks [96,97]. Moreover, certain semantic categories such as conspecifics are processed in a preferred manner as it has been shown in preferential looking paradigms in humans and monkeys [19] [20]. Furthermore, it seems that primates can have access to semantic information without focused attention to displayed stimuli [98–100]. The semantic effect found in these studies were revealed mainly on humans subjects, but as macaques seem to have also access to a certain level of semantic understanding of multisensory stimuli [21,22,101,102], we expected to observe a semantic effect for both humans and monkeys.

One hypothesis to explain our results could be that a simple detection task, contrary to a more cognitive task, does not require a semantic processing of the stimuli content to induce behavioral responses. The modulation of multisensory processes with the cognitive load has already been observed when comparing detection versus discrimination tasks [103,104]. A specific multisensory integration for the conspecific category would then occur only in active

tasks where subjects need to associate faces with speech or monkey calls to extract identity information (like gender, age, prosody, emotional status) during communication [105–107].

Conclusion

In general, multisensory integration is studied with a limited set of simple stimuli despite the fact that in everyday life, we are confronted to a large variety of stimuli with modalities constantly changing over time. Altogether, our data point to a variability of gains firstly depending on a variety of intrinsic physical parameters of natural stimuli.

Further, our results highlight that the violation of the race model is not a systematic process that can account for multisensory interactions when performing a simple detection task. Co-activation process of sensory information can take place from low perceptual stages to higher premotor or cognitive stages. Here we revealed that such neuronal mechanism is affected by the trial history and the physical features of the stimuli. Such results open a fascinating field of investigations on the rules that trigger such neuronal mechanisms in which brain oscillations should probably play an important role.

Although general conclusions could be drawn concerning multisensory information with large sets of stimuli, we would add the cautious note to take variability into consideration as different stimuli configurations could lead to enhancement or suppression in the same behavioral study just as it does in electrophysiological studies. In our study no single feature of the stimuli, either low physical or high semantic level, can explain the differences in terms of reaction times and MS gains. A complex combination of parameters cannot be excluded but is particularly difficult to reveal because of the number of possible combinations with bimodal stimuli. However, both parameters linked to clutter in visual scenes (perceptively low salient) and rich content of sound (like interspecific communication), along with some factors including the interplay between trial history and brain oscillation phases, could influence multisensory integration. This point to the relevance of our data for further studies, in particular electrophysiological, that would investigate underlying mechanisms of the variability in multisensory processing using a large set of natural stimuli.

Supporting information

S1 Table. Statistical results of modality effect on reaction times.
(PDF)

S2 Table. Statistical results of salience, congruence and category effect on reaction times.
(PDF)

S3 Table. Statistical results of salience, congruence and category effect on multisensory gains.
(PDF)

S4 Table. Description of the four groups of stimuli in terms of race-model violation.
(PDF)

S5 Table. Statistical results of salience, congruence and category effect on different groups of stimuli.
(PDF)

S6 Table. Statistical results of effect of sound parameters on different groups of stimuli.
(PDF)

S7 Table. Statistical results of effect of image parameters on different groups of stimuli.
(PDF)

S8 Table. Statistical results of effect of modality switch on reaction times.
(PDF)

S9 Table. Statistical results of effect of modality switch on gains.
(PDF)

Acknowledgments

The authors want to acknowledge Manuel R. Mercier for insightful discussions regarding data analysis, Maxime Rosito for help on experimental setups, Camille Lejards, Grégory Marsal and Emilie Rapha for animal husbandry.

Author Contributions

Conceptualization: PB PG.

Data curation: PG BR CJ.

Formal analysis: CJ BA.

Funding acquisition: CC PG PB.

Investigation: BR PG.

Methodology: PB PG.

Project administration: PB CC.

Resources: SG BR PG.

Supervision: PB PG.

Visualization: CJ.

Writing – original draft: CJ PG.

Writing – review & editing: CJ CC PB PG.

References

- Stein BE, Meredith MA, Wallace MT. The visually responsive neuron and beyond: multisensory integration in cat and monkey. *Prog Brain Res.* 1993; 95:79–90. PMID: [8493355](#)
- Hershenson M. Reaction Time as a Measure of Intersensory Facilitation. *J Exp Psychol.* 1962; 63(3):289–93.
- Hughes HC, Reuter-Lorenz PA, Nozama G, Fendrich R. Visual_Auditory Interactions in Sensorimotor Processing: Saccades Versus Manual Responses. *J Exp Psychol.* 1994; 20(1):131–53.
- Harrington LK, Peck CK. Spatial disparity affects visual-auditory interactions in human sensorimotor processing. *Exp Brain Res.* 1998; 122(2):247–52. PMID: [9776523](#)
- Frens M a, Van Opstal a J, Van der Willigen RF. Spatial and temporal factors determine auditory-visual interactions in human saccadic eye movements. *Percept Psychophys.* 1995; 57(6):802–16. PMID: [7651805](#)
- Giard MH, Peronnet F. Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J Cogn Neurosci [Internet].* 1999 Sep; 11(5):473–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511637>
- Molholm S, Ritter W, Murray MM, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ. Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain*

- Res Cogn Brain Res [Internet]. 2002 Jun; 14(1):115–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063135>
8. Forster B, Cavina-Pratesi C, Aglioti SM, Berlucchi G. Redundant target effect and intersensory facilitation from visual-tactile interactions in simple reaction time. *Exp Brain Res*. 2002; 143(4):480–7. doi: [10.1007/s00221-002-1017-9](https://doi.org/10.1007/s00221-002-1017-9) PMID: [11914794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11914794/)
 9. Corneil BD, Wanrooij MVAN, Munoz DP, Opstal AJVAN. Auditory-Visual Interactions Subservicing Goal-Directed Saccades in a Complex Scene. *J Neurophysiol*. 2002; 88:438–54. PMID: [12091566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091566/)
 10. Amlot R, Walker R, Driver J, Spence C. Multimodal visual–somatosensory integration in saccade generation. *Neuropsychologia*. 2003; 41:1–15. PMID: [12427561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12427561/)
 11. Diederich A, Colonius H, Bockhorst D, Tabeling S. Visual-tactile spatial interaction in saccade generation. *Exp Brain Res*. 2003; 148(3):328–37. doi: [10.1007/s00221-002-1302-7](https://doi.org/10.1007/s00221-002-1302-7) PMID: [12541144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12541144/)
 12. Cappe C, Thut G, Romei V, Murray MM. Selective integration of auditory-visual looming cues by humans. *Neuropsychologia* [Internet]. 2009 Mar [cited 2014 Mar 25]; 47(4):1045–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041883>
 13. Calvert GA, Thesen T. Multisensory integration: Methodological approaches and emerging principles in the human brain. *J Physiol Paris*. 2004; 98(1–3 SPEC. ISS.):191–205.
 14. Cappe C, Murray MM, Barone P, Rouiller EM. Multisensory facilitation of behavior in monkeys: effects of stimulus intensity. *J Cogn Neurosci* [Internet]. 2010 Dec; 22(12):2850–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044892>
 15. Wang Y, Celebrini S, Trotter Y, Barone P. Visuo-auditory interactions in the primary visual cortex of the behaving monkey: electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Feb 4]; 9:79. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2527609&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 16. Raposo D, Sheppard JP, Schrater PR, Churchland AK. Multisensory decision-making in rats and humans. *J Neurosci* [Internet]. 2012; 32(11):3726–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22423093>
 17. Gleiss S, Kayser C. Audio-Visual Detection Benefits in the Rat. *PLoS One*. 2012; 7(9):1–8.
 18. Chandrasekaran C, Lemus L, Ghazanfar AA. Dynamic faces speed up the onset of auditory cortical spiking responses during vocal detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013; 110(48):E4668–77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3845123&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Gelskov SV, Kouider S. Psychophysical thresholds of face visibility during infancy. *Cognition* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010; 114(2):285–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2009.09.012>
 20. Dufour V, Pascalis O, Petit O. Face processing limitation to own species in primates: A comparative study in brown capuchins, Tonkean macaques and humans. *Behav Processes*. 2006; 73(1):107–13. doi: [10.1016/j.beproc.2006.04.006](https://doi.org/10.1016/j.beproc.2006.04.006) PMID: [16690230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690230/)
 21. Sliwa J, Duhamel J-R, Pascalis O, Wirth S. Spontaneous voice-face identity matching by rhesus monkeys for familiar conspecifics and humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108(4):1735–40. doi: [10.1073/pnas.1008169108](https://doi.org/10.1073/pnas.1008169108) PMID: [21220340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220340/)
 22. Payne C, Bachevalier J. Crossmodal integration of conspecific vocalizations in rhesus macaques. *PLoS One*. 2013; 8(11):1–7.
 23. Cox D, Hong SW. Semantic-based crossmodal processing during visual suppression. *Front Psychol* [Internet]. 2015; 6(June):722. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4451233&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 24. Schneider TR, Engel AK, Debener S. Multisensory identification of natural objects in a two-way cross-modal priming paradigm. *Exp Psychol*. 2008; 55(2):121–32. doi: [10.1027/1618-3169.55.2.121](https://doi.org/10.1027/1618-3169.55.2.121) PMID: [18444522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444522/)
 25. Stein BE, Stanford TR, Ramachandran R, Perrault TJ, Rowland BA. Challenges in quantifying multisensory integration: Alternative criteria, models, and inverse effectiveness. *Exp Brain Res*. 2009; 198(2–3):113–26. doi: [10.1007/s00221-009-1880-8](https://doi.org/10.1007/s00221-009-1880-8) PMID: [19551377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19551377/)
 26. Krueger Fister J, Stevenson RA, Nidiffer AR, Barnett ZP, Wallace MT. Stimulus intensity modulates multisensory temporal processing. *Neuropsychologia* [Internet]. Elsevier; 2015; 88:92–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.016>
 27. Nidiffer AR, Stevenson RA, Krueger Fister J, Barnett ZP, Wallace MT. Interactions between space and effectiveness in human multisensory performance. *Neuropsychologia* [Internet]. Elsevier; 2015; 88:83–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.031>
 28. Gondan M, Lange K, Rösler F, Röder B. The redundant target effect is affected by modality switch costs. *Psychon Bull Rev*. 2004; 11(2):307–13. PMID: [15260198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15260198/)

29. Otto TU, Mamassian P. Noise and correlations in parallel perceptual decision making. *Curr Biol*. 2012; 22(15):1391–6. doi: [10.1016/j.cub.2012.05.031](https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.031) PMID: [22771043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771043/)
30. Rouger J, Lagleyre S, Fraysse B, Deneve S, Deguine O, Barone P. Evidence that cochlear-implanted deaf patients are better multisensory integrators. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2007; 104(17):7295–300. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1855404&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Raab DH. Statistical facilitation of simple reaction times. *Trans N Y Acad Sci*. 1962; 24:574–90. PMID: [14489538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14489538/)
32. Miller J. Divided Attention : Evidence for Coactivation Redundant Signals. *Cogn Psychol*. 1982; 14:247–79. PMID: [7083803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7083803/)
33. Corballis MC. Interhemispheric neural summation in the absence of the corpus callosum. *Brain*. 1998; 121(9):1795–807.
34. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *Ieee*. 1973; 3(6):610–21.
35. Chi T, Ru P, Shamma S a. Multiresolution spectrotemporal analysis of complex sounds. *J Acoust Soc Am*. 2005; 118(2):887–906. PMID: [16158645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16158645/)
36. Greene AJ, Easton RD, LaShell LSR. Visual—Auditory Events: Cross-Modal Perceptual Priming and Recognition Memory. *Conscious Cogn* [Internet]. 2001; 10(3):425–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053810001905021>
37. Wiggs CL, Martin A. Properties and mechanics of perceptual priming. *Curr Opin Neurobiol*. 1998; 8(1):227–33.
38. Cho RY, Nystrom LE, Brown ET, Jones AD, Braver TS, Holmes PJ, et al. Mechanisms underlying dependencies of performance on stimulus history in a two-alternative forced-choice task. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2002; 2(4):283–99. PMID: [12641174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12641174/)
39. Remington RJ. Analysis of sequential effects in choice reaction times. *J Exp Psychol*. 1969; 82(2):250–7. PMID: [5378044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5378044/)
40. Quinlan PT, Hill NI. Sequential effects in rudimentary auditory and visual tasks. *Percept Psychophys*. 1999; 61(2):375–84. PMID: [10089767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10089767/)
41. Miller J. Divided attention: evidence for coactivation with redundant signals. *Cogn Psychol*. 1982; 14(2):247–79. PMID: [7083803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7083803/)
42. Sperdin HF, Cappe C, Foxe JJ, Murray MM. Early, low-level auditory-somatosensory multisensory interactions impact reaction time speed. *Front Integr Neurosci*. 2009; 3(2):1–10.
43. Colonius H, Diederich A. The race model inequality: interpreting a geometric measure of the amount of violation. *Psychol Rev*. 2006; 113(1):148–54. PMID: [16478305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16478305/)
44. Gondan M, Vorberg D, Greenlee MW. Modality shift effects mimic multisensory interactions: An event-related potential study. *Exp Brain Res*. 2007; 182(2):199–214. doi: [10.1007/s00221-007-0982-4](https://doi.org/10.1007/s00221-007-0982-4) PMID: [17562033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562033/)
45. Lukas S, Philipp AM, Koch I. The role of preparation and cue-modality in crossmodal task switching. *Acta Psychol (Amst)* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010; 134(3):318–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.03.004>
46. Lukas S, Philipp AM, Koch I. Switching attention between modalities: Further evidence for visual dominance. *Psychol Res*. 2010; 74(3):255–67. doi: [10.1007/s00426-009-0246-y](https://doi.org/10.1007/s00426-009-0246-y) PMID: [19517132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19517132/)
47. Sandhu R, Dyson BJ. Modality and task switching interactions using bi-modal and bivalent stimuli. *Brain Cogn* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013; 82(1):90–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2013.02.011>
48. Sandhu R, Dyson BJ. Re-evaluating visual and auditory dominance through modality switching costs and congruency analyses. *Acta Psychol (Amst)* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012; 140(2):111–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.04.003>
49. Cohen R, Rist F. The modality shift effect. Further explorations at the crossroads. *Ann N Y Acad Sci*. 1992; 658:163–81. PMID: [1497257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1497257/)
50. Bigelow J, Poremba A. Audiovisual integration facilitates monkeys' short-term memory. *Anim Cogn* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2016; 19(4):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10071-016-0979-0>
51. Spence C, Nicholls ME, Driver J. The cost of expecting events in the wrong sensory modality. *Percept Psychophys*. 2001; 63(2):330–6. PMID: [11281107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11281107/)
52. Felleman DJ, Essen DC Van. Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex. 1991; PMID: [1822724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1822724/)

53. Hecht D, Reiner M. Sensory dominance in combinations of audio, visual and haptic stimuli. *Exp Brain Res*. 2009; 193(2):307–14. doi: [10.1007/s00221-008-1626-z](https://doi.org/10.1007/s00221-008-1626-z) PMID: [18985327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18985327/)
54. Kaas JH, Gharbawie OA, Stepniewska I. Cortical networks for ethologically relevant behaviors in primates. *Am J Primatol*. 2013; 75(5):407–14. doi: [10.1002/ajp.22065](https://doi.org/10.1002/ajp.22065) PMID: [22865408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22865408/)
55. Martinez L, Matsuzawa T. Visual and auditory conditional position discrimination in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Behav Processes*. 2009; 82(1):90–4. doi: [10.1016/j.beproc.2009.03.010](https://doi.org/10.1016/j.beproc.2009.03.010) PMID: [19615618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19615618/)
56. Posner MI, Nissen MJ, Klein RM. Visual dominance: an information-processing account of its origins and significance. *Psychol Rev* [Internet]. 1976; 83(2):157–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/769017>
57. Scott BH, Malone BJ, Semple MN. Effect of behavioral context on representation of a spatial cue in core auditory cortex of awake macaques. *J Neurosci* [Internet]. 2007; 27(24):6489–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17567810>
58. Scott BH, Mishkin M, Yin PB. Monkeys have a limited form of short-term memory in audition. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012; 109(30):12237–41. Available from: [10.1073/pnas.1223741109](https://doi.org/10.1073/pnas.1223741109)
59. Wright A a, Shyan MR, Jitsumori M. Auditory same/different concept learning by monkeys. *Anim Learn Behav*. 1990; 18(3):287–94.
60. Foxe JJ, Murphy JW, De Sanctis P. Throwing out the rules: anticipatory alpha-band oscillatory attention mechanisms during task-set reconfigurations. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2014; 39(11):1960–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4749027&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Rapela J, Gramann K, Westerfield M, Townsend J, Makeig S. Brain oscillations in switching vs. focusing audio-visual attention. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2012;352–5.
62. Bonnefond M, Jensen O. The role of gamma and alpha oscillations for blocking out distraction. *Commun Integr Biol*. 2013; 6(1):20–2.
63. von Stein a, Chiang C, König P. Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(26):14748–53. doi: [10.1073/pnas.97.26.14748](https://doi.org/10.1073/pnas.97.26.14748) PMID: [11121074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11121074/)
64. Bonnefond M, Jensen O. Gamma activity coupled to alpha phase as a mechanism for top-down controlled gating. *PLoS One*. 2015; 10(6):1–11.
65. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 2005; 9(10):474–80. doi: [10.1016/j.tics.2005.08.011](https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011) PMID: [16150631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16150631/)
66. Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP, Desimone R. Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* [Internet]. 2006; 439(7077):733–6. Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/v439/n7077/abs/nature04258.html> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16372022>
67. Zion Golumbic Elana M., Ding Nai, Bickel Stephan, Lakatos Peter, Schevon Catherine A., McKhann Guy M., Goodman Robert R., Emerson Ronald, Mehta Ashesh D., Simon Jonathan Z. P D and S CE. Mechanisms Underlying Selective Neuronal Tracking of Attended Speech at a “Cocktail Party.” *Neuron*. 2013; 77(5):980–91. doi: [10.1016/j.neuron.2012.12.037](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.12.037) PMID: [23473326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473326/)
68. Dugué L, Marque P, VanRullen R. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. *J Neurosci* [Internet]. 2011; 31(33):11889–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849549>
69. Brunet NM, Bosman C a, Vinck M, Roberts M, Oostenveld R, Desimone R, et al. Stimulus repetition modulates gamma-band synchronization in primate visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014; 111(9):3626–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3948273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
70. Busch NA, Dubois J, VanRullen R. The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *J Neurosci* [Internet]. 2009; 29(24):7869–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535598>
71. Fiebelkorn IC, Foxe JJ, Molholm S. Attention and Multisensory Feature Integration. *The New Handbook of Multisensory Processes*. 2011. p. 383–94.
72. Kayser C, Petkov CI, Logothetis NK. Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb Cortex*. 2008; 18(7):1560–74. doi: [10.1093/cercor/bhm187](https://doi.org/10.1093/cercor/bhm187) PMID: [18180245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180245/)
73. Lakatos P, Chen CM, O’Connell MN, Mills A, Schroeder CE. Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron*. 2007; 53(2):279–92. doi: [10.1016/j.neuron.2006.12.011](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.12.011) PMID: [17224408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17224408/)
74. Lakatos P, O’Connell MN, Barczak A, Mills A, Javitt DC, Schroeder CE. The Leading Sense: Supramodal Control of Neurophysiological Context by Attention. *Neuron* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009; 64(3):419–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.10.014>

75. Mercier MR, Foxe JJ, Fiebelkorn IC, Butler JS, Schwartz TH, Molholm S. Auditory-driven phase reset in visual cortex: Human electrocorticography reveals mechanisms of early multisensory integration. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013; 79:19–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.060>
76. Mercier MR, Molholm S, Fiebelkorn IC, Butler JS, Schwartz TH, Foxe JJ. Neuro-Oscillatory Phase Alignment Drives Speeded Multisensory Response Times: An Electro-Corticographic Investigation. *J Neurosci* [Internet]. 2015; 35(22):8546–57. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/35/22/8546.abstract>
77. Mathewson KE, Gratton G, Fabiani M, Beck DM, Ro T. To See or Not to See: Prestimulus α Phase Predicts Visual Awareness. *J Neurosci* [Internet]. 2009; 29(9):2725–32. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/29/9/2725.full.pdf>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261866>
78. Monto S, Palva S, Voipio J, Palva JM. Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *J Neurosci*. 2008; 28(33):8268–72. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1910-08.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1910-08.2008) PMID: [18701689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701689/)
79. Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science* [Internet]. 2012; 337(6095):753–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879517>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3714098>
80. Purushothaman G, Marion R, Li K, Casagrande V a. Gating and control of primary visual cortex by pulvinar. *Nat Neurosci*. 2012; 15(6):905–12. doi: [10.1038/nn.3106](https://doi.org/10.1038/nn.3106) PMID: [22561455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561455/)
81. Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Nguyen M, Hori E, Maior RS, et al. Pulvinar neurons reveal neurobiological evidence of past selection for rapid detection of snakes. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013; 110(47):19000–5. Available from: <http://www.pnas.org/content/110/47/19000.abstract> doi: [10.1073/pnas.1312648110](https://doi.org/10.1073/pnas.1312648110) PMID: [24167268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24167268/)
82. Stanford TR, Stein BE. Superadditivity in multisensory integration: putting the computation in context. *Neuroreport* [Internet]. 2007; 18(8):787–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471067>
83. Meredith M a, Stein BE. Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol* [Internet]. 1986 Sep; 56(3):640–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3537225>
84. Senkowski D, Engel AK. Oscillatory Activity and Multisensory Processing. 2011;193–206.
85. Wichmann FA, Drewes J, Rosas P, Gegenfurtner KR. Animal detection in natural scenes: critical features revisited. *J Vis*. 2010; 10(4):6.1–27.
86. Kirchner H, Thorpe SJ. Ultra-rapid object detection with saccadic eye movements: Visual processing speed revisited. *Vision Res*. 2006; 46(11):1762–76. doi: [10.1016/j.visres.2005.10.002](https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.10.002) PMID: [16289663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16289663/)
87. Mirzaei A, Khaligh-Razavi S-M, Ghodrati M, Zabbah S, Ebrahimpour R. Predicting the human reaction time based on natural image statistics in a rapid categorization task. *Vision Res* [Internet]. 2013; 81:36–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419619>
88. Chen Y-C, Spence C. The time-course of the cross-modal semantic modulation of visual picture processing by naturalistic sounds and spoken words. *Multisens Res* [Internet]. 2013; 26(4):371–86. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=24319929&retmode=ref&cmd=prlinks&papers2://publication/doi/10.1163/22134808-00002420>
89. Chandrasekaran C, Lemus L, Trubanova A, Gondan M, Ghazanfar AA. Monkeys and humans share a common computation for face/voice integration. *PLoS Comput Biol*. 2011; 7(9).
90. Joly O, Pallier C, Ramus F, Pressnitzer D, Vanduffel W, Orban GA. Processing of vocalizations in humans and monkeys: A comparative fMRI study. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012; 62(3):1376–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.070>
91. Joly O, Ramus F, Pressnitzer D, Vanduffel W, Orban GA. Interhemispheric differences in auditory processing revealed by fMRI in awake rhesus monkeys. *Cereb Cortex*. 2012; 22(4):838–53. doi: [10.1093/cercor/bhr150](https://doi.org/10.1093/cercor/bhr150) PMID: [21709178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21709178/)
92. Meredith MA, Nemitz JW, Stein BE. Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J Neurosci* [Internet]. 1987; 7(10):3215–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3668625>
93. Meredith MA, Stein BE. Spatial factors determine the activity of multisensory neurons in cat superior colliculus. *Brain Res*. 1986; 5:350–4.

94. Eramudugolla R, Henderson R, Mattingley JB. Effects of audio-visual integration on the detection of masked speech and non-speech sounds. *Brain Cogn* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011; 75(1):60–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2010.09.005>
95. Collignon O, Girard S, Gosselin F, Roy S, Saint-Amour D, Lassonde M, et al. Audio-visual integration of emotion expression. *Brain Res*. Elsevier B.V.; 2008; 1242:126–35.
96. Lehmann S, Murray MM. The role of multisensory memories in unisensory object discrimination. *Cogn Brain Res*. 2005; 24(2):326–34.
97. Quak M, London RE, Talsma D. A multisensory perspective of working memory. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2015; 9(April):197. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4404829&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
98. Li FF, VanRullen R, Koch C, Perona P. Rapid natural scene categorization in the near absence of attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002; 99(14):9596–601. Available from: <http://www.pnas.org/content/99/14/9596.full>
99. Fei-Fei L, VanRullen R, Koch C, Perona P. Why does natural scene categorization require little attention? Exploring attentional requirements for natural and synthetic stimuli. *Vis cogn* [Internet]. 2005; 12(6):893–924. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=18396850&site=ehost-live>
100. Rousset G, Fabre-Thorpe M, Thorpe SJ. Parallel processing in high-level categorization of natural images. *Nat Neurosci*. 2002; 5(7):629–30. doi: [10.1038/nn866](https://doi.org/10.1038/nn866) PMID: [12032544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12032544/)
101. Fabre-Thorpe M, Richard G, Thorpe SJ. On the speed of natural scene categorisation in human and non-human primates. *Current Psychology of Cognition*. 1998. p. 791–805.
102. Fize D, Cauchois M, Fabre-Thorpe M. Humans and monkeys share visual representations. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011; 108(18):7635–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21502509
103. Fort A, Delpuech C, Pernier J, Giard M-H. Dynamics of cortico-subcortical cross-modal operations involved in audio-visual object detection in humans. *Cereb Cortex*. 2002; 12:1031–9. PMID: [12217966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12217966/)
104. Fort A, Delpuech C, Pernier J, Giard MH. Early auditory-visual interactions in human cortex during nonredundant target identification. *Cognitive Brain Research*. 2002. p. 20–30. PMID: [12063127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12063127/)
105. Foxton JM, Riviere LD, Barone P. Cross-modal facilitation in speech prosody. *Cognition* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010; 115(1):71–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cognition.2009.11.009>
106. Sumbly WH, Pollack I. Visual Contribution to Speech Intelligibility in Noise. *J Acoust Soc Am*. 1954; 26(2):212–5.
107. Yovel G, Belin P. A unified coding strategy for processing faces and voices. *Trends Cogn Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013; 17(6):263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.04.004>

3.2 Etude 2 : Etude électrophysiologique de l'implication du gyrus cingulaire postérieur (GCP) dans les réseaux cérébraux de la multisensorialité chez le macaque rhésus

Cette étude fait l'objet d'un article sur le point d'être soumis à une revue internationale à comités de lecture (voir 3.2.4. Article 2).

3.2.1 Introduction

La recherche sur la multisensorialité a montré que beaucoup d'aires cérébrales sont impliquées dans ces processus, mais certaines sont restées inexplorées. Un des objectifs de ce projet de thèse a été d'étudier l'implication du gyrus cingulaire postérieur (GCP) dans les réseaux cérébraux de la multisensorialité chez le macaque rhésus. Après un bref rappel sur l'anatomie du GCP, nous vous montrerons dans cette introduction que ses connexions corticales et sous corticales font de cette structure un bon candidat à l'étude de la multisensorialité et nous terminerons par les fonctions potentielles pour lesquelles il est impliqué.

3.2.1.1 Anatomie

Le cortex cingulaire se compose de quatre sous-divisions : le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex cingulaire moyen (CCM), le cortex cingulaire postérieur (CCP) et le cortex rétrosplénial (CRS), tous composés de plusieurs aires. L'aire 23 Brodmann, postérieure à l'aire 24, est une des aires qui composent le cortex cingulaire postérieur (CCP) et comporte quatre parties, une dorsale et une ventrale, toutes deux divisées en portions a et b selon l'axe ventro-dorsal et deux parties nommées 23c et 23d. Le CCP comprend également l'aire 31, dorsale à l'aire 23. Le CRS se compose des aires 29 et 30 ventrales à l'aire 23. L'ensemble des cortex CCP et CRS forme le gyrus cingulaire postérieur (GCP).

3.2.1.2 Connectivité

Le GCP reçoit des afférences corticales mais également sous corticales. Les projections corticales proviennent du cortex frontal, notamment du dlPFC et de l'orbito-frontal, du cortex parahippocampique (TH et TF), du cortex pariétal postérieur, du CCA et du subiculum de l'hippocampe (Vogt et al. 1979). Des injections de traceurs antérogrades dans l'aire 23 spécifiquement ont marqué des neurones dans l'aire 23 en controlatéral et ont

marqué en ipsilatéral des neurones du sillon intrapariétal caudal, du STS et du STG, du cortex temporal ventro-médian, de TF et TH du cortex parahippocampique, des cortex entorhinal et perirhinal, de l'aire 24 du CCA, du cortex orbito-frontal, du dlPFC et du sillon dorsal arqué (Baleyrier et Mauguier 1980). Une étude anatomique plus précise a apporté plus de compréhension quant aux connectivités de chacune des subdivisions du GCP, ainsi qu'à leurs interconnexions (Vogt et Pandya 1987a). Dans cette étude des injections dans des aires plus ou moins étendues pouvant contenir l'aire 23 a et b, les aires 30 et 29 ont révélé que le subiculum ne projetait que vers le rétrosplénial qui, à son tour, projetait vers les aires 23a et 23b. Les aires 23a et 23b reçoivent des afférences de l'aire 30, des aires 24a et b seulement et des aires visuelles péristriées 19. Le STS semble projeter majoritairement vers l'aire 23b seulement. La plupart des marquages cellulaires a été retrouvée au niveau des couches III et plus faiblement dans les couches V des cortex.

Au niveau sous cortical, le GCP reçoit au niveau de l'aire 23 des projections thalamiques principalement du noyau LP, mais également des noyaux antérieur médian (AM) et du PuM et plus marginalement des noyaux intralaminaires (Pf, Pc, Csl) médio-dorsal (MD) (Baleyrier et Mauguier 1980; Baleyrier et Mauguier 1985; Vogt et al. 1987b). L'aire 29 du GCP reçoit, quant à elle, des afférences des noyaux antérieur ventral (AV), antérieur dorsal (AD) et latéral dorsal (LD) (Vogt et al. 1987b). Le GCP présente également des projections sous corticales provenant de la substantia innominata, du claustrum, des noyaux du raphé et du locus coeruleus (Vogt et al. 1979).

A son tour, l'aire 23 du GCP envoie des projections vers les aires 24, le PPC, le lobule paracentral, l'aire motrice supplémentaire, le STS, le cortex parahippocampique, le pré-subiculum et le subiculum, le cortex entorhinal et vers les sillons arqué et principal (Figure 3.2.1) (Baleyrier et Mauguier 1980; Kobayashi et Amaral 2007). Au niveau thalamique, l'aire 23 connecte le PuM, AV et AM (Baleyrier et Mauguier 1985). Il envoie également des afférences au niveau de la partie latéral du pons, des noyaux caudés et de la partie ventrale du claustrum (Baleyrier et Mauguier 1980).

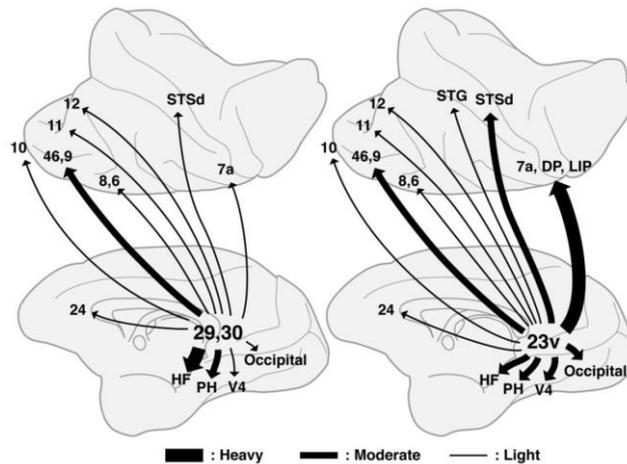


Figure 3.2.1 Projections du CRS (aires 29 et 30) et du CCP (zone 23). L'épaisseur des flèches représente des connexions fortes et majeures. Le CRS et le CCP ont des projections qui se chevauchent et se complètent. Ils sont fortement connectés au lobe temporal médian (HF : formation hippocampique et PH : cortex parahippocampique), au gyrus temporal supérieur (STG et STSd) et au cortex préfrontal (PFC, aire 46 et 9). (Kobayashi et Amaral 2007).

Il est important de noter ici que le GCP ne semble pas présenter de connexions avec des aires unisensorielles de bas niveau mais présente à l'inverse beaucoup de connexions avec de nombreuses aires polymodales, lui conférant un possible rôle dans la multisensorialité. Nous nous sommes focalisés ici sur la connectivité du GCP, centre de notre étude, néanmoins, Baleydiér et Mauguière (1980) ont proposé que, de par des connexions communes au système limbique, il pourrait exister un couplage fonctionnel entre les aires 23 et 24.

3.2.1.3 Fonctions

L'étude de cas cliniques permet d'émettre des hypothèses quant aux fonctions des structures cérébrales touchées. Des cas d'AVC au niveau du cortex postéro-médian ont développé des syndromes amnésiques (Valenstein et al. 1987), mais les AVC étaient assez étendus et il est assez difficile de déterminer avec précision quelles aires étaient endommagées. Des dommages plus focalisés au niveau du CCP ventral et du CRS droit affectent la cognition spatiale qui serait davantage dû à un problème mnésique que perceptif (Takahashi et al. 1997; Katayama et al. 1999; Alsaadi et al. 2000). Des lésions au niveau du CCP gauche et du forceps majeur engendrent des déficits dans une tâche de « multi-tasking », à savoir dans l'apprentissage et la mémoire d'une tâche, dans la capacité à suivre un plan et dans la mémorisation de ses propres actions (Burgess et al. 2000). Déjà, ces résultats montrent la complexité fonctionnelle du GCP. En effet, cette structure est un énorme carrefour de convergences et de divergences, connecté avec de multiples aires elles-mêmes impliquées dans diverses fonctions. C'est pourquoi, le GCP a été impliqué dans de nombreuses fonctions

sans que son rôle exact ne soit vraiment compris. Nous allons vous présenter les principales fonctions dans lesquelles cette structure a été impliquée qui vont d'un rôle dans la détection de changements environnementaux à un rôle attentionnel.

Rôle de détection de changements environnementaux

Dans cette partie, nous allons voir que le GCP a d'abord été pensé comme ayant un rôle évaluatif et a ensuite été impliqué dans les processus de prise de décision, liés à la détection de changements environnementaux.

Vogt et collaborateurs (Vogt et al. 1992) ont présenté une théorie selon laquelle le GCP serait une région évaluative qui permettrait de surveiller les événements visuels de notre environnement et les mouvements des yeux. En effet, ses connexions avec des aires oculomotrices telles que le cortex pariétal (Cavada et Goldman-Rakic 1989a; Cavada et Goldman-Rakic 1989b), le cortex préfrontal (Vogt et Pandya 1987a) et l'aire visuelle supplémentaire laissent penser un rôle dans le comportement oculomoteur. Cependant, les neurones du GCP s'activaient après le début de saccades oculaires, évocateur d'un rôle évaluatif contrairement au rôle génératif des mouvements oculaires des cortex pariétal et préfrontal où l'activation neuronale a lieu avant le mouvement des yeux (Olson et al. 1996). Par ailleurs, le GCP est connecté à des aires liées à la récompense comme le cortex cingulaire antérieur (Morecraft et al. 1993; Amiez et al. 2005; Amiez et al. 2006), le cortex orbito-frontal (Cavada et al. 2000; Rudebeck et al. 2008) et le noyau caudé (Baleydier et Mauguier 1980; Lauwereyns et al. 2002). De ce fait, l'équipe de Platt a étudié si le GCP pouvait effectuer un lien fonctionnel entre les informations motivationnelles et oculomotrices et s'il pouvait déterminer les conséquences d'un mouvement des yeux. Ils ont retrouvé les activations liées aux saccades mais ils ont également montré que les neurones du GCP répondaient à la récompense et ce, de manière corrélée à la taille de la récompense et codaient l'omission de récompense (McCoy et al. 2003). Ces résultats suggèrent que le GCP pourrait apporter des informations permettant de mettre à jour les représentations de la récompense attendue suite à une saccade oculaire et donc fournirait un signal de prédiction des erreurs.

Pour mieux comprendre le rôle du GCP, une autre étude menée par Platt et collaborateur (McCoy et Platt 2005) a exploré l'activité neuronale du GCP pendant que les singes réalisaient une tâche de « pari » visuel. L'activité des neurones du GCP augmentait

quand le singe faisait un choix risqué et la réponse neuronale était modulée par le degré de risque. De plus, les neurones du GCP semblent coder pour « reward outcome » et ce, sur plusieurs essais qui se suivent (Hayden et al. 2008; Heilbronner et al. 2011). Cependant, l'activité neuronale sur un seul essai semble prédire le changement de choix réalisé par le singe à l'essai suivant. Ceci est corroboré par le fait que la stimulation du GCP après un choix risqué favorise une préférence pour le choix sûr à l'essai suivant. Le GCP pourrait donc évaluer le changement de décision dans un environnement tout le temps changeant. Le fourragement est un exemple où l'animal doit changer de décision entre exploitation de ressources et exploration de nouvelles ressources. En effet, dans ces conditions, l'animal doit prendre en compte l'historique récent des ressources (ou récompense), des statistiques environnementales, des risques et détecter les changements environnementaux. L'activité neuronale du GCP a donc été enregistrée pendant que des singes réalisaient une tâche dans laquelle ils pouvaient choisir d'explorer ou d'exploiter une ressource (Pearson et al. 2009). L'activité neuronale prédisait effectivement le changement de stratégie entre ces deux options. Le GCP pourrait intégrer les résultats des décisions et modifier la stratégie choisie dans un environnement dynamique.

Rôle attentionnel

De par un métabolisme basal très élevé (40 % supérieur), le CCP a été impliquée dans le mode par défaut (DMN = default mode network) (Gusnard et Raichle 2001; Raichle et al. 2001; Raichle 2015). Plus particulièrement, son métabolisme rend compte de l'état cognitif dans lequel l'individu est engagé mais reste toujours plus élevé que dans les autres régions cérébrales (Pfefferbaum et al. 2011). Son métabolisme augmente quand le sujet pense librement, se rappelle des souvenirs, planifie ou est dans un état de conscience élevé et à l'inverse est diminuée lors du sommeil, d'anesthésie ou d'état végétatif (Brewer et al. 2013; Leech et Sharp 2014; Maddock et al. 2001; Gusnard et Raichle 2001). Tout ceci suggère que le GCP pourrait plus généralement pendre en charge la pensée dirigée en interne (Buckner et al. 2008) et pourrait être impliqué dans le fait d'être pris dans son expérience personnelle (Brewer et al. 2013).

Par ailleurs, la plupart des études ont montré qu'une diminution de l'activité du GCP corrélait avec le taux de performance dans diverses tâches (Hampson et al. 2006; Weissman et

al. 2006; Hahn et al. 2007). Toutefois, certaines études ont observé l'effet inverse, à savoir une augmentation des performances associée avec une augmentation de l'activité du GCP et ce, même lorsque l'attention est dirigée vers l'extérieur (Hampson et al. 2006; Hahn et al. 2007 et Dean et al. 2004 chez le macaque). Ces résultats sont davantage en accord avec une hypothèse alternative selon laquelle le GCP jouerait un rôle dans le contrôle de la balance entre une attention interne et externe (Leech et Sharp 2014). Cette théorie est cohérente avec une diminution du volume du GCP retrouvée chez les enfants atteints d'autisme ce qui induirait une hypo-fonction du GCP et dérégulerait la balance attentionnelle (Bush 2011).

La première évidence électrophysiologique d'un rôle attentionnel du GCP a été rapportée par Dean et collaborateurs (Dean et al. 2004). En effet, en jouant sur le délai avant de réaliser la saccade, ils ont observé une diminution de l'activation neuronale avec un délai qui augmente, ce qui suggère une modulation par une division de l'attention entre la cible de la saccade et le point de fixation. Pour confirmer l'hypothèse attentionnelle, des singes ont réalisé une tâche comportementale qui permettait de varier l'état de vigilance de l'animal entre attentif et inattentif (Hayden et al. 2009). L'activité neuronale diminuait pendant les phases de vigilance, lorsque le singe réalisait la tâche. A l'inverse, l'activité neuronale augmentait pendant les phases d'inattention lorsque le singe faisait des erreurs ou répondait plus lentement et également pendant les phases de repos. Ceci semble confirmer, au niveau neuronal, le rôle attentionnel du GCP. Plus récemment, une étude électrophysiologique en intra-crânial chez l'homme a montré que le cortex postéro-médian a une activité neuronale plus élevée pendant les phases de repos, alors qu'il est désactivé lors de tâches attentionnelles telles que le calcul (Dastjerdi et al. 2011). Un changement d'activité dépendant de l'état de vigilance ou attentionnel de l'animal conférerait au GCP un contrôle cognitif lors d'un changement de tâches comportementales. Plus particulièrement, un changement de tâche nécessiterait une suppression de l'activité des neurones du GCP. En effet, le taux de décharge des neurones a été montré comme diminuant après un changement de tâches et revenant progressivement à son niveau basal après quelques essais (Hayden et al. 2010). De ce fait, le GCP pourrait faciliter le contrôle cognitif. De par son rôle potentiel dans la détection de changements environnementaux, le GCP pourrait détecter les essais où l'animal réalise de mauvaise performance pour ensuite faire appel à de nouvelles ressources cognitives pour améliorer les performances.

D'autres études ont impliqué le GCP dans des fonctions d'apprentissage et/ou de mémoire (Maddock et al. 2001; Sugiura et al. 2005; Pearson et al. 2011; Heilbronner et Platt 2013; Kubota et al. 2013) et dans la représentation de la valence émotionnelle (Bernstein et al. 2002; Richard J. Maddock et al. 2003). Tout ceci montre que le GCP est impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives, sa fonction exacte restant encore à définir. Bien que le GCP soit connecté à plusieurs structures multisensorielles ou poly-sensorielles, cette aire a toujours été considérée comme étant seulement visuelle. Aucune étude n'a porté sur son rôle dans la sensorialité, ni même dans la multisensorialité. Lors de ma thèse, nous avons cherché à savoir si le GCP pouvait être une structure polysensorielle et s'il pouvait avoir un rôle intégrateur des informations audio-visuelles. Pour tester cette hypothèse, deux singes ont effectué une tâche de fixation (voir section 2 de cette thèse) de stimuli naturels auditifs, visuels et audio-visuels (comprenant un stimulus de congénères, un serpent et un stimulus neutre (bruit)) pendant que l'activité neuronale du GCP était enregistrée.

3.2.2 Résultats

Nous avons enregistré 471 sites dont 341 neurones ont pu être extraits. 206 neurones proviennent des enregistrements effectués chez un premier singe (Mk H) et 135 d'un deuxième singe (Mk C). Parmi ces 341 cellules, 81 n'ont pas été retenues parce qu'elles présentaient une activité trop faible et non suffisante pour analyses (< 2000 potentiels d'action pendant l'enregistrement entier).

Tout d'abord, nous avons regardé l'activité neuronale moyenne de tous les neurones à tous les stimuli (Figure 3.2.2). Nous avons constaté que la majorité de l'activité en réponse à la présentation des stimuli se trouvait pendant la période de présentation des stimuli, à savoir de 0 à 250 ms. Ceci nous a confortés dans l'idée d'analyser les réponses neuronales pendant la période entre 0 et 250ms.

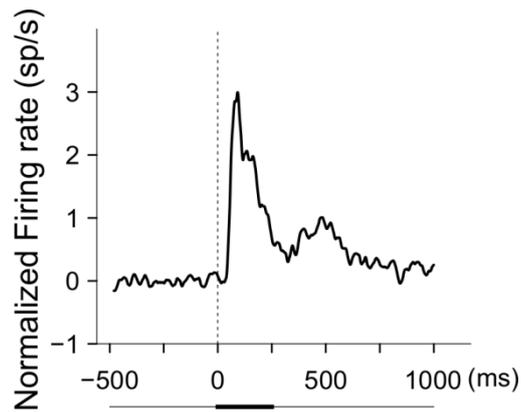


Figure 3.2.2 **Activité moyenne de l'ensemble des neurones du GCP pour tous les stimuli.** Cette activité a été normalisée par rapport à l'activité moyenne spontanée et est représentée au cours du temps, de 500ms avant à 1000ms après le début du stimulus. La ligne en dessous de la figure correspond à la durée des stimuli (de 0 à 250ms).

Nous avons analysé les 260 cellules restantes et 196 de ces 260 neurones présentaient des réponses à au moins un des stimuli dans une modalité ou une des modalités tous stimuli confondus ou une des catégories toutes modalités confondues. Dans cet échantillon cellulaire, 27% des neurones étaient unisensoriels visuels et 15% étaient unisensoriels auditifs. La majorité des neurones enregistrés étaient multisensoriels (56%, soit 110 cellules parmi les 196 analysées). 48 neurones d'entre eux (44%) correspondent à des neurones multisensoriels que l'on retrouve classiquement dans la littérature et que nous avons donc appelé neurones AV classiques. Leur multisensorialité peut prendre quatre formes (Calvert et al 2001, Laurienti et al 2005). La première à avoir été décrite dans la littérature est celle où des neurones répondent à deux modalités unisensorielles différentes (représente seulement 3% des neurones AV classiques dans notre étude). Il existe également des neurones qui répondent à toutes les modalités uni- et multi-sensorielles et d'autres ne répondent qu'en condition multisensorielle (correspondent, respectivement, à 9% et 83% des neurones du GCP). Enfin, la quatrième forme est celle où des neurones répondent à une modalité unisensorielle et en multisensoriel, mais ce avec une différence statistique de réponses entre les deux conditions (représente seulement 5% des neurones AV classiques de notre étude). Quant aux 62 neurones multisensoriels restants, ils ne correspondaient à aucune de ces définitions. La particularité de ces neurones multisensoriels est que leur profil de réponses est plus complexe, c'est pourquoi nous les avons donc appelé neurones AV complexes. En effet, ces neurones sont assignés à

une modalité pour une catégorie et à une autre modalité pour une autre catégorie. Ceci signifie donc que selon la catégorie du stimulus présenté, le neurone montrera un profil de neurone auditif, visuel ou audio-visuel. Il en résulte donc l'existence de quatre profils de neurones complexes selon la combinaison d'affectation aux modalités des neurones. Dans le GCP, la majorité des cellules complexes présentent la combinaison V et AV (56%). Un quart sont A et AV et le reste des neurones complexes ($n=10$) se partagent entre la combinaison A, V et AV et la combinaison A et V seulement.

Les propriétés intégratives des neurones multisensoriels du GCP ont été analysées en calculant les indices d'amplification et d'additivité qui permettent de déterminer s'il y a une intégration multisensorielle et si la relation entre réponses uni- et multisensorielles est linéaire (additif), sous-linéaire (sous-additif) ou supra-linéaire (supra-additif). 64% (68/106) des neurones multisensoriels présentaient une réponse multisensorielle diminuée par rapport à la meilleure réponse unisensorielle et 98% (104/106) présentaient une réponse multisensorielle sous-additive.

Nous avons ensuite déterminé les latences des réponses neuronales du GCP. Une latence de réponse était définie par le temps auquel la moitié de l'amplitude maximale de réponse était atteinte, après soustraction de l'activité spontanée moyenne (Levick, 1973 ; Nowak et al., 2010). Seuls les pics (ou creux) dont l'amplitude dépassait 10 % de l'activité spontanée ont été examinés. De plus, il fallait qu'à la moitié de l'amplitude maximale du pic (ou creux), la réponse neuronale dure au moins 5 ms. Nous avons ainsi pu obtenir 84 valeurs de latences (4 en A, 37 en V et 43 en AV). La médiane était de 62 ms et les valeurs allaient de 33 ms à 189 ms. Ces latences ne variaient pas selon la modalité, même lorsqu'elles étaient analysées de façon appariées pour un stimulus donné pour chaque neurone (Test de Wilcoxon pour des données appariées, $v=810$, $df=1$, $p=0.17$).

Enfin, nous nous sommes intéressés à la sélectivité de ces neurones. La majorité des cellules (75%) répondaient à au moins deux stimulus différents (quelle que soit la modalité), ne laissant seulement 40 neurones ne répondant qu'à un seul stimulus et se partageant sur 9 stimuli différents. Pour mieux mesurer cette sélectivité, nous avons calculé un index de sélectivité qui permet de quantifier la différence entre l'activité la plus forte et l'activité la plus faible d'un neurone, ainsi que un indice de "sparseness" qui permet d'évaluer la variabilité des réponses neuronales et donc de déterminer si la population neuronale a une représentation plus ou moins distribuée des stimuli. Nous avons constaté que la majorité des neurones sont

peu sélectifs et ont une représentation distribuée des stimuli. Une plus faible partie des neurones présente une plus forte sélectivité associée à une distribution plus parsemée des stimuli.

Enfin, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une organisation topographique en fonction de la modalité des neurones du GCP, tous sites de pénétration de l'électrode ayant révélé des neurones unisensoriels et des neurones multisensoriels.

3.2.3 Discussion

Cette étude est la première à montrer que le GCP est une structure contenant des neurones multisensoriels. C'est également la première fois qu'est reportée l'existence de neurones multisensoriels complexes, répondant à une modalité pour une catégorie de stimuli et à une autre modalité pour une autre catégorie de stimuli. De plus, cette aire présente des propriétés intégratives des informations sensorielles avec un effet sous additif. Initialement, l'intégration multisensorielle était pensée comme engendrant un effet supra-additif (Perrault et al. 2003; Wallace et al. 1996; Meredith et Stein 1986a), mais depuis d'autres études ont montré une intégration sous additive dans de nombreuses aires multisensorielles (Sugihara et al. 2006; Avillac et al. 2007; Kayser et al. 2008). L'intégration multisensorielle peut également avoir lieu au niveau des latences des réponses neuronales, se traduisant par des latences différentes en conditions unisensorielles et multisensorielles (Barraclough et al. 2005; Rowland et al. 2007; Avillac et al. 2007; Wang et al. 2008). Cependant, nous avons observé les mêmes latences quelle que soit la modalité des stimuli pour une catégorie donnée. Des latences parfaitement identiques peuvent sembler surprenantes car des stimuli auditif et visuel même synchrones vont arriver asynchrones aux organes sensoriels à cause de différence de vitesses de propagation et seront traités dans des canaux sensoriels distincts à des vitesses différentes. Cependant, le cerveau parvient à les lier et les considérer comme faisant partie d'un tout. Nishida et collaborateurs (Fujisaki et al. 2004) ont proposé que le cerveau pourrait réaligner temporellement les signaux en détectant et en réduisant les variations temporelles qui séparent les signaux auditifs et visuels d'un stimulus multisensoriel. De par ses latences identiques en conditions unisensorielles et multisensorielles, nous proposons que le GCP pourrait jouer un rôle dans la recalibration temporelle de ces signaux.

De plus, les latences des réponses neuronales du GCP à des stimuli sensoriels se sont avérées très courtes. Ce résultat était inattendu car le GCP a toujours été considéré comme une aire de haut niveau et présente des connexions avec des aires de haut niveau comme le PFC et le STS (B. A. B. . Vogt, Rosene, and Pandya 1979; Christine Baleydier and Mauguiere 1980). Ces latences plus courtes ou similaires à celles de V1 (Nowak et al. 1995; Nowak et Bullier 1997; Schmolesky et al. 1998) nous renseignent sur l'origine des entrées sensorielles. Comme le GCP ne semble pas être connecté aux aires unisensorielles primaires (Baleydier et Mauguiere 1980; Vogt et Pandya 1987a), nous émettons l'hypothèse que le GCP recevrait les informations sensorielles du claustrum ou de noyaux thalamiques comme le pulvinar médian avec lesquels il est connecté. En effet, ces deux structures présentent des latences de réponses équivalentes ou inférieures à celles retrouvées dans le GCP (Petersen et al. 1985; Remedios et al. 2010; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013). De plus, le claustrum contient des neurones auditifs et des neurones visuels (Remedios et al. 2010) et le pulvinar médian a été proposé récemment comme candidat potentiel dans le traitement des informations multisensorielles (Cappe et al. 2009a; Falchier et al. 2011). Ces deux aires pourraient renseigner le GCP sur les stimuli saillants et d'alerte de l'environnement. De plus, il a été montré que le GCP et le CCA sont très fortement interconnectés, ce qui permettrait une coordination fonctionnelle (Vogt 1992). Or, le CCA a des latences visuelles plus longues de 35 ms en médiane (médiane à 95ms, pouvant aller de 36 à 198ms (min et max) Pouget et al. 2005) que celles que nous avons trouvées dans le GCP. Ceci suggère que les informations visuelles du GCP pourraient être transmises au CCA, mais pas l'inverse.

Par ailleurs, la plupart des neurones du GCP était peu sélectifs et les stimuli étaient représentés de manière distribuée au sein de la population. Rolls et Tovee (1995) ont proposé que des neurones à forte sélectivité aideraient à la discrimination fine en cas de représentation distribuée alors qu'une représentation plus rare était en accord avec un rôle dans les processus mnésiques. Ici, nous proposons d'étendre cette théorie aux cellules faiblement sélectives. Plus précisément, si une représentation distribuée maximise la comparaison entre stimuli, alors des neurones répondant à diverses catégories de stimuli permettraient une discrimination grossière des stimuli.

Le GCP semble intégrer des informations sensorielles, les recevant possiblement du claustrum ou du pulvinar médian, et permettre leur recalibration temporelle. Il pourrait également discriminer grossièrement les différents stimuli d'un environnement quelle que soit leur modalité. Par ailleurs, le GCP a été montré comme appartenant au réseau du mode par

défaut (« default mode network », (Gusnard et Raichle 2001; Raichle et al. 2001; Raichle 2015), dont le niveau d'activation semble prédire le taux de performances au niveau comportemental (Hayden et al. 2009). Cependant, lorsqu'un sujet porte son attention sur ses pensées (mode par défaut) ou sur une tâche, il doit rester informé de tout nouvel événement et pouvoir l'évaluer pour adapter son comportement. Comme le GCP pourrait discriminer ou détecter les stimuli saillants et/ou d'alerte, nous proposons qu'il puisse jouer un rôle dans l'orientation de l'attention vers des stimuli extérieurs et permettre une réponse comportementale rapide grâce à ses connexions avec le CCM qui est une aire motrice (Vogt 2016; Procyk et al. 2016). Dans un deuxième temps, il évaluerait les conséquences de ce comportement et via des interactions avec le CCA et le PFC (Vogt et al. 1979; Baleyrier et Mauguier 1980; Khamassi et al. 2014) permettrait une modification comportementale en fonction de la situation environnementale .

3.2.4 Article 2 : Intégration multisensorielle et latences courtes dans le cortex cingulaire postérieur de primate.

Juan C, Girard P, Sadoun A, Nowak LG and Cappe C (in preparation) Multisensory integration and short latencies in the primate posterior cingulate cortex

Multisensory integration and short latencies in the primate posterior cingulate cortex

Cécile Juan, Pascal Girard, Amirouche Sadoun, Lionel G. Nowak and Céline Cappe

Centre de recherche Cerveau et Cognition, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) et Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Université Paul Sabatier (UPS), UMR 5549, Toulouse, France

Abstract

Several cortical and subcortical areas have been characterized as multisensory. Although, the posterior cingulate gyrus (the PCG) has connections with many multisensory cortical areas, we tested, for the first time, its role in multisensory processing. We show here that the PCG contained auditory and visual unisensory neurons and also multisensory neurons. Furthermore, this structure had an integrative role, showing mostly depressed and sub-additive multisensory responses. Latencies of neuronal responses were very short which may indicate sensory afferent inputs from the thalamus and/or the striatum. Interestingly, neuronal latencies were similar from one modality to another, which suggest that the PCG may be implicated in temporal recalibration of sensory signals.

Introduction

In recent decades, several brain regions have been shown to be part of the multisensory network. Multisensory interactions have been well documented in several of these regions, such as the superior colliculus (SC, Stein et al. 1993), the superior temporal sulcus (STS, Barraclough et al. 2005; Dahl et al. 2010), the posterior parietal cortex (PPC, Duhamel et al. 1998; Avillac et al. 2007; Schlack et al. 2005) and the prefrontal cortex (PFC, Sugihara et al. 2006; Romanski 2012). Ghazanfar and Schroeder (2006) made the provocative assumption that the whole neocortex might be able to combine signals from different modalities. This was further support by recent studies which showed that cortical areas that are supposedly devoted to the early processing of unisensory information also exhibit multisensory interactions

(auditory cortex: Cappe et al. 2007b; Kayser et al. 2008; Ghazanfar 2009; visual cortex: Wang et al. 2008). However, many cortical areas have yet to be investigated for their possible multisensory and/or integrative functions. In the present study, we examined the implication of the posterior cingulate gyrus (the PCG), a relatively misunderstood part of the cortex, in multisensory integration. The PCG is indeed a good candidate to play a role in multisensory integration in several respects. First, the PCG has reciprocal connections with several multisensory areas such as the STS, the PFC and the PPC (Baleydier and Mauguiere 1980; Vogt et al. 1979; Vogt et Pandya 1987b; Vogt et al. 1987a; Vogt et al. 2005). In addition, it also receives converging projections from sensory regions that relay information from several modalities, namely from the claustrum and several thalamic nuclei (Baleydier and Mauguiere 1980; Vogt et al. 1979; Vogt et Pandya 1987b; Vogt et al. 1987a; Vogt et al. 2005). In addition, magnetoencephalography (MEG) recordings revealed its involvement in classification of animate/inanimate multisensory objects (Diaconescu et al. 2011). These evidences suggest that the PCG could have a role in multisensory processing and even in the integration of multisensory information. Thus far, several hypotheses have been made regarding the functions of the PCG. As the PCG has a very high basal metabolism (40% higher than that of other areas), it has been involved in the default mode network (DMN) (Gusnard and Raichle 2001; Raichle et al. 2001; Raichle 2015). In particular, its metabolism is correlated with the cognitive state in which individuals are engaged (Pfefferbaum et al. 2011). The PCG metabolism increases when the conscious state of the subject is high, but also during freewheeling, remembering or planning (Gusnard and Raichle 2001; Maddock et al. 2001; Brewer et al. 2013; Leech and Sharp 2014), and thus the PCG could support internally-directed thought (Buckner et al. 2008). The proposal that the PCG belongs to the DMN has been confirmed at the neural level in monkeys (Hayden et al. 2009) and in intracranial recording in humans (Dastjerdi et al. 2011). Most studies showed that a decrease of the PCG activity correlates with an increase in accuracy in various tasks (Hampson et al. 2006; Weissman et al. 2006; Hahn et al. 2007) which is in line with a role in being caught up in our experience (Brewer et al. 2013). However, some studies have found the opposite effect, i.e. an increased accuracy associated with an increase in the PCG activity (Hampson et al. 2006; Hahn et al. 2007). These results are in favor of an alternative hypothesis, which is that the PCG could play a role in the balance between internal and external attention (Leech and Sharp 2014).

In addition, the PCG neurons respond to eye movement after the saccade onset, suggesting an evaluative rather than generative role in oculomotor behavior (Olson et al. 1996). Vogt and collaborators (Vogt et al. 1992) also proposed that the PCG could be an evaluative area that monitors visual events of the environment, the eye movements, and could further allow spatial navigation. Furthermore, the PCG could provide information to update representations of the expected reward following a saccade and therefore would provide a signal of prediction errors (McCoy et al. 2003). In visual gambling task, changes in neuronal activity in single trials predict the switching of choice by the monkey on the next trial and electrical stimulation in the PCG following a risky choice promoted a preference for the safe choice on the following trial (Hayden et al. 2008). The PCG could thus evaluate changes of decision in a continually changing environment. Indeed, in dynamic foraging task, neuronal activity predicted changes in strategy between two choices, exploration or exploitation (Pearson et al. 2009). Then, the PCG could integrate decision outcomes and modify strategy in a dynamic environment, by orienting the motivational attention.

All these studies suggest that the PCG is involved in several cognitive functions. Although it is connected to several polysensory or multisensory structures, the PCG has always been considered as a visually driven region. Considering the roles mentioned above and this connectivity, we hypothesized that the PCG could contain multisensory representations.

In this study we tested the hypothesis that the PCG is involved in integrating signals from different modalities. To test this hypothesis, we recorded the responses of the PCG neurons to visual, auditory and auditory-visual stimuli in awake behaving macaque monkeys. We then used established criteria to determine whether single units displayed features of multisensory processing and integration. This is the first study to show the multisensory nature of the PCG: we found that 56% of the neurons were multisensory, while 27% were unisensory visual and 15% unisensory auditory. Some auditory-visual neurons displayed classical response profiles while others have more complex response profiles. In addition, the multisensory responses of the majority of the PCG neurons were characterized by both suppressive (64%) and sub-additive (98%) effects. The response latencies were very short, ranging from 33 to 189 ms with a median of 62 ms, and did not differ between modalities. Finally, sparseness and selectivity analyses revealed that most cells were weakly selective and that stimulus representation is highly distributed.

Materials and methods

Animals

Two adult rhesus monkeys (*Macaca mulatta*, monkeys C and H), weighing 7 and 5 kg, were used in this study. Data included in the present study were collected while both monkeys were between 4- and 5-year-old. All procedures were approved by the National Committee for Ethical Reflection on Animal Testing in compliance with the guidelines of the European Community on Animal Care (authorization number: 01000.02).

Experimental procedures

The experiment was conducted in a sound-attenuated darkened chamber. The monkeys sat in a primate chair (Crist instruments) in front of a computer screen (BenQ, 60 cm diagonal, 1920 × 1080 pixels, 120 Hz). The screen was positioned 31 cm in front of the animal's eyes. Two loudspeakers (Creative Gigaworks t20 serie II) were installed, one on each side of the screen. The monkey's head was restrained throughout the duration of the experimental sessions. The eye position was monitored using an infrared eye-tracking system (ISCAN ETL 200, Woburn, MA 01801). The behavioural paradigm, stimulus displays and behavioural data collection were performed by EventIDE software (Okazolab Ltd).

The monkeys were trained to perform a fixation task (Fig 1A). The monkeys initiated a trial by fixating of a 0.5-degree diameter white point presented in the centre of the black background screen. They had to maintain fixation within a 2.5-degree wide square window centred on the fixation point. Stimuli were presented in the centre of the screen after a random delay ranging between 500 and 1200 ms following the initiation of the trial. Stimulus duration was 250 ms. The monkeys had to maintain fixation during the whole stimulus presentation to obtain a reward that consisted in a 50-ms (0.05 ml) compote drop that was delivered after a random delay lasting between 300 and 700 ms relative to the stimulus offset. The compote drop was followed by an intertrial interval of 1 s. If fixation was interrupted, the trial was aborted and the reward was not delivered. The monkeys were not food or water deprived, but the experimental session, always in the morning, was their first access to food on each day. The session ended when the monkeys stopped engaging in the fixation task. After the session,

the monkeys received additional food (fruits and cereals). The animals were weighed daily. A loss of weight of 10% or more was established as a criterion of interruption of the recording sessions; a situation that did not occur in the present study.

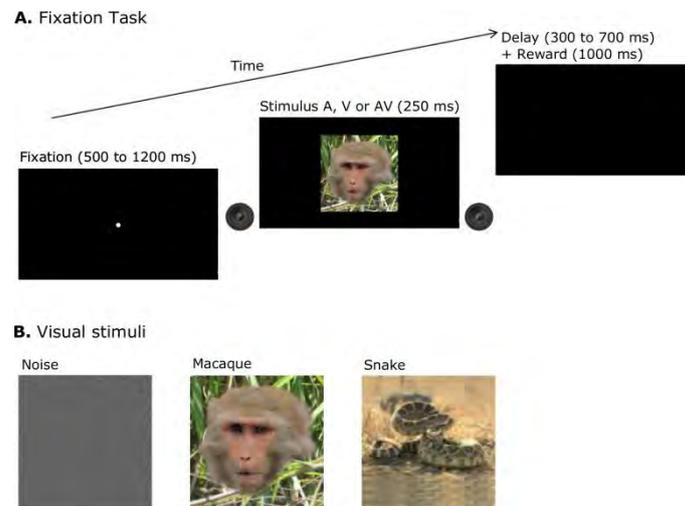


Fig 1. Experimental design.

(A) Schematic representation of the experimental setup. The monkey sat in a primate chair and faced a computer monitor. The fixation of point initiated a trial and after a random delay an auditory, visual or auditory-visual stimulus was presented. The monkey had to maintain the fixation throughout the stimulus presentation and received a reward by compote drop delivery. **(B)** Visual stimuli presented during the recordings. They were a total of three visual stimuli: a picture of random dot (always the same picture), a macaque face and a rattle snake. Three corresponding auditory stimuli were also used: respectively, a white noise, a monkey call (“coo”) and a snake rattle sound. In multisensory condition, stimuli were exclusively presented in semantic congruence. So, in total, we used 9 stimuli belonging to three categories and three modality (3x3 matrix). All these stimuli were presented randomly, about 20 times per recorded site.

Stimuli

We used three different types of stimuli, all presented in A, V and AV modalities.

Visual stimuli

The visual stimuli were a picture of random dots, a macaque face and a rattlesnake (Fig 1B). The snake photograph came from the Corel Gallery, the macaque face was provided by the PrimFace database (MEXT, Japan) and the random dot picture was homemade. All JPG images were normalized in RGB colors with a color depth of 24, sized 453×453 pixels with a 72×72 dpi resolution (final size 19×19 degrees) and were presented at a luminance of 124 cd/m².

Auditory stimuli

The auditory stimuli were a white noise, a macaque “coo” call and a rattlesnake rattle. The white noise and the snake rattle were taken from the Universal Sound Bank and the macaque call was taken from a sound bank (courtesy of Dr Yukiko Kikuchi, Laboratory of Neuropsychology, NIMH). All sounds were stereo 44-48 kHz waves normalized at 60 dB with a 3-ms fading-in and fading-out.

Multisensory stimuli

A visual stimulus and an auditory stimulus were combined to form an auditory-visual stimulus. All AV stimuli were semantically and temporally congruent. For instance, the macaque face was always coupled with the rhesus call. Since there were three stimulus categories in each of the three different modalities, we used a total of 9 different stimuli. All these stimuli were presented pseudo-randomly so as to achieve about 20 presentations for each stimulus.

Simultaneous with A, V and AV stimulus presentation, a 4×4 deg white rectangle was displayed in the top right corner of the screen (hidden from the monkey's view by black tape). A photodiode registered the associated luminance change to provide an accurate measure of the onset and duration of stimulus display.

Surgical procedures

A first surgery was performed to implant a MRI-compatible head post (Crist Instrument) to the skull, as far forward as possible over the frontal bone. After a 1 month recovery period from surgery, the monkey was trained in the fixation task. Once the monkey had reached a high performance level (90-95%) in the fixation task, a second surgery was made to stereotaxically implant a footed stainless steel recording chamber (Crist Instrument) above the right somatosensory cortex (S2) (on average AP = 6.5 and ML= 0.75). The skull within the chamber was removed to allow direct access to the brain. The dura mater was left intact and was protected by a sterile silicone patch.

For surgery, anesthesia was induced with a mixture of tiletamine/zolazepam (Zoletil 50®, 5 mg/kg) and glycopyrrolate bromide (Robinul®, 0.01 mg/kg) and maintained with isoflurane (1.5%) after intubation. Analgesics (Tolfedine 4 mg/kg and buprenorphine chlorhydrate (Vetergesic® 0.01 mg/kg) were administered during surgery and the first days following each surgery. An antibiotic treatment (Clamoxyl LA, 15 mg/kg) was administered during the first week.

The positioning of the recording chamber was determined beforehand by comparing stereotaxic 3T anatomical MRI scans to sections of the stereotaxic atlas of the brain of *Macaca mulatta* (Paxinos, et al 2000, Saleem and Logothetis, 2007). After implantation, we also verified the locations of the recording sites by comparing the atlas sections to stereotaxic anatomical MRI scans of the monkey's head with a tungsten microelectrode inserted at target coordinates (Fig 2). The locations of the recording sites are relative to the zero coordinates defined in the stereotaxic atlas.

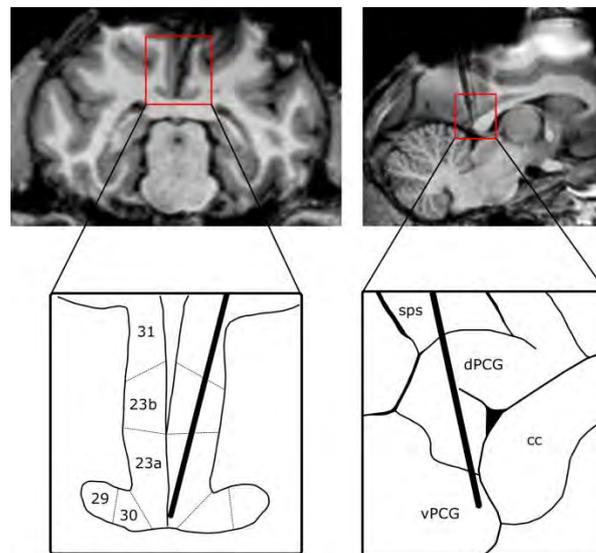


Fig 2. Recording localization.

In the upper part of the figure, a T3 MRI slice of the Mkh showed electrode localization, in a frontal section (left part of the figure) and in a sagittal section (right part of the figure). Cerebral regions delimited by red boxes were drawn anatomically according to two macaque brain atlases in the lower part of the figure (Paxinos et al 2000 and Saleem and Logothetis, 2007).

Areas 23a, 23b and 31 form the posterior cingulate cortex and areas 29 and 30 are part of the retrosplenial cortex. vPCG : ventral part of the PCG, dPCG : dorsal part of the PCG, sps : superior parietal sulcus, cc : corpus callosum.

Recordings

Neuronal activity was recorded in both monkeys with tungsten microelectrodes (5-7 M Ω at 1 kHz; Frederick Haer Company, Bowdoinham, ME). The electrodes were stereotaxically inserted daily into the right the PCG at ML between -1 and +5 mm, AP between 0 and +3 mm, and at a mean depth of 24 mm below the cortical surface. Electrodes insertion, perpendicular to the cortical surface, was performed with an oil hydraulic micromanipulator (Narishige MO-972) attached to the recording chamber. The signal was amplified with a gain of 1000 (NL104) and bandpass filtered (200 Hz to 8 kHz, NL125) by a Neurolog system (Digitimer, Hertfordshire, UK). The 50 Hz noise was eliminated on-line with a HumBug device (Digitimer). The signal was sampled at 40 kHz with a 1401power acquisition interface (CED, Cambridge, UK). Data were displayed and recorded using Spike2 software (CED). Data were analyzed using custom scripts in Spike2 software environment.

Unit Activity

The collected data usually contained spikes from multiple units. Spike sorting was performed off-line using the PCA-based cluster analysis of Spike2 software. For each manually delimited cluster, we made an inter-spike interval histogram to determine the refractory period. Spikes were considered to be issued from a single-unit if the absolute refractory period was >1.2 ms. Other clusters were considered to be issued from multiple neurons and were analyzed as multiunits.

Data processing and statistical analyses

Only neurons with a large enough activity (>2000 spikes for the whole recording) were analyzed. To determine the presence of changes in activity, we first calculated the mean firing rate during stimulus presentation (0 to +250 ms relative to stimulus onset) and during spontaneous activity (-500 to 0 ms relative to stimulus onset) for each stimulation. We next compared spontaneous and evoked activity across repetitions of a given stimulus using the Wilcoxon signed-rank test. A p-value <0.05 was taken as the criterion to indicate the presence of significant excitatory or inhibitory responses. This analysis was performed for each stimulus category (noise, macaque, snake) within a modality (A, V or AV), for the 3 stimulus

categories pooled (noise, macaque and snake) within each modality and for the 3 stimulus modalities pooled (A, V and AV) within each category.

To determine the sensory modalities to which the neurons were responsive, we compared the firing rates during stimulus presentation for each modality using the Kruskal-Wallis test. The Mann-Whitney test with Bonferroni correction was used for the post-hoc analysis. Neurons were considered as unisensory when they responded to either the visual or auditory stimulus, and when their responses to AV stimuli was not significantly different from their responses to either the A or V stimulus. Neurons were considered as multisensory when they responded to AV stimuli only, to both A and V stimuli, to the stimuli in their three modalities or to one unimodal stimulus and the bimodal stimulus with significantly different firing rates. This analysis was performed for each stimulus categories separately (noise, macaque and snake) and for all stimuli pooled together. Some neurons did not respond to any modality but responded when the same analysis as above was applied for the 3 stimulus modalities pooled (A, V and AV) within each category. In that case, neurons responded to at least one stimulus category for the 3 stimulus modalities pooled (A, V and AV).

We then characterized the multisensory profile of the neurons by computing the amplification index and the additivity index for each multisensory response. Indices were calculated from the mean activity induced by the stimuli after subtraction of the mean spontaneous activity. The amplification index, *AMI*, is:

$$AMI = \frac{AV - U_{\max}}{AV + U_{\max}} \times 100,$$

where *AV* is the firing rate elicited in the AV condition and U_{\max} is firing rate of the best unisensory response. This index allows to determine whether the addition of another modality magnifies (positive index) or suppresses (negative index) the response to the best unisensory response. The additivity index, *ADI*, is:

$$ADI = \frac{AV - (A + V)}{AV + A + V} \times 100,$$

where *A*, *V* and *AV* are firing rates in the A, V and AV conditions respectively. This latter index allows to characterize the relationship between the multisensory response and the sum of unisensory responses. The AV response is simply additive when the additivity index is

equal to zero. Sub-additive and supra-additive responses are defined by negative and positive indices, respectively. When neurons were multisensory for more than one stimulus category, we averaged indices.

To examine response modulation across stimuli, we computed a selectivity index and a sparseness index for each neuron. The selectivity index, *SEI*, is calculated as:

$$SEI = \frac{FR_{\max} - FR_{\min}}{FR_{\max} - FR_{\min}} \times 100,$$

where FR_{\min} is the minimal response and FR_{\max} the maximal response to the 9 stimuli. Index values of 0 correspond to low selectivity, whereas values of 1 correspond to a high selectivity.

The sparseness index, *SPI*, is:

$$SPI = \frac{(\sum_{FRI=1,n} FR_i / n)^2}{\sum_{FRI=1,n} (FR_i^2 / n)} \times 100,$$

where FR_i is the mean firing rate in response to stimulus i and n is the total number of stimuli ($n=9$). Index values close to 1 indicate similar responses to all stimuli and thus a distributed representation.

We also analyzed the response latencies for each neuron. For this purpose, we calculated peri-stimulus time histograms (PSTHs) for each stimulus in each modality. To improve the temporal resolution while preserving a good signal to noise ratio (S/N), 10 PSTHs with a bin width of 10 ms were computed with a 1 ms offset increment for each calculation. The 10 PSTHs were then averaged with a 1 ms resolution. Our measure of onset latency is the half-rise latency (Levick 1973; Nowak et al., 2010), which corresponds to the time between stimulus onset and the time at which the response reaches a value representing half the peak amplitude (mean spontaneous activity subtracted). Only peaks (or troughs) with amplitude 10 % higher (lower) than the peak (trough) amplitude during spontaneous activity were considered. An additional constraint was that the half-peak (or half-trough) duration lasted longer than 5 ms.

Results

General information about neuronal responses of the PCG

341 single units were sorted from 471 recording sites (206 from Mk H and 135 from Mk C). The results from the two monkeys did not differ significantly and were pooled together. 81/341 (24%) single units were excluded because they did not reach our criteria of a minimal number of 2000 action potentials per recording. 196 of the 260 remaining neurons (75%) were found to respond to at least one of the stimulus modality (visual, auditory or visual-auditory) in at least one of the category (noise, monkey or snake) or when the 3 stimulus categories were pooled, or to at least one modality when the 3 stimulus modalities were pooled across categories. The following results are based on the analysis of the responses of these 196 neurons. All single-units were spontaneously active. The median spontaneous activity was 6.4 spikes/s, with a maximum at 45.8 spikes/s. The spontaneous activity ranged from 3.5 to 9.5 spikes/s (25th and 75th percentiles).

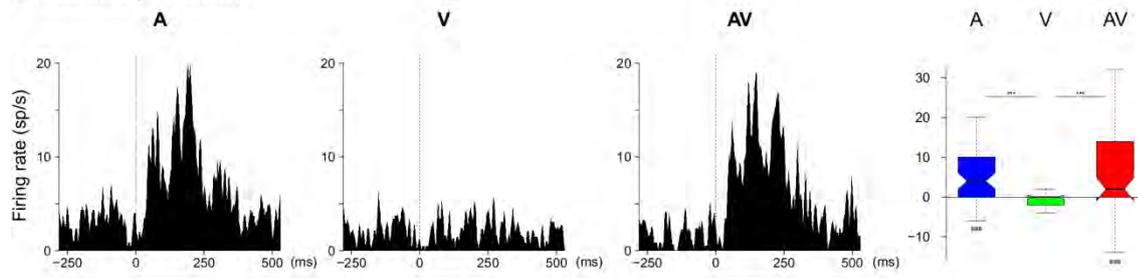
Upon stimulus presentation, firing rates were either increased or decreased compared to spontaneous activity. Thus, neurons could exhibit increased activities only, decreased activities only, or both increased and decreased activities depending on stimulus modality and category. We found that 51% of the neuronal population (100/196) showed an increased activity in response to at least one of the 9 stimuli. 37% neurons (73/196) displayed a decrease in activity to at least one stimulus. The number of neurons with both increases and decreases was not negligible as they represented 12% (23/196) of the responding neurons. The magnitude of activity enhancement and reduction was of 4 spikes/s (median) with a range from 2 to 8 (25th and 75th percentiles) and -2 spikes/s with a range from -2 to -8, respectively.

Sensory modalities of the PCG

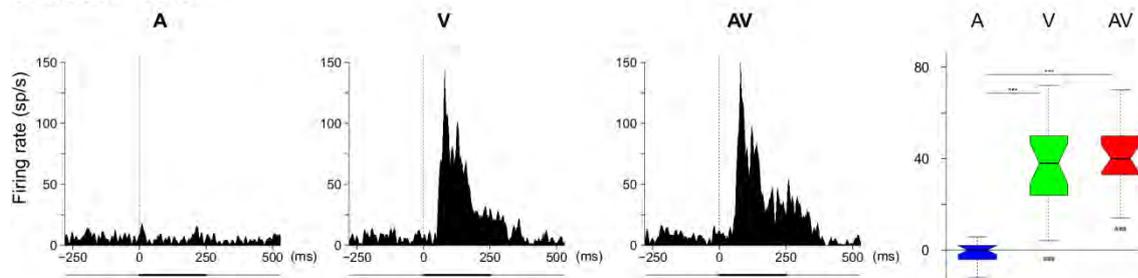
Our first aim was to determine whether the PCG could be dedicated to sensory processing and eventually to multisensory integration, thus responding to auditory, visual and/or auditory-visual stimuli. For this purpose, we first examined the responses for each sensory modality in each stimulus category and the responses for each sensory modality after pooling responses to each stimulus category. We found that neurons in the PCG were either visual *or* auditory unisensory cells or multisensory cells.

Unisensory cells, by definition, responded to one single sensory modality (either visual or auditory) but not to the other; additionally, their response to bimodal stimuli was not statistically different from that observed with the effective unimodal stimuli ($R_{AV} = R_A$, $R_V = 0$ or $R_{AV} = R_V$, $R_A = 0$). Examples of unisensory single cells are depicted in Fig. 3. In the first example (Fig. 3A), auditory ($v=943$ $df=1$ $p<10^{-4}$) and to auditory-visual ($v=878$ $df=1$ $p<10^{-4}$) stimuli significantly enhanced neuronal activity in comparison to baseline activity while visual stimuli failed to do so ($v=273$ $df=1$ $p=0.68$). In addition, the responses to the auditory and to the auditory-visual stimuli were not significantly different ($W=1816$ $df=1$ $p=0.67$). Both features qualify this cell as unisensory auditory neuron. Along the same line, the second example (Fig. 3B) shows significant responses to visual ($v=231$ $df=1$ $p<10^{-4}$) and to auditory-visual ($v=190$ $df=1$ $p<10^{-3}$) stimuli, but without difference in response strength between the V and AV modalities ($W=180$ $df=1$ $p=0.62$), making it a unisensory visual neuron. At the population level (Fig. 3D), the PCG appears to contain twice as many unisensory visual cells as unisensory auditory cells (27% and 15%, respectively, of the cells with significant responses).

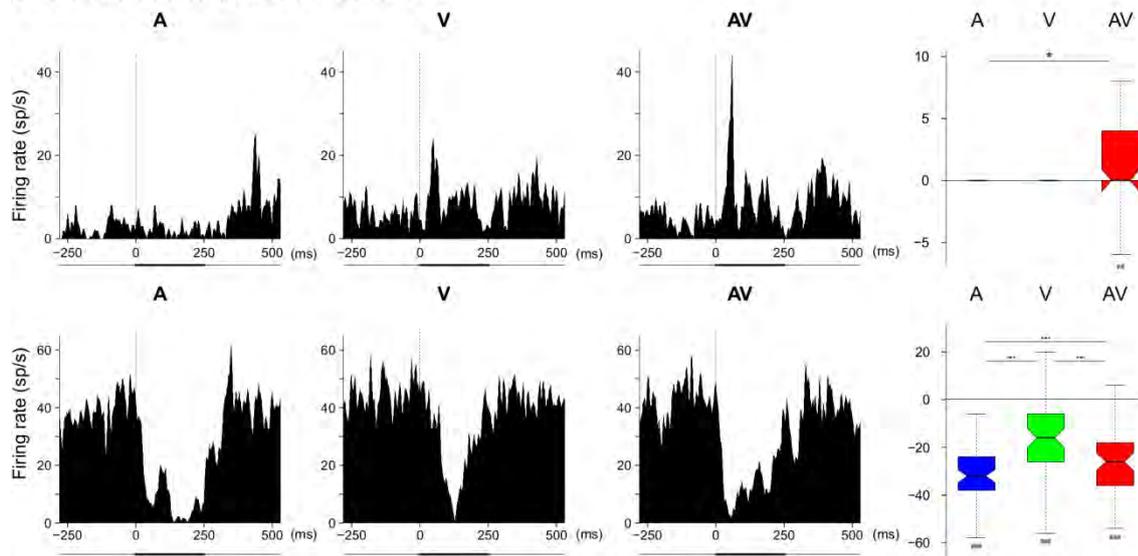
A. Auditory neuron



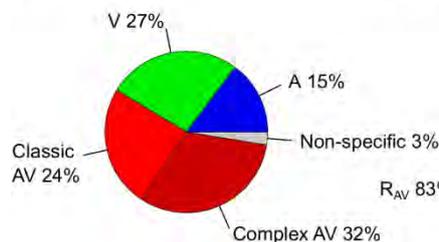
B. Visual neuron



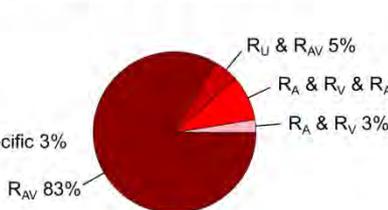
C. Classic auditory-visual neurons



D.



E. Classic AV neurons



F.

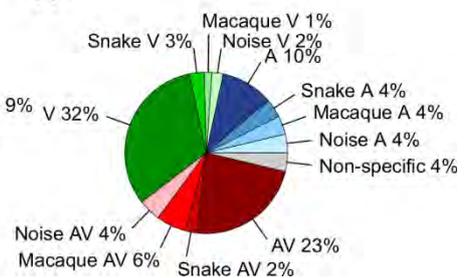


Fig 3. A, V and classic AV neurons.

(A-C) Examples of an auditory neuron (A), a visual neuron (B) and two classic auditory-visual neurons (C). The peri-stimulus time histograms (PSTHs) to auditory (left), visual (middle) and AV (right) stimulation are the summed activity across all trials (all stimulus categories) in a given modality condition (bin width of 10 ms). Tick lines at the bottom of the peristimulus time histograms represent stimulation duration. In the right part of the figure is a boxplot of activity of the same cell as in the left part of the figure to the auditory (A), visual (V), and bimodal (AV) responses minus their

paired spontaneous activity measured during 500 ms before the stimulus onset. A significant response was determined by a paired comparison of firing rate during the stimulus with the firing rate of the paired baseline (Wilcoxon test, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ and ### $p < 0.001$). A modulation of neuronal responses by the modality was evaluated by a Kruskal-Wallis test, followed by Mann-Whitney tests between modality conditions adjusted by the Bonferroni correction ($*p < 0.05$, $**p < 0.01$ and $***p < 0.001$). **(A)** This A neuron responded similarly to both A and AV stimulations, with an enhanced activity during the stimulus presentation. **(B)** This V neuron had similar enhanced responses to V and AV stimulations. **(C)** The upper example of a classic AV neuron showed enhanced activity compared to baseline for only AV stimulations. Most of classic AV neurons exhibited this kind of response pattern (70%). The second classic AV neuron (lower part) responded to all modality conditions by a decrease in its activity. Moreover, the magnitude of these responses differed between modalities, being highest in A condition and lowest in V condition. **(D)** Pie chart of neuron proportion being visual only, auditory only, classic auditory-visual, complex auditory-visual or non-specific to a modality (N = 196 neurons). These neurons can respond to one or more stimulus categories. **(E)** Pie chart of classic AV neurons according to their neuronal responses to A, V and AV conditions (N = 48 neurons). For instance, “R_{AV} 83%” indicates that 83% of responses of classic AV cells to each stimulus category occurred only for AV stimulation. **(F)** Pie chart of the proportion of unisensory and classic multisensory neurons according to their category specificity. For instance, “SnakeA 4%” means that 4% of the studied neurons responded only to the rattle sound, unlike “A 10%” which indicates that 10% of neurons responded to more than one auditory stimuli and/or responded to the global condition (all auditory trials pooled together). Here complex AV neurons were excluded for clarity (N = 134 neurons).

Most neurons were labeled as auditory-visual (AV) neurons (110 of 196, 56%, Fig. 3D). In this neuronal population, we observed two sub-populations of multisensory neurons; one corresponded to the “classic” multisensory neurons and the other one presented rather “complex” response features.

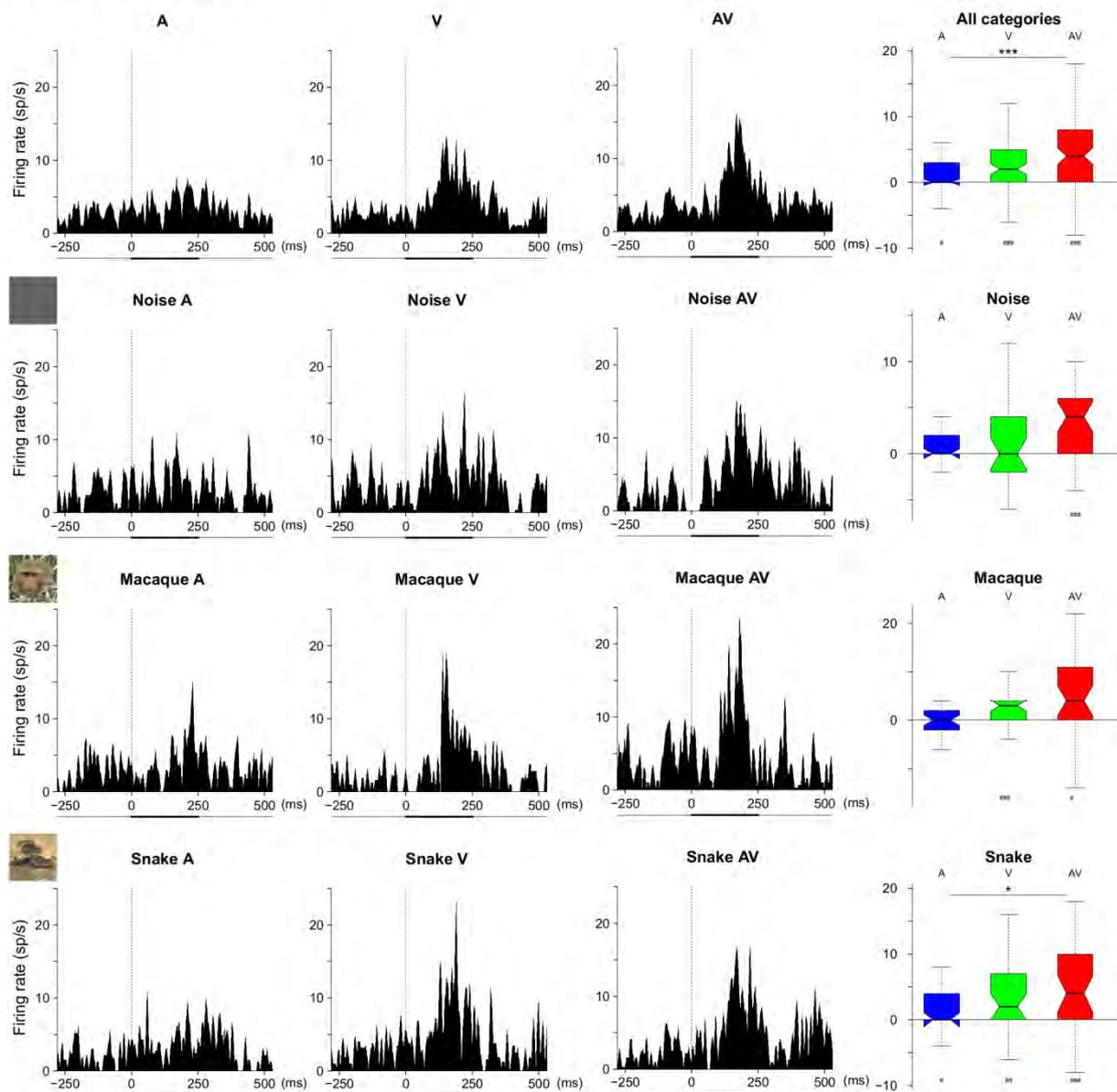
The “classic” AV cells (48 of 196, 24% of the responding cells) have been described in the literature (Laurienti et al 2005) and can be subdivided into four subclasses (Fig. 3E). A typical example of classic AV neuron is depicted in Figure 3C (upper part). This neuron responded only to AV stimuli ($v=184$ $df=1$ $p < 10^{-2}$) and neither to A nor V stimuli. This subclass ($R_A = R_V = 0$, $R_{AV} \neq 0$) groups most of the classic AV neurons (70%). The three other subclasses grouped only a small proportion of our neuronal population. One subclass corresponds to cells that responded to both unisensory stimuli but not to multisensory stimuli ($R_A \neq 0$, $R_V \neq 0$, $R_{AV} = 0$). Another subclass grouped cells that responded to stimuli in one modality and to multisensory stimuli, as unimodal cells, but with significantly different responses for each modality (e.g. $R_A \neq 0$, $R_V = 0$, $R_{AV} \neq 0$ with $R_A \neq R_{AV}$). The last subclass is defined by cells that responded to all modalities ($R_A \neq 0$, $R_V \neq 0$, $R_{AV} \neq 0$); this response pattern was exhibited by less than 9% of the recorded the PCG neurons. An example of this type of classic AV cells is illustrated in the lower part of Fig. 3C. This neuron showed a

decreased activity for each modality (A: $v=6$ $df=1$ $p<10^{-11}$, V: $v=112$ $df=1$ $p<10^{-8}$ and AV: $v=12$ $df=1$ $p<10^{-10}$) and was thus defined as multisensory. Furthermore, the magnitude of the firing rate decrease in the AV condition differed significantly from those obtained in the unisensory conditions, being stronger than in visual condition ($W=2692$ $df=1$ $p<10^{-4}$) and weaker than in auditory condition ($W=1172$ $df=1$ $p<10^{-3}$).

The classic AV cells displayed multisensory responses independently from stimulus categories. The complex AV cells departed from this definition in that they correspond to neurons that were assigned to one modality for one stimulus category and assigned to another modality for another category. A typical example of complex AV cell is depicted in Fig. 4A. It was allocated to the combination of V and AV assignments. On one hand, this neuron responded to both visual ($v=261$ $df=1$ $p<10^{-3}$) and auditory-visual ($v=195$ $df=1$ $p<0.05$) macaque stimuli with similar response magnitudes ($W=442$ $df=1$ $p=0.44$), and was thus assigned to unimodal visual neuron for macaque stimuli. On the other hand, the snake stimulus enhanced the activity of this neuron in all modality conditions (A: $v=182$ $df=1$ $p<0.05$, V: $v=210$ $df=1$ $p<10^{-2}$ and AV: $v=290$ $df=1$ $p<10^{-3}$) and the noise stimulus enhanced the activity only in the AV condition ($v=310$ $df=1$ $p<10^{-3}$). This neuron was thus multisensory for the noise and snake stimuli. This neuron was therefore considered as a complex AV cell, being visual for the macaque category and multisensory for the noise and snake categories. In our sample, 32% of the responding cells were complex AV neurons (62 of 196, Fig. 3D). According to their modality assignment, we classified complex AV neurons into four different associations (Fig. 4B). The most commonly observed association was a combination of visual and auditory-visual assignments (V & AV), as illustrated in Fig. 4A; it was observed in more than half (56%) of the complex AV cells. About one quarter (27%) of the complex AV cells exhibited auditory and auditory-visual assignments (A_A & A_{AV}). We also found neurons assigned to every modality (A_V & A_A & A_{AV}) or to the two unisensory modalities only (A_V & A_A). These two latter associations applied to few cells ($n=10$, 16% of complex AV cells).

Finally, some neurons responded to at least one stimulus category only when the 3 stimulus modalities were pooled. However, they did not respond to a stimulus in any modality considering each stimulus categories separately (noise, macaque and snake) or even all stimuli pooled together. A very small part of the neuronal population (3%) exhibits this profile (Fig. 3D).

A. Complex AV neuron



B. Assignment associations

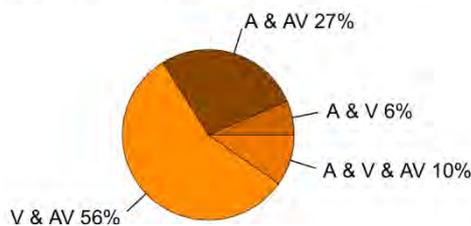


Fig 4. Complex AV neurons. (A) Example of a complex AV neuron. The same representation as in Fig3A-C was used for global condition (all category condition pooled together, first line), for Noise category (second line), for Macaque category (third line) and for Snake category (fourth line). This complex neuron was assigned to visual for macaque stimulations (similar enhanced responses to both V and AV macaque stimuli) and to multisensory for noise and snake stimulations (enhanced activities to only AV noise and to A, V and AV snake). Responses were tested using Wilcoxon test (# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ and ### $p < 0.001$) and modality modulation by Mann Whitney test adjusted with the

Bonferroni correction ($*p<0.05$, $**p<0.01$ and $***p<0.001$). **(B)** Pie chart of complex AV neurons according to their modality assignment (N = 62 neurons). For instance “V & AV 56%” indicates that 56% of complex AV neurons were assigned as visual for one stimulus category and as multisensory for another stimulus category (as in the upper example).

Selectivity for categories

In the above section, we demonstrated that neurons of the PCG responded to both visual and auditory stimuli, with over half the population displaying multimodal responses. The next question we sought to answer was whether the PCG neurons were selective for each stimulus categories, or whether they responded independently of the type of stimulus category presented.

We first examined, among unisensory and classic multisensory neurons, the proportion of neurons that responded to only one category. Cells that responded specifically to either “noise”, rattlesnake or macaque were encountered in each modality, yet they represented only a minority of the total population: only 40 cells were selective to only one of the 9 stimuli, representing about 3% of the sampled population for each stimulus (Fig. 3F). Most neurons (65%) responded to more than one stimulus category (8% neurons responded to modality for category pooled condition only or for category pooled condition and for one stimulus category).

This result is in line with our observation that neurons showed a quite strong response modulation across modality and category. In order to quantify this modulation, we calculated a selectivity index and a sparseness index for each neuron. The selectivity index compares the lowest response to the strongest response while the sparseness index measures the variability of the responses to each of the 9 stimuli. Index values close to 1 indicate a high selectivity and a distributed representation (i.e. similar responses to all stimuli, for sparseness index). Sparseness indices ranged from 0.37 to 1 and the distribution (Fig. 5) is highly skewed, such that the mean sparseness index was 0.90. In other words, most the PCG neurons responded significantly to many different stimuli. This was associated with selectivity indices ranging from 0.08 to 1, with a mean of 0.44 (Fig. 5), indicating a low selectivity. In other words, the response of the PCG cells to their best stimulus was only between twice and thrice larger on average than the response to the worst stimulus. Representing the sparseness index as a function of the selectivity index (Fig. 5) revealed a continuum, from weakly selective cells with distributed responses to highly selective cells with sparse responses, with the majority of the cells being as the former case.

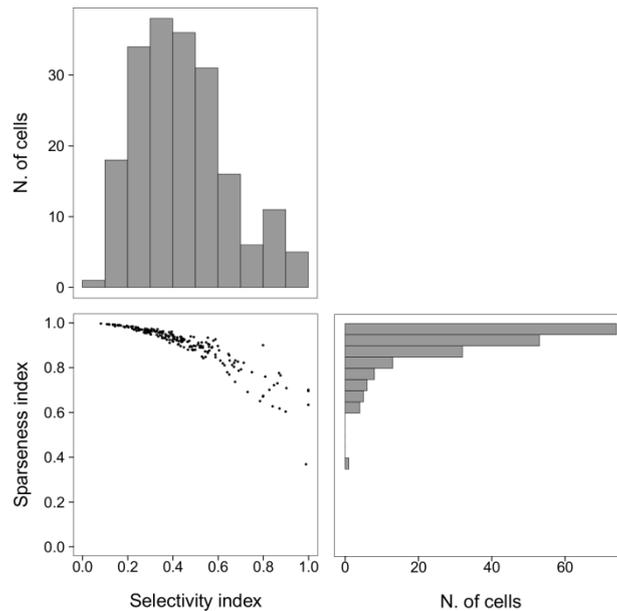


Fig 5. PCG neurons selectivity and sparseness for all the 9 stimuli

The sparseness indices of 196 cells were plotted as a function of selectivity indices (left lower part of the figure). Indices distributions are shown on the top (selectivity index) and on the right side (sparseness index). Note that most of PCG neurons were weakly selective and their responses highly distributed.

Latency

The PCG is known to be implicated in high level cognitive functions. This study revealed for the first time that the PCG may also be involved in sensory processing, responding to visual, auditory and auditory-visual stimuli. This result raises the question of the origin of these sensory responses. To constrain the list of potential origins, we examined the response latencies. As the PCG receives cortical sensory information from the PPC, the STS and the PFC and is not directly connected to lower sensory areas, we expected latencies to be longer than in primary sensory areas.

For this purpose, we measured half-rise latencies (see Methods). One requirement was that the peak (or the trough) height exceeded the maximal (minimal) spontaneous activity level by 10 % and that the width at half height lasted 5 ms at least. These criteria did not allow latency determination for all significant responses. For some neurons, several latencies were calculated. In such case, only the minimal value in each modality was retained for analysis. We obtained 84 latency values (4 for A, 37 for V and 43 for AV from 48 neurons). The longer latency was of 189 ms. Unexpectedly, the shorter latency was of 33 ms (left part of Fig. 6A). This latency was found for the response to the AV macaque stimulus in a complex AV cell.

Other examples of responses with short latencies are depicted in Fig. 6A: a complex cell responding to visual stimuli with a latency of 50 ms (Fig. 6A, center) and an auditory neuron responding to auditory stimuli with a latency of 48 ms (Fig. 6A, right part). The median latency across modality was 62 ms (Fig. 6B). We compared the latencies between modalities and found that latencies to each modality responses did not differ significantly (Fig. 6, $\chi^2=0.96$ $df=2$ $p=0.62$). Furthermore, pairwise comparison of latencies failed to reveal significant differences between unimodal and multimodal stimuli (inset in Fig. 6B, paired unisensory vs multisensory: $v=810$ $p=0.17$).

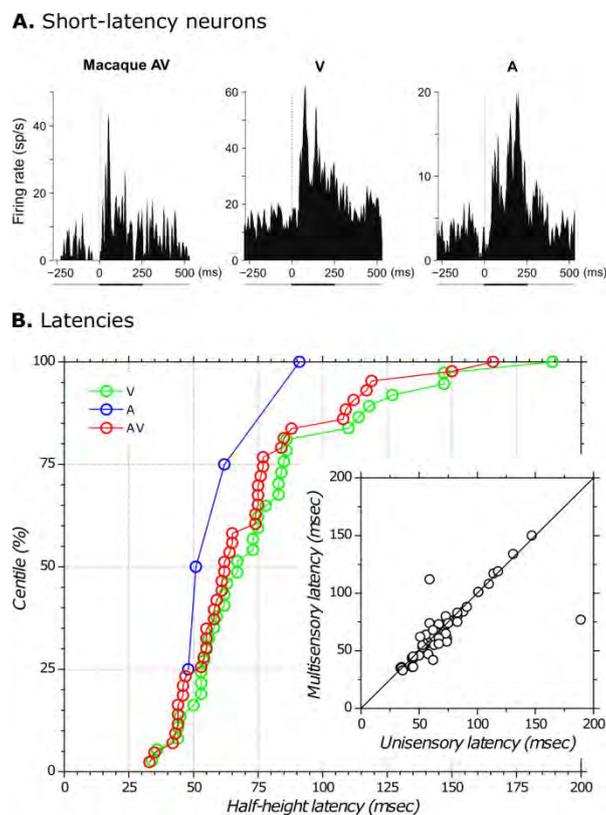


Fig 6. Latencies of PCG neurons (A) Neuronal examples of short latencies. In the left part, a complex cell (assigned to V and AV) responded to AV macaque with a latency of 33 ms after stimulus onset. In the center, another V-AV complex cell responded to visual stimulus with latency of 50ms. In the right part, an auditory neuron responded to auditory stimulus with latency of 48ms. **(B)** Cumulative curves of minimal latencies for each modality ($N_A = 7$, $N_V = 81$ and $N_{AV} = 99$ latency values). No significant difference was found between latencies to each modalities (Kruskal-Wallis test $p>0.05$). The inserted figure represents for each individual neuron the multisensory latencies as function of the unisensory latencies paired according to the stimulus category. Note that even in the case of paired latencies, any significant differences between modalities could be observed (Wilcoxon signed-rank test $p>0.05$).

Response type

We observed two types of neuronal responses to the stimuli used in this study: the neuronal activities could either increase (e.g. in Fig. 3A, Fig. 3B and upper part of Fig. 3C) or decrease (e.g. in lower part of Fig. 3C) compared to the paired spontaneous activity. We next examined whether occurrences of one or the other kind of activity depended on the modality and/or category of the stimuli. For this purpose, we computed the percentage of responses that were enhanced, decreased or unchanged compared to the baseline for each stimulus category and modality (3×3 matrix). In most cases (73.6% of the responses), the firing rate during stimulus presentation remained unchanged in comparison to spontaneous activity (Fig. 7). The proportion of responses consisting in an enhanced activities was more important than the proportion of responses consisting in a decreased activities (17.8% vs. 8.6% of the responses). The proportion of response types did not differ between stimulus categories (data not shown), but changed depending on stimulus modality (Fig. 7, $\chi^2=13.6$ $df=4$ $p<0.01$). More precisely, the proportion of responses consisting in a decreased firing rate was independent from stimulus modality ($\chi^2=2.05$ $df=2$ $p=0.36$) but the proportion of responses consisting in an increased firing rate did depend on stimulus modality ($\chi^2=8.02$ $df=2$ $p<0.05$). As a consequence, the ratio of response consisting in enhanced activity versus decreased activity increased from 1.5 for the auditory condition to 2.5 for the multisensory condition (2 for the visual condition, Fig. 7). In other words, stimulus modality influenced the type of response evoked, with firing rate increases being more common for multisensory stimuli than for unisensory stimuli.

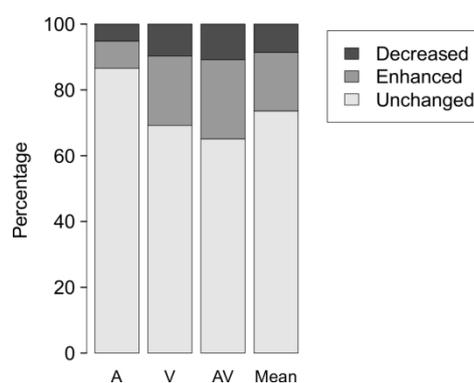


Fig 7. Neuronal response profile compared to their paired baseline.

Percentage of PCG neurons that showed a decreased, enhanced or unchanged response compared to their paired baseline, in A, V, AV conditions and the average of three modality conditions (from the left to the right bar). Note that the proportion of cells with enhanced or decreased responses was increased in V and in AV compared to A condition and that the ratio of increased to decreased responses is more important in AV than in V condition (Chi square test).

Multisensory integration

To better characterize the multisensory response of the PCG, we examined the integrative property of AV cells (of both classic and complex type) by calculating two indices that are commonly used in multisensory studies. These two indices bring complementary information about amplification effect and additive effect produced by combining two sensory modalities. In the former case, the amplification index compares the AV response to the strongest unisensory response (see Materials and Methods). It allows defining whether the multisensory response is enhanced or depressed relative to the best unisensory response. In the latter case, the additivity index compares the multisensory response to the linear sum of unisensory responses (A and V), allowing to determine additive, sub-additive or supra-additive interactions between these responses. Fig. 8 depicts the amplification index as a function of the additivity index for each neuron and the associated population histograms. Amplification indices ranged from -93.3% to 26.9%, with an average amplification index of -11.9%. Hence the response of most AV neurons (68/106, 64%) was depressed by the multisensory stimuli while a small proportion of cells (38/106, 36%) displayed an enhanced response. This is related to a sub-additivity that characterized almost all cells (104/106, 98%); the remaining 2 cells were supra-additive (none were additive). The additive index ranged from -94.9% to 3.6%, with a mean of -34.9%. In conclusion, the amplification and additivity analysis revealed a continuum of multisensory properties of the PCG neurons, demonstrating a certain variability of integrative profiles. Furthermore, the multisensory responses of the majority of the PCG neurons reflected both a depression and sub-additive interactions.

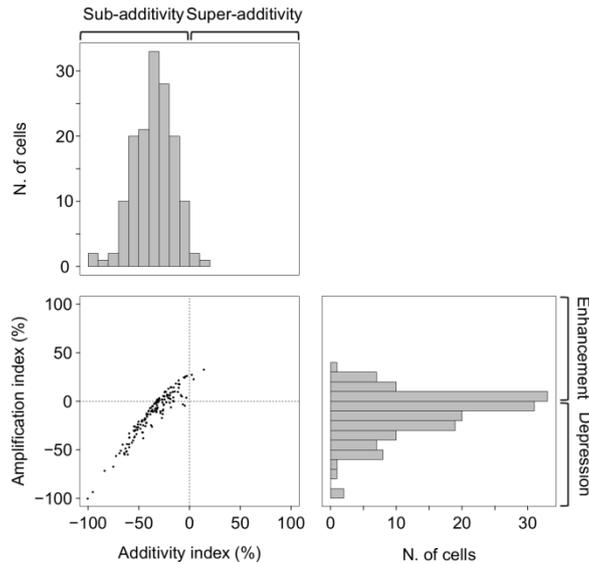


Fig 8. Multisensory profiles of PCG auditory-visual neurons.

The amplification indices of 106 cells were plotted as a function of additivity indices (left lower part of the figure). Indices distributions are shown on the top (additivity index) and on the right side (amplification index). The amplification index reflects either an enhancement or a depression of the response to a bimodal stimulation compared to the best response evoked by a visual or auditory stimulus. The additive index compares the bimodal response to the linear sum of the responses to each single sensory modality, defining a sub-additive (negative value), additive (null value) or a supra-additive (positive value) relationship. Note that most of recorded PCG neurons had depressed activity compared to the best unisensory response and had depressive and sub-additive interactions.

Topographic organization

Since the PCG consists of a heterogeneous population of auditory, visual, and multisensory neurons, we examined whether the recorded regions of the PCG presented a topographic organization of sensory representation. For this purpose, we reconstructed a sensory map according to the neurons' recording site location, explored from 0 to 3 mm in the anteroposterior (AP) axis and from -1 to 5 mm in the mediolateral (ML) axis (Fig. 9). It appears that both auditory and visual unimodal neurons as well as bimodal neurons were encountered in each electrode penetration. Furthermore, the proportion of neurons for each modality was constant in AP and ML plans. Consequently, no modality specific organization could be brought out, for this sample of neuronal population and in the region of the PCG that we explored.

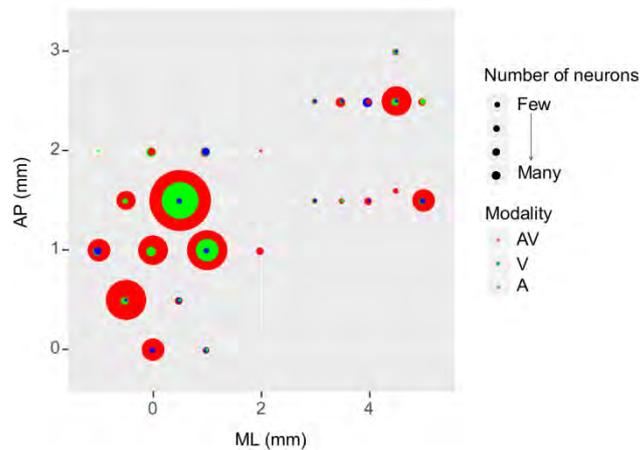


Fig 9. Topographic representation of PCG neuronal responses to each modality.

Representation of modality responses of 196 cells as a function of anteroposterior (y axis, from 0 to 3 mm) and mediolateral (x axis, from -1 to 5 mm) coordinates of electrode penetration sites. The response modality is color-coded (A in blue, V in green and AV in red) and the point size represents the number of neurons that responded to each modality. No particular topographic organization could be brought out.

Multiunits

From 130 recorded multiunits, 35 (27%) were excluded because they did not respond to one or more category and modality conditions and 4 more because of a too low activity (<2000 action potentials per recording), allowing us to analyze 91 multiunits.

As shown in Fig.10, the analysis of multiunit responses revealed the same pattern of results as for the single-units. Indeed, we found more multiunits responding to visual stimuli than to auditory stimuli; nevertheless, most of the multiunits (52%) displayed a multisensory profile (Fig.10A). As for single-units, we observed a large number of AV units with a complex response profile compared to classic AV profile (34% vs 18%). Most of the classic AV units (73%) responded only to the AV stimulation (Fig. 10C) and most of the complex units (68%) were assigned to the V-and-AV association (Fig. 10D). Regardless of the modality, few multiunits appeared to respond preferentially to one single stimulus category (on average 4% for each modality and for each category, Fig. 10B). Only 5% of the multiunits were not sensitive to any modality (amodal units, Fig. 10A). In short, all the response features found with the single-units were also observed with the multiunits; in addition the relative proportions of responses with respect to selectivity to category and modality are quite similar.

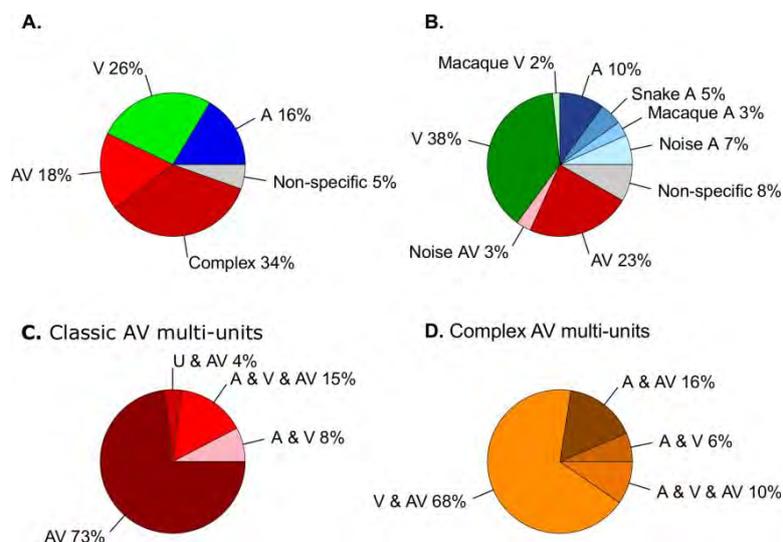


Fig 10. Multi units.

(A) Pie chart of the proportion of multi-units being visual only, auditory only, classic auditory-visual, complex auditory-visual or amodal (N = 91 multi units). These units can respond to one or more stimulus categories. (B) Pie chart of proportion of unisensory and classic multisensory multi units according to their category specificity. Here complex AV multi-units were excluded for clarity (N = 60 multi units). (C) Pie chart of classic AV multi-units according to their responses to A, V and AV conditions (N = 16 multi units). (D) Pie chart of complex AV multi-units according to their modality assignment (N = 31 multi-units).

Discussion

This study reveals for the first time that the PCG of macaques contains not only visual neurons but also auditory neurons. Furthermore many auditory-visual neurons were recorded. Multisensory neurons represented a large proportion of the population of recorded cells and could be classified as classic AV cells or complex AV cells. The present study brings also the first evidence for an integrative role of the PCG. More precisely, most of multisensory neurons (64%) displayed depressed activities compared to the best unisensory responses and even more neurons (98%) showed subadditivity in their audiovisual interaction. Latencies of neuronal responses were surprisingly very short and did not differ between stimulus modalities. The sparseness and selectivity indices indicated that most cells were weakly selective and that stimulus encoding in the PCG is highly distributed. Only few cells were selective with a sparse representation of the stimuli. Finally, we did not find any evidence for a topographic organization determined by the sensory modalities.

Multisensory integration

Although, several cortical and subcortical areas have been characterized as multisensory, this is the first study that investigated the PCG with respect to multisensory processing. In the present study, we showed for the first time clear evidences for multisensory processing in the PCG, where more than half (56%) of the neurons were AV neurons. 24% were classic AV neurons and 32% were classified as complex AV neurons, a new category of multisensory neurons that has never been reported before. The actual definition of classical multisensory neurons rests on the presence of four different response profiles. Indeed, neurons are considered as multisensory when they respond either to both unisensory-only stimulation, to multisensory only stimulation, to all stimulation or to one unisensory and to multisensory stimulation (Avillac et al. 2007; Cappe et al. 2007b; Meredith and Stein 1986; see also Calvert et al. 2001; Laurienti et al. 2005). Here, we described a new category of multisensory neurons that we named “complex” multisensory neurons. Indeed, complex AV neurons could be assigned to one modality for one stimulus category and to a different modality for a different stimulus category, making four different modality associations (V&AV, A&AV, A&V&AV and A&V). Although the PCG appears to contain a majority of multisensory neurons as in other known multisensory regions such as SC and PPC, the PCG stands apart by the presence of complex multisensory profile in one third of the neurons.

The present study brings the first evidence of multisensory neurons in the PCG, raising the question of whether this structure could be an integrative center of multisensory information. We examine below two non-exclusive possibilities of multisensory integration based on the discharge rate and/or on the response latency.

Two indices were computed to quantify multisensory integration from firing rates. The first one (amplification index) evaluates the suppression or the enhancement of the response by comparing the multisensory response to the best evoked unisensory response) which is thought to be a sign of combining multimodal signals at a neuronal level (Meredith and Stein 1983). The second (additivity index) measures the degree of audiovisual integration, by determining whether the combined response can be predicted by the sum of the two unimodal responses (Stein and Meredith 1993). We found a majority (64%) of AV response suppression in the PCG. Furthermore, we found a sub-additive effect not only for suppressed cells but also for almost all enhanced cells. The first studies on multisensory integration were conducted in SC. They reported mostly response enhancements and supra-additive effects (Meredith and

Stein 1986; Perrault et al. 2003; Wallace et. 1996). Nonetheless, later studies performed in other multisensory structures, such as VIP, PFC and the auditory cortex showed a predominant suppression associated with a prevailing sub-additive effect (Avillac et al. 2007; Kayser et al. 2008; Sugihara et al. 2006). The PCG multisensory profiles reported here are in line with these later observations. In addition, as the stimuli used in our study were highly salient, our findings of predominant subadditivity may be consistent with the principle of inverse effectiveness (Stein and Meredith 1993) in which low saliency promotes multisensory enhancement.

Latency

The response latency to auditory stimuli was relatively short in the PCG, yet longer than that reported for the primary auditory cortex (Heil 1997; Kayser et al. 2008). Thus intracortical connections with few interposed areas could be compatible with the short auditory latency of the PCG cells, although subcortical routes may contribute as well (see below). More surprising are the very short visual response latencies exhibited by the PCG cells (median 62 ms, range 33 to 189 ms). The shortest latencies and the latency range were actually similar to those reported for the primary visual cortex of the primate (Nowak et al. 1995; Schmolesky et al. 1998; Schroeder et al. 1998). These latencies were shorter on average than in higher visual cortical areas (e.g. Nowak and Bullier 1997; Schmolesky et al. 1998) and shorter than in multisensory areas such as VIP (Avillac et al. 2007), STS (Barracough et al. 2005). The PCG has not been shown to be directly connected to early sensory cortices (Baleydier and Mauguire 1980; Markov et al. 2011; Vogt and Pandya 1987b). This suggests that the fast visual input to the PCG could originate from thalamic nuclei where efferent projections to the PCG have been demonstrated (Baleydier and Mauguire 1980; Baleydier and Mauguire 1985; Vogt et al. 1987a). Among thalamic nuclei that send projections to the PCG, the medial pulvinar (PuM) has recently been proposed as candidate for multisensory processing (Cappe et al. 2009a; Falchier et al. 2011). PuM is indeed connected with many sensory areas (Cappe et al. 2007a; Cappe et al. 2009b) and could respond to auditory, visual and somatosensory stimulations (Gattass et al. 1978; Mathers and Rapisardi 1973). Moreover, this structure has the same latency range as the PCG (Nguyen et al. 2013; Petersen et al. 1985; Van Le et al. 2013). Such features could allow the PuM to rapidly provide sensory information about the occurrence of an event to the PCG.

Another source of fast sensory inputs to the PCG could be the claustrum (Vogt et al. 1979). This structure contains auditory and visual unisensory neurons and few auditory-visual cells but does not seem to have an integrative role (Remedios et al. 2010). Because of the very short latencies found in this structure (median latency: 40 ms, 25th and 75th percentile: 35 and 60 ms for auditory cells and 55 ms value, 25th and 75th percentile: 45 and 87 ms for visual cells), Kayser and colleagues (Remedios et al. 2010) have suggested that the claustrum could be a saliency detector, allowing the detection of sudden and important objects or events within the environment. The claustrum could thus bring alerting signals to cortical areas such as the PCG. These possible sources of sensory inputs into the PCG are in line with a possible role of the PCG in the detection of environmental changes (Pearson et al. 2011; Pearson and Platt 2013). In the present study, we found similar response latencies for each sensory modality in the PCG. This is in contrast to previous studies that reported, in other regions, a modulation of response latency by multimodal integration. For instance, a modality effect on latencies was found in SC where cross-modal stimulus combinations produced a response speeding of about 5% (Rowland et al. 2007). In VIP, visuo-tactile latencies range between visual and tactile latencies (Avillac et al. 2007). In the STS, Barraclough and colleagues (2005) have found a more complex multisensory effect on latency, as it seemed to depend on the enhancement or the depression of the multisensory response. More precisely, neurons with a response enhancement showed shortened latencies in AV condition compared to visual condition, whereas latencies of cells with visual response attenuation did not change significantly with the addition of auditory signals. A particular case is the primary visual cortex where AV response latencies were reduced by about 5%, but only when monkeys were involved in an active detection task and when stimuli were mid-salient (Wang et al. 2008); the influence of auditory stimuli on visual response latencies was lost when the monkeys performed a simple fixation task. As we also used a simple fixation task, we cannot exclude the possibility that the behavioral context abolished an effect of multisensory stimulation on the PCG latencies. On the other hand, integrative effects on latencies were observed using simple fixation task in STS (Barraclough et al. 2005) and in VIP (Avillac et al. 2007).

A possible role for the integrative mechanism found in the PCG is to allow for a temporal recalibration of sensory information. Indeed, simultaneous auditory and visual inputs generate responses with different latencies in their respective primary cortices, owing to the slowness of retinal processing in comparison to the swiftness of subcortical auditory processing. Yet, provided sensory stimuli are delivered during an appropriate temporal

window, the brain manages to bind them into a unitary percept. One strategy the brain uses to deal with audiovisual processing asynchrony is to physically realign these signals through temporal recalibration. Nishida and colleagues (Fujisaki et al. 2004) have proposed that temporal recalibration operates by detecting and reducing the time lag between auditory and visual signals. This proposal has been investigated using temporal order and/or simultaneity judgment tasks of asynchronous multisensory stimuli. Exposures to asynchronous stimuli induced a shift of subjective simultaneity toward the lag of the adapting stimuli. This adaptation was found for simple stimuli (Fujisaki et al. 2004) and for speech stimuli (Van der Burg and Goodbourn 2015). Because the adaptation was fast and independent of source identity, it was suggested that the recalibration operates via changes in sensory processing rather than through higher cognitive influences (Fujisaki et al. 2004; Van der Burg et al. 2013; Van der Burg and Goodbourn 2015). Because the same range of short latencies in unisensory and multisensory conditions were observed in the PCG, our data suggest that this structure may be implicated in temporal recalibration of sensory signals.

Selectivity and sparseness of the responses

We examined the selectivity and sparseness properties of the PCG neurons. We found that most the PCG neurons responded to several stimuli and have a distributed representation of each modality and category. Only few cells showed a sparse representation and a high selectivity. Some authors have found that neurons selectivity becomes more and more complex along the hierarchy of visual cortical areas (Kobatake and Tanaka 1994; Quian Quiroga and Kreiman 2010; Rolls and Tovee 1995). It might be also the case in the multisensory domain as the PFC, a high order area, is more selective to face/vocalization stimuli than to non-face/non-vocalization stimuli (Sugihara et al. 2006). Moreover, very highly selective and sparse cells may be missed because of their very low spontaneous activity (Quian Quiroga and Kreiman 2010). Based on studies on the temporal visual cortex, Rolls and Tovee (1995) proposed that, in one hand, highly selective cells associated with sparse representation (like ‘grandmother’ cells) may be more appropriate to mnemonic ability, maximizing the number of memories that can be stored. In other hand, cells with selectivity for one category (e.g. vocalizations), when they show a distributed representation of different stimuli from this category, would play a role in fine discrimination between the members of the stimulus category. According to this theory, sparse selective cells found in the PCG could

be implicated in memory function, while distributed and non-selective the PCG cells do not have properties to be involved in fine discriminative or mnemonic function. Along with Rolls and Tovee ideas, we could speculate that a distributed representation of stimuli from different categories can be useful in coarse discrimination. Another possible role could be a simple detection of environmental stimuli.

Finally, we can summarize the function of the PCG as a multisensory area that could react very fast to multisensory events with a broad selectivity. This fits with the putative role and properties of two afferent structures, namely the PuM and the claustrum. These results must be related to the well-known fact that the PCG belongs to the default mode network. Indeed, imagery studies implicated the PCG in the default mode (Gusnard and Raichle 2001; Raichle et al. 2001; Raichle 2015) and in the balance between the internal and external thought (Leech and Sharp 2014) but also in attention (Bush 2011) and even in the “self” (Brewer et al. 2013). Some assumptions that came from those studies in humans have been confirmed by electrophysiological studies, such as its role in visual orienting (McCoy et al. 2003; McCoy and Platt 2005; Olson et al. 1996), in default mode (Hayden et al. 2009) and in learning (Heilbronner and Platt 2013; Pearson et al. 2011). However, the exact function of the PCG remains unclear. One interesting theory is that the PCG could contribute to evaluative processes (Vogt et al. 2005) that support dynamic changes (Hayden et al. 2008) and may even modify decision making in a changing environment (Pearson et al. 2009). Moreover, Vogt and colleagues (Vogt et al. 2006) have proposed that the ventral part of the PCG may be implicated in orienting the self and body in visual space. For instance, whenever a subject has his attention focused on his thoughts (default mode) or on a task, he should be informed of any incoming event and be able to evaluate it to adapt his behavior. This is supported by the fact that the PCG activation state predicts the behavioral performances in tasks (Hayden et al. 2009). We have for the first time shown that the PCG is not only a multisensory area, but also an integrative area, with extremely short latencies, indicating a possible role in the temporal recalibration. This is in line with evidences that the PCG neurons may signal salient stimuli (Dean et al. 2004). Indeed, contrary to small attended spots of light, larger and brighter textured stimuli induced PCC neuronal responses, even if they are irrelevant to the task (Vogt et al. 1992). The broad selectivity of the PCG cells fits with the fact that the PCG would discriminate coarsely or detect salient or alerting events in our environment as fast as possible. Its connections with the MCC which seems to be a motor area (Procyk et al. 2016; Vogt 2016) may allow the initiation of fast behavioral responses. Then the PCG could

evaluate the consequences of a behavioral response (Hayden et al. 2008; McCoy and Platt 2005). Thanks to its connections with the PFC and the ACC (Baleydier and Mauguiere 1980; Vogt et al. 1979), signals of environmental changes could further enable the PFC to adapt our behavior to the environmental situation, either directly (Pearson et al. 2011; Pearson and Platt 2013) or via the ACC (Khamassi et al. 2014; Logiaco et al. 2015). To better understand the role of sensory properties in the PCG function, neuronal activity should be recorded while monkeys perform a behavioral task that requires a high level of attention. During task performing, adding some external and non-relevant stimuli in uni- and multi-sensory conditions should allow us to determine whether multisensory integration have an influence on the orientation of attention. We also proposed that the PuM may play a role in salience detection of the PCG. Very few electrophysiological has been conducted in the PuM, however study on its multisensory properties should shed more light on very short latencies found in the PCG.

Bibliography

- Avillac, Marie, Suliann Ben Hamed, and Jean-René Duhamel. 2007. "Multisensory Integration in the Ventral Intraparietal Area of the Macaque Monkey." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (8): 1922–32. doi:10.1523/JNEUROSCI.2646-06.2007.
- Baleydier, C, and F Mauguiere. 1985. "Anatomical Evidence for Medial Pulvinar Connections with the Posterior Cingulate Cortex, the Retrosplenial Area, and the Posterior Parahippocampal Gyrus in Monkeys." *The Journal of Comparative Neurology* 232 (2): 219–28. doi:10.1002/cne.902320207.
- Baleydier, Christine, and Francois Mauguiere. 1980. "The Duality of the Cingulate Gyrus in Monkeys; Neuroanatomical Study and Functional Hypothesis." *Brain* 103: 525–54.
- Barraclough, Nick E, D K Xiao, Chris I Baker, Mike W Oram, and David I Perrett. 2005. "Integration of Visual and Auditory Information by Superior Temporal Sulcus Neurons Responsive to the Sight of Actions." *Journal of Cognitive Neuroscience* 17 (3): 377–91. doi:0898929053279586.
- Brewer, Judson A, Kathleen A Garrison, and Susan Whitfield-Gabrieli. 2013. "What about The 'self' is Processed in the Posterior Cingulate Cortex?" *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (October): Article 647. doi:10.3389/fnhum.2013.00647.
- Buckner, Randy L., Jessica R. Andrews-Hanna, and Daniel L. Schacter. 2008. "The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1196/annals.1440.011.
- Bush, George. 2011. "NIH Public Access." *Biological Psychiatry* 69 (12): 1160–67. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.022.Cingulate.
- Calvert, Gemma A, Peter C Hansen, Susan D Iversen, and Michael J Brammer. 2001. "Detection of Audio-Visual Integration Sites in Humans by Application of Electrophysiological Criteria to the BOLD Effect." *Neurol* 14: 427–38. doi:10.1006/nimg.2001.0812.

- Cappe, C., A. Morel, and E. M. Rouiller. 2007a. "Thalamocortical and the Dual Pattern of Corticothalamic Projections of the Posterior Parietal Cortex in Macaque Monkeys." *Neuroscience* 146 (3): 1371–87. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.02.033.
- Cappe, C, G Loquet, P Barone, and E Rouiller. 2007b. "Influences of Auditory and Visual Stimuli on Neurons in Auditory Cortical Areas in Monkeys Performing an Audio-Visual Detection Task." *Society for Neuroscience: 2007*, no. 1.
- Cappe, C., E. M. Rouiller, and P. Barone. 2009a. "Multisensory Anatomical Pathways." *Hearing Research* 258 (1–2). Elsevier B.V.: 28–36. doi:10.1016/j.heares.2009.04.017.
- Cappe, Céline, Anne Morel, Pascal Barone, and Eric M. Rouiller. 2009b. "The Thalamocortical Projection Systems in Primate: An Anatomical Support for Multisensory and Sensorimotor Interplay." *Cerebral Cortex* 19 (9): 2025–37. doi:10.1093/cercor/bhn228.
- Dahl, Christoph D, Nikos K Logothetis, and Christoph Kayser. 2010. "Modulation of Visual Responses in the Superior Temporal Sulcus by Audio-Visual Congruency." *Frontiers in Integrative Neuroscience* 4 (April). Tsao and Livingstone: 10. doi:10.3389/fmint.2010.00010.
- Dastjerdi, Mohammad, Brett L Foster, Sharmin Nasrullah, Andreas M Rauschecker, Robert F Dougherty, Jennifer D Townsend, Catie Chang, et al. 2011. "Differential Electrophysiological Response during Rest, Self-Referential, and Non-Self-Referential Tasks in Human Posteromedial Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (7): 3023–28. doi:10.1073/pnas.1017098108 [pii]r10.1073/pnas.1017098108.
- Dean, Heather L, Justin C Crowley, and Michael L Platt. 2004. "Visual and Saccade-Related Activity in Macaque Posterior Cingulate Cortex." *Journal of Neurophysiology* 92 (5): 3056–68. doi:10.1152/jn.00691.2003.
- Diaconescu, Andreea Oliviana, Claude Alain, and A R McIntosh. 2011. "The Co-Occurrence of Multisensory Facilitation and Cross-Modal Conflict in the Human Brain." *Journal of Neurophysiology* 106 (6): 2896–2909. doi:10.1152/jn.00303.2011.
- Duhamel, J R, Carol L Colby, and Michael E Goldberg. 1998. "Ventral Intraparietal Area of the Macaque: Congruent Visual and Somatic Response Properties." *Journal of Neurophysiology* 79 (1): 126–36. doi:10.1234/12345678.
- Falchier, Arnaud, Céline Cappe, Pascal Barone, and Charles E. Schroeder. 2011. "Sensory Convergence in Low-Level Cortices." In *The New Handbook of Multisensory Processes*, 67–80.
- Fujisaki, Waka, Shinsuke Shimojo, Makio Kashino, and Shin'ya Nishida. 2004. "Recalibration of Audiovisual Simultaneity." *Nature Neuroscience* 7 (7): 773–78. doi:10.1167/3.9.34.
- Gattass, Ricardo, Eduardo Oswaldo-Cruz, and Aglai P B APB Sousa. 1978. "Visuotopic Organization of the Cebus Pulvinar: A Double Representation of the Contralateral Hemifield." *Brain Research* 152: 1–16. doi:10.1016/0006-8993(78)90130-0.
- Ghazanfar, Asif A., and Charles E. Schroeder. 2006. "Is Neocortex Essentially Multisensory?" *Trends in Cognitive Sciences* 10 (6): 278–85. doi:10.1016/j.tics.2006.04.008.
- Ghazanfar, Asif A. 2009. "The Multisensory Roles for Auditory Cortex in Primate Vocal Communication." *Hearing Research* 258 (1–2): 113–20. doi:10.1016/j.heares.2009.04.003.
- Gusnard, D a, and M E Raichle. 2001. "Searching for a Baseline: Functional Imaging and the Resting Human Brain." *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (10): 685–94. doi:10.1038/35094500.
- Hahn, Britta, Thomas J. Ross, and Elliot A. Stein. 2007. "Cingulate Activation Increases Dynamically with Response Speed under Stimulus Unpredictability." *Cerebral Cortex* 17 (7): 1664–71. doi:10.1093/cercor/bhl075.
- Hampson, Michelle, Naomi R Driesen, Pawel Skudlarski, John C Gore, and R Todd Constable. 2006. "Brain Connectivity Related to Working Memory Performance." *The Journal of Neuroscience: The Official*

Journal of the Society for Neuroscience 26 (51): 13338–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006.

Hayden, Benjamin Y., Amrita C. Nair, Allison N. McCoy, and Michael L. Platt. 2008. “Posterior Cingulate Cortex Mediates Outcome-Contingent Allocation of Behavior.” *Neuron* 60 (1): 19–25. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.012.

Hayden, Benjamin Y, David V Smith, and Michael L. L. Platt. 2009. “Electrophysiological Correlates of Default-Mode Processing in Macaque Posterior Cingulate Cortex.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (14): 5948–53. doi:10.1073/pnas.0812035106.

Heil, Peter. 1997. “Auditory Cortical Onset Responses Revisited. I. First-Spike Timing.” *Journal of Neurophysiology* 77 (5): 2616–41.

Heilbronner, Sarah R., and Michael L. Platt. 2013. “Causal Evidence of Performance Monitoring by Neurons in Posterior Cingulate Cortex during Learning.” *Neuron* 80 (6): 1384–91. doi:10.1016/j.neuron.2013.09.028.

Kayser, Christoph, Christopher I. Petkov, and Nikos K. Logothetis. 2008. “Visual Modulation of Neurons in Auditory Cortex.” *Cerebral Cortex* 18 (7): 1560–74. doi:10.1093/cercor/bhm187.

Khamassi, Mehdi, Rene Quilodran, Pierre Enel, Peter F. Dominey, and Emmanuel Procyk. 2014. “Behavioral Regulation and the Modulation of Information Coding in the Lateral Prefrontal and Cingulate Cortex.” *Cerebral Cortex* 25 (9): 3197–3218. doi:10.1093/cercor/bhu114.

Kobatake, Eucaly, and Keiji Tanaka. 1994. “Neuronal Selectivities to Complex Object Features in the Ventral Visual Pathway of the Macaque Cerebral Cortex.” *Journal of Neurophysiology* 71 (3): 856–67. doi:10.1038/476265a.

Laurienti, Paul J., Thomas J. Perrault, Terrence R. Stanford, Mark T. Wallace, and Barry E. Stein. 2005. “On the Use of Superadditivity as a Metric for Characterizing Multisensory Integration in Functional Neuroimaging Studies.” *Experimental Brain Research* 166 (3–4): 289–97. doi:10.1007/s00221-005-2370-2.

Leech, Robert, and David J. Sharp. 2014. “The Role of the Posterior Cingulate Cortex in Cognition and Disease.” *Brain* 137 (1): 12–32. doi:10.1093/brain/awt162.

Logiaco, Laureline, René Quilodran, Emmanuel Procyk, and Angelo Arleo. 2015. “Spatiotemporal Spike Coding of Behavioral Adaptation in the Dorsal Anterior Cingulate Cortex.” *PLoS Biology* 13 (8). doi:10.1371/journal.pbio.1002222.

Maddock, R. J., A. S. Garrett, and M. H. Buonocore. 2001. “Remembering Familiar People: The Posterior Cingulate Cortex and Autobiographical Memory Retrieval.” *Neuroscience* 104 (3): 667–76. doi:10.1016/S0306-4522(01)00108-7.

Markov, N. T., P. Misery, A. Falchier, C. Lamy, J. Vezoli, R. Quilodran, M. A. Gariel, et al. 2011. “Weight Consistency Specifies Regularities of Macaque Cortical Networks.” *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhq201.

Mathers, Lawrence H. LH, and Salvatore C. SC Rapisardi. 1973. “Visual and Somatosensory Receptive Fields of Neurons in the Squirrel Monkey Pulvinar.” *Brain Research* 64: 65–83. doi:10.1016/0006-8993(73)90171-6.

Mccoy, Allison N, Justin C Crowley, Golnaz Haghigian, Heather L Dean, and Michael L Platt. 2003. “Saccade Reward Signals in Posterior Cingulate Cortex Brain Areas That Govern the Planning and Execution of Eye Movements. One Question These Observations Raise Is How Reward.” *Neuron* 40: 1031–40.

McCoy, A N, and Michael L Platt. 2005. “Risk-Sensitive Neurons in Macaque Posterior Cingulate Cortex.” *Nat.Neurosci.* 8 (9): 1220–27. doi:10.1038/nn1523.

Meredith, M A, and B E Stein. 1983. “Interactions among Converging Sensory Inputs in the Superior Colliculus.” *Science (New York, N.Y.)* 221: 389–91. doi:10.1126/science.6867718.

- Meredith, M Alex, and Barry E Stein. 1986. "Spatial Factors Determine the Activity of Multisensory Neurons in Cat Superior Colliculus." *Brain Research* 5: 350–54.
- Nguyen, Minh Nui, Etsuro Hori, Jumpei Matsumoto, Anh Hai Tran, Taketoshi Ono, and Hisao Nishijo. 2013. "Neuronal Responses to Face-like Stimuli in the Monkey Pulvinar." *The European Journal of Neuroscience* 37 (1): 35–51. doi:10.1111/ejn.12020.
- Nowak, L G, M H Munk, P Girard, and J Bullier. 1995. "Visual Latencies in Areas V1 and V2 of the Macaque Monkey." *Visual Neuroscience* 12 (2): 371–84. doi:10.1017/S095252380000804X.
- Nowak, Lg, and Jean Bullier. 1997. "The Timing of Information Transfer in the Visual System." *Cerebral Cortex* 12: 205–41. doi:10.1007/978-1-4757-9625-4_5.
- Olson, C R, S Y Musil, and M E Goldberg. 1996. "Single Neurons in Posterior Cingulate Cortex of Behaving Macaque: Eye Movement Signals." *Journal of Neurophysiology* 76 (5): 3285–3300.
- Pearson, John M., Benjamin Y. Hayden, Sridhar Raghavachari, and Michael L. Platt. 2009. "Neurons in Posterior Cingulate Cortex Signal Exploratory Decisions in a Dynamic Multioption Choice Task." *Current Biology* 19 (18): 1532–37. doi:10.1016/j.cub.2009.07.048.
- Pearson, John M., Sarah R. Heilbronner, David L. Barack, Benjamin Y. Hayden, and Michael L. Platt. 2011. "Posterior Cingulate Cortex: Adapting Behavior to a Changing World." *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/j.tics.2011.02.002.
- Pearson, John M., and Michael L. Platt. 2013. "Change Detection, Multiple Controllers, and Dynamic Environments: Insights from the Brain." *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 99 (1): 74–84. doi:10.1002/jeab.5.
- Perrault, Thomas J, J William Vaughan, Barry E Stein, and Mark T Wallace. 2003. "Neuron-Specific Response Characteristics Predict the Magnitude of Multisensory Integration." *Journal of Neurophysiology* 90 (6): 4022–26. doi:10.1152/jn.00494.2003.
- Petersen, Steven E, David Lee Robinson, and William Keys. 1985. "Pulvinar Nuclei of the Behaving Rhesus Monkey: Visual Responses and Their Modulation." *Journal of Neurophysiology* 54 (4): 867–86..
- Pfefferbaum, Adolf, Sandra Chanraud, Anne Lise Pitel, Eva Muller-Oehring, Ajit Shankaranarayanan, David C. Alsop, Torsten Rohlfing, and Edith V. Sullivan. 2011. "Cerebral Blood Flow in Posterior Cortical Nodes of the Default Mode Network Decreases with Task Engagement but Remains Higher than in Most Brain Regions." *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhq090.
- Procyk, Emmanuel, Charles R E Wilson, Frederic M. Stoll, Maïlys C M Faraut, Michael Petrides, and Céline Amiez. 2016. "Midcingulate Motor Map and Feedback Detection: Converging Data from Humans and Monkeys." *Cerebral Cortex* 26 (2): 467–76. doi:10.1093/cercor/bhu213.
- Quiñ Quiroga, Rodrigo, and Gabriel Kreiman. 2010. "Measuring Sparseness in the Brain: Comment on Bowers (2009)." *Psychological Review* 117 (1): 291–97. doi:10.1037/a0016917.
- Raichle, Marcus E, A M MacLeod, Abraham Z Snyder, William J Powers, Debra A Gusnard, and Gordon L Shulman. 2001. "A Default Mode of Brain Function." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2): 676–82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- Raichle, Marcus E. 2015. "The Brain's Default Mode Network." *Annual Review of Neuroscience* 38 (1): 433–47. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030.
- Remedios, Ryan, Nikos K Logothetis, and Christoph Kayser. 2010. "Unimodal Responses Prevail within the Multisensory Claustrum." *The Journal of Neuroscience* 30 (39): 12902–7. doi:10.1523/JNEUROSCI.2937-10.2010.
- Rolls, Edmund T, and Martin J Tovee. 1995. "Sparseness of the Neuronal Representation of Stimuli in the Primate Temporal Visual Cortex." *Journal of Neurophysiology* 73 (2): 713–26.

Romanski, Lizabeth M. 2012. "Integration of Faces and Vocalizations in Ventral Prefrontal Cortex: Implications for the Evolution of Audiovisual Speech." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (Supplement_1): 10717–24. doi:10.1073/pnas.1204335109.

Rowland, Benjamin A, Stephan Quessy, Terrence R Stanford, and Barry E Stein. 2007. "Multisensory Integration Shortens Physiological Response Latencies." *The Journal of Neuroscience* 27 (22): 5879–84. doi:10.1523/JNEUROSCI.4986-06.2007.

Schlack, Anja, Susanne J. Sterbing-D'Angelo, Klaus Hartung, Klaus-Peter Hoffmann, and Frank Bremmer. 2005. "Multisensory Space Representations in the Macaque Ventral Intraparietal Area." *The Journal of Neuroscience* 25 (18): 4616–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.0455-05.2005.

Schmolesky, Matthew T, Youngchang F Wang, Doug P Hanes, Kirk G Thompson, Stefan Leutgeb, Jeffrey D Schall, and Audie G Leventhal. 1998. "Signal Timing across the Macaque Visual System." *Journal of Neurophysiology* 79 (6): 3272–78.

Schroeder, C. E., A. D. Mehta, and S. J Givre. 1998. "81A Spatiotemporal Profile of Visual System Activation Revealed by Current Source Density Analysis in the Awake Macaque." *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 8 (7): 575–92. doi:10.1093/cercor/8.7.575.

Stein, Barry E., M. Alex Meredith, and Mark T. Wallace. 1993. "The Visually Responsive Neuron and Beyond: Multisensory Integration in Cat and Monkey." *Progress in Brain Research* 95: 79–90. doi:10.1016/S0079-6123(08)60359-3.

Sugihara, Tadashi, Mark D Diltz, Bruno B Averbeck, and Lizabeth M Romanski. 2006. "Integration of Auditory and Visual Communication Information in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (43): 11138–47. doi:10.1523/JNEUROSCI.3550-06.2006.

Van der Burg, Erik, David Alais, and John Cass. 2013. "Rapid Recalibration to Audiovisual Asynchrony." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33 (37): 14633–37. doi:10.1523/JNEUROSCI.1182-13.2013.

Van der Burg, Erik, and Patrick T Goodbourn. 2015. "Rapid, Generalized Adaptation to Asynchronous Audiovisual Speech." *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 282 (1804): 20143083. doi:10.1098/rspb.2014.3083.

Van Le, Quan, Lynne A. Isbell, Jumpei Matsumoto, Minh Nguyen, Etsuro Hori, Rafael S. Maior, Carlos Tomaz, et al. 2013. "Pulvinar Neurons Reveal Neurobiological Evidence of Past Selection for Rapid Detection of Snakes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (47): 19000–5. doi:10.1073/pnas.1312648110.

Vogt, Brent A B.A, D.L Rosene, and D.N Pandya. 1979. "Thalamic and Cortical Afferents Differentiate Anterior from Posterior Cingulate Cortex in the Monkey." *Science* 204 (4389): 205–7.

Vogt, Brent A., and Deepak N. Pandya. 1987a. "Cingulate Cortex of the Rhesus Monkey: II. Cortical Afferents." *J Comp Neurol* 262 (2): 271–89. doi:10.1002/cne.902620208.

Vogt, Brent A., Deepak N. Pandya, and Douglas L. Rosene. 1987b. "Cingulate Cortex of the Rhesus Monkey: I. Cytoarchitecture and Thalamic Afferents." *The Journal of Comparative Neurology* 262 (2): 256–70. doi:10.1002/cne.902620207.

Vogt, Brent A., David M. Finch, and Carl R. Olson. 1992. "Functional Heterogeneity in Cingulate Cortex: The Anterior Executive and Posterior Evaluative Regions." *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/2.6.435-a.

Vogt, Brent A., Leslie Vogt, Nuri B. Farber, and George Bush. 2005. "Architecture and Neurocytology of Monkey Cingulate Gyrus." *Journal of Comparative Neurology* 485 (3): 218–39. doi:10.1002/cne.20512.

Vogt, Brent A., Leslie Vogt, and Steven Laureys. 2006. "Cytology and Functionally Correlated Circuits

of Human Posterior Cingulate Areas.” *NeuroImage* 29 (2): 452–66. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.048.

Vogt, Brent A. 2016. “Midcingulate Cortex: Structure, Connections, Homologies, Functions and Diseases.” *Journal of Chemical Neuroanatomy* 74: 28–46. doi:10.1016/j.jchemneu.2016.01.010.

Wallace, M T, L K Wilkinson, and B E Stein. 1996. “Representation and Integration of Multiple Sensory Inputs in Primate Superior Colliculus.” *Journal of Neurophysiology* 76 (2): 1246–66.

Wang, Ye, Simona Celebrini, Yves Trotter, Pascal Barone, Bmc Neuroscience, Ye Wang, Simona Celebrini, Yves Trotter, and Pascal Barone. 2008. “Visuo-Auditory Interactions in the Primary Visual Cortex of the Behaving Monkey: Electrophysiological Evidence.” *BMC Neuroscience* 9 (9): 79. doi:10.1186/1471-2202-9-79.

Weissman, D H, K C Roberts, K M Visscher, and M G Woldorff. 2006. “The Neural Bases of Momentary Lapses in Attention.” *Nature Neuroscience* 9 (7): 971–78. doi:10.1038/mn1727.

3.3 Etude 3 : Etude électrophysiologique de l'implication du Pulvinar Médian (PuM) dans les réseaux cérébraux de la multisensorialité chez le macaque rhésus

3.3.1 Introduction

L'interaction multisensorielle a longtemps été pensée comme étant un processus de haut niveau, impliquant des structures corticales associatives (Benevento et al. 1977; Desimone et Gross 1979; Joseph et Barone 1987; Duhamel et al. 1998; Grunewald et al. 1999; Bremmer et al. 2002a; Avillac et al. 2005; Barraclough et al. 2005; Schlack et al. 2005; Sugihara et al. 2006; Romanski 2012). Récemment, des aires corticales (visuelle et auditive) de bas niveau ainsi que des aires sous-corticales e.g. CS ont été impliquées dans l'intégration multisensorielle (Calvert et al. 1999; Wang et al. 2008; Ghazanfar 2009; Kayser et al. 2009; voir aussi Cappe et al. 2009a pour revue). Dans ce projet de thèse, nous avons examiné un noyau thalamique, le pulvinar médian pour ses éventuelles fonctions multisensorielles et intégratives. Dans l'introduction qui suit, nous présentons les évidences anatomiques et physiologiques qui font du pulvinar un bon candidat pour l'étude de la multisensorialité. Ensuite, nous détaillons notre étude portant sur les réponses électrophysiologiques du pulvinar médian à des stimuli sensoriels auditifs, visuels ainsi qu'audio-visuels. Nous discutons enfin les possibles fonctions attribuées au pulvinar sur la base de notre étude électrophysiologique et de la littérature.

3.3.1.1 Anatomie

Le pulvinar est le plus gros noyau du thalamus chez les primates et est particulièrement volumineux chez les primates anthropoïdes (Stepniewska 2004; Steriade et al. 1997). Il est également le plus postérieur du thalamus. Il s'agit d'une structure hétérogène et a été subdivisé de plusieurs façons. Des critères cytoarchitectoniques ont permis de le diviser en quatre principales régions : une région inférieure (PuI), latérale (PuL), médiane (PuM) et antérieure (PuA, également appelée « orale ») (Figure 3.3.1A, Olszewski 1952). Dans cette configuration, les fibres du brachius du colliculus supérieur (BrSC) délimitent la partie dorsale comprenant le PuM et le PuL de la partie ventrale formée par le PuI. Ces divisions ont été retrouvées chez la plupart des espèces simiennes. Actuellement, les divisions de

Olszewski ont été affinées et subdivisées, mais sont encore utilisées dans nombreuses études. Une analyse de la myeloarchitecture a donné lieu à une extension du PuL ventralement jusqu'au bord inférieur du pulvinar (Figure 3.3.1.1B). Cependant, ces subdivisions ne permettent pas de concilier les résultats d'électrophysiologie (Allman et Kaas 1972; Gattass et al. 1978; Bender 1981) ni de connectivité (L. G. Ungerleider et al. 1984). Il semble donc que l'architecture cellulaire ou de la myéline seules ne suffisent pas à rendre compte de la complexité de l'organisation du pulvinar.

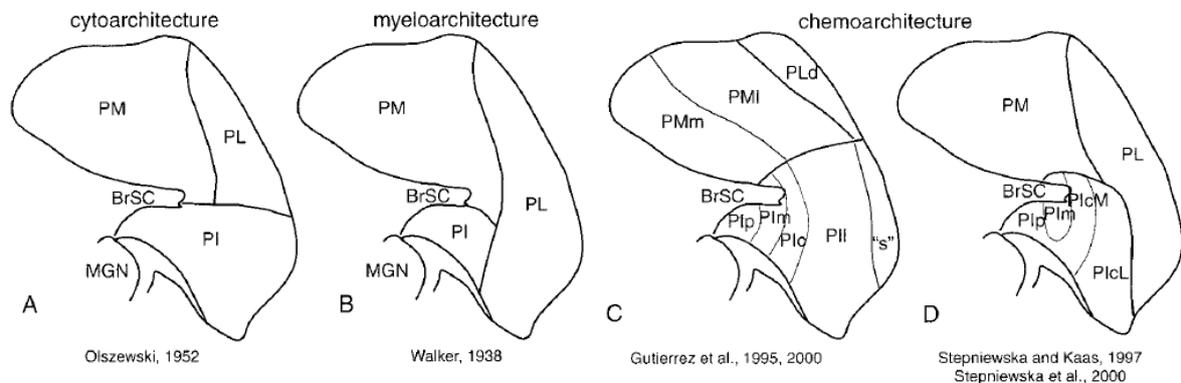


Figure 3.3.1 Evolution des différentes divisions du pulvinar chez le macaque

(A) Division d'Olszewski basée sur la cytoarchitecture grâce à des marquages du Nissl. (B) Division de Walker basée sur les fibres de myéline. (C et D) Divisions du groupe de Cusick (gauche) et du groupe de Kaas (droite) basée sur la chémoarchitecture. (Stepniewska et al. 2004)

PM : pulvinar médian, PMm : partie médiane du PM, PMI : partie latérale du PM, PI : pulvinar inférieur, Pic : partie centrale du PI, PicL : portion latéro-centrale du PI, PicM : portion médio-centrale du PI, PIl : partie latérale du PI, 's' : portion 'shell' du PIl, Pim : partie médiane du PI, PIp : partie postérieure du PI, PL : pulvinar latéral, PLd : partie dorsale du PL, MGN : noyau géniculé médian, BrSC : brachius du colliculus supérieur.

Les avancées techniques en immuno- et histo-cytochimie ont permis de réévaluer l'architecture du pulvinar selon sa composition en molécules et en neuro-transmetteurs reflétant ainsi davantage une organisation fonctionnelle. La chémoarchitecture a révélé des organisations pouvant aller jusqu'à 9 subdivisions (Gutierrez et al. 1995; Stepniewska et Kaas 1997; Adams et al. 2000; Gutierrez et al. 2000). Deux organisations du pulvinar ont été proposées, une par le groupe de Cusick (Figure 3.3.1.1C) et une par le groupe de Kaas (Figure 3.3.1.1D). Le groupe de Cusick a étudié le marquage de plusieurs molécules (calbindine, cytochrome oxydase, acétylcholine estérase, SMI-32, Cat-301 et agglutinine binding) alors que le groupe de Kaas s'est basé sur le marquage au Nissl et de la myéline. Ces deux

organisations présentent des différences mais les deux s'accordent sur le fait que le PuI s'étend davantage dorsalement, au-dessus du BrSC, contrairement aux divisions d'Olszewski et de Walker. Dans la division proposée par le groupe de Cusick (Gutierrez et al. 1995; Stepniewska et Kaas 1997; Stepniewska et al. 2000; Stepniewska 2004; Kaas and Lyon 2007), le PuI comprend toute la partie inférieure du pulvinar et est divisée en 5 portions : postérieure (PIp), médiane (PIm), centrale (PIc), latérale (PIl) et la partie « shell » du PII (PIIs). Le PuL n'existe donc plus que dorsalement et est appelé PL dorsale (PLd) et le PuM est scindé en PuM latéral (PMl) et en PuM médian (PMm). Le PMm contient en son centre une région ovale appelée PMm central (PMmc) (Cavada 1995). Le groupe de Kaas divise le PuI en quatre portions : PIp, PIm et PIc, lui-même divisé en parties médiane (PIcM) et latérale (PIcL). Dans cette division, la présence de fibre de myéline et la distribution des afférences du SC indiquent que le PIp et le PIcM sont connectés ventralement, formant ainsi un pont. Le PuL est conservé sur toute la portion dorso-ventrale et est divisé en partie latérale (PLl) et médiane (PLm) (Stepniewska et Kaas 1997) et le PuM est laissé intact. Récemment, une nouvelle division du PuL a été proposée par le groupe de Kaas à partir de sa connectivité (Lyon et al 2010). Une mince portion latérale et inférieure du PuL reçoit des projections de l'aire MT et de V3 (comme Pim) et serait ainsi nommé pulvinar inférieur latéral (PIL).

Dans cette étude, nous nous sommes focalisés sur le pulvinar médian dont les limites ne varient pas énormément suivant les différentes études et auteurs. Grâce aux avancées technologiques en IRM, nous avons pu localiser les sites d'enregistrements sans avoir recours à des marquages immuno-histochimiques. Pour cela, nous avons utilisé deux atlas de cerveau de macaques (Paxinos et al. 2000 et Saleem et Logothetis 2007) qui se sont basés sur la division d'Olszewski.

3.3.1.2 Connexions

Il est clairement établi que le pulvinar est connecté aux aires visuelles et la plupart de ces connexions sont réciproques. Plus précisément, PuI et la partie inférieure du PuL sont connectés à V1, V2, V3, V4, MT, MTS, FST, TEO et TE (Steriade et al. 1997, Soares et al. 2001; Stepniewska 2004; Kaas et Lyon 2007). La partie supérieure du PuL et le PuM sont connectés seulement à V4, aux cortex inférotemporal et pariétal postérieur (Selemon et Goldman-Rakic 1988; Steriade et al. 1997; Stepniewska 2004; Lyon et al. 2010). De ce fait, la partie inférieure du pulvinar serait impliquée dans le traitement visuel de bas niveau alors que la partie supérieure du pulvinar serait impliqué dans le traitement visuel de haut niveau. Le

PuM serait également connecté aux cortex auditif et somatosensoriel (Hackett et al. 1998; Acuña et al. 1990; Rouiller et Welker 2001; Stepniowska 2004; Cappe et al. 2007; Hackett et al. 2007), ainsi qu'aux cortex insulaire, au polysensoriel temporel supérieur, parahippocampique, préfrontal et au cingulaire postérieur (Romanski et al. 1997). Le PuM semble également projeter vers FEF (Stanton et al. 1988; Shook et al. 1991). Enfin, le PuA présente des connexions avec le cortex somatosensoriel (Kaas et Lyon 2007) et avec le cortex pariétal postérieur (Cappe et al. 2007).

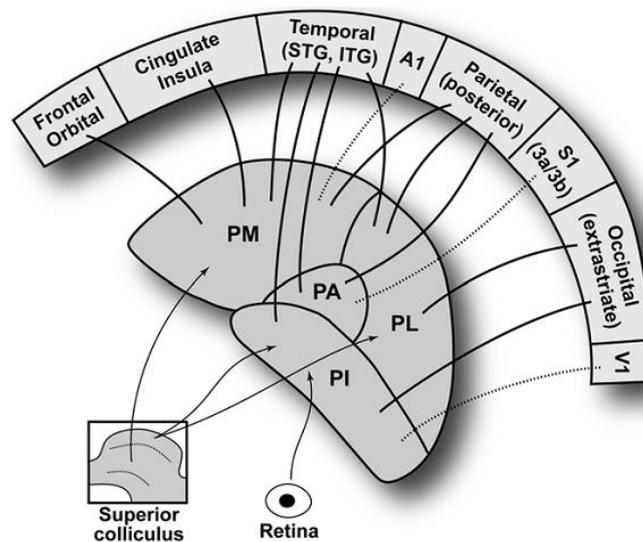


Figure 3.3.2 Principales connexions des divisions médiale, latérale, inférieure et antérieures du pulvinar. Les flèches indiquent le sens de propagation des informations et l'absence de flèches indique des connexions réciproques (Stein 2012).

Des afférences sous corticales provenant de la rétine atteignent le PuI (Itaya et Van Hoesen 1983; Nakagawa et Tanaka 1984) et possiblement le PuM (Itaya et Van Hoesen 1983), mais ce résultat est controversé (Benevento et Standage 1983; Nakagawa et Tanaka 1984). Les neurones des couches superficielles du colliculus supérieur projettent vers PuI (Benevento et Fallon 1975) et PuL (Harting et al. 1980) alors que les neurones des couches profondes du SC projettent vers PuL et PuM (Harting et al. 1980). Il est classiquement considéré que seules les couches profondes du SC projettent vers le PuM. D'autres études ont décrit des afférences provenant du noyau du tractus optique (Baldauf et al. 2005), du noyau latéral postérieur (Benevento et Fallon 1975; Harting et al. 1980; Benevento et Standage 1983), du noyau thalamique réticulaire du claustrum (Trojanowski et Jacobson 1975) et de l'amygdale (Romanski et al. 1997).

Des injections de traceurs rétrogrades et antérogrades dans plusieurs aires corticales sensorielles ont permis d'évaluer le degré de chevauchement et de ségrégation des noyaux thalamiques projetant vers plusieurs de ces aires sensorielles (Cappe et al. 2007; Cappe et al. 2009b; pour revues, voir Cappe et al. 2009a; Cappe et al. 2011 et Falchier et al. 2011). Les injections ont été effectuées dans le cortex auditif, le cortex somatosensoriel et le cortex pré-moteur (Figure 3.3.3). Cette étude a révélé que le PuL reçoit des projections des cortex auditif et somatosensoriel alors que le PuA ne reçoit des projections que du cortex somatosensoriel. En revanche, le PuM est le seul noyau du pulvinar qui projette vers toutes les aires corticales sensorielles injectées. D'autres noyaux thalamiques, le noyau médio-dorsal et le noyau central latéral, présentent des chevauchements de projections vers toutes les aires sensorielles injectées. De par sa grande connectivité avec de nombreuses aires corticales, le PuM est une potentielle région de convergence des informations provenant de différentes modalités sensorielles vers le cortex et notamment vers le cortex pré-moteur. Les auteurs ont proposé quatre mécanismes permettant des réponses multisensorielles rapides. Le premier serait un mécanisme de coïncidence temporelle. Dans ce cas, des projections divergentes d'une seule et même région thalamique vers plusieurs aires corticales pourraient synchroniser l'activité des cortex, augmentant ainsi la saillance perceptive des stimuli. Par un deuxième mécanisme, un même noyau thalamique recevant des projections de multiples aires sensorielles pourrait intégrer ces informations et pourrait donc apporter des informations déjà multisensorielles au cortex. Un troisième mécanisme d'interaction multisensorielle rapide serait une convergence spatiale. Dans ce cas, une région corticale donnée recevrait des entrées de plusieurs noyaux thalamiques traitant des informations sensorielles de différentes modalités. Enfin, la présence de projections cortico-thalamiques de type « feedforward » laisse présumer de l'existence de boucles cortico-thalamo-corticales, permettant la connexion et les interactions entre plusieurs aires corticales distantes.

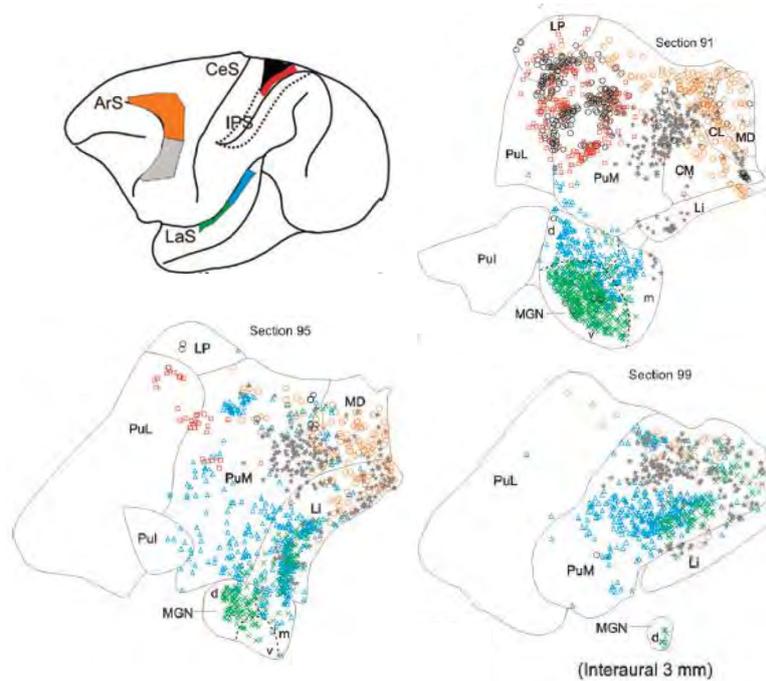


Figure 3.3.3 Connexions thalamo-corticales des cortex moteurs, somatosensoriels et auditifs. Des traceurs rétrogrades ont été injectés dans le cortex pré-moteur dorsal (orange) et ventral (gris), dans l'aire PE (noir) et PEa (rouge) et dans le cortex auditif rostral (vert) et caudal (bleu) (Cappe et al. 2009b).

CL : noyau central latéral, CM : noyau centre médian, Li : noyau limitans, LP : noyau latéral postérieur nucleus, MD : noyau médio-dorsal, MGN : noyau géniculé médian, d : partie dorsale du MGN, m : partie médiane du MGN, v : partie ventrale du MGN, PuL : pulvinar latéral, PuM : pulvinar médian

Les connexions d'une structure au sein du cerveau peuvent nous renseigner sur ses fonctions. Par exemple, le pattern de connexions cortico-pulvinar-cortical ne semble pas compenser les « déficits » des connexions cortico-corticales. De plus, des lésions du SC et du cortex visuel montrent que les neurones du pulvinar dépendent essentiellement d'entrées descendantes du cortex (Bender 1982). Le pulvinar exerce donc certainement une fonction plus complexe que celle d'un simple relai des informations ascendantes dans un système visuel secondaire. En effet, au vu des multiples connexions corticales, le pulvinar pourrait jouer un rôle de coordinateur d'activité entre plusieurs aires cérébrales, améliorant ainsi le traitement des signaux (Shipp 2001; Shipp 2003; Fries et al. 2001; Lakatos et al. 2007) De plus, cette grande connectivité pourrait conférer au pulvinar un rôle intégratif des informations ou/et plus simplement un rôle de relai de l'information, apportant des entrées au cortex par une autre voie que la voie cortico-corticale (Stepniewska 2004; Cappe et al. 2009). Par ailleurs, les connexions cortico-thalamo-corticales pourraient permettre une voie de transduction plus sûre et plus rapide que les connexions cortico-corticales (Rouiller and

Welker 2001), notamment de longues distances. Comme nous l'avons vu précédemment, le pulvinar est à la frontière entre systèmes sensoriels et moteurs et dans ce contexte, le pulvinar pourrait jouer un rôle dans les réponses comportementales rapides (Cappe et al. 2007; Cappe et al. 2009b).

3.3.1.3 Fonctions

Rôle dans la perception sensorielle

Comme le PuI et le PuL présentait des connexions avec des aires visuelles telles que le cortex strié, le CS et la rétine qui ont une représentation topographique du champ visuel, les chercheurs se sont demandés si le pulvinar ne pouvait pas lui-aussi posséder une organisation rétinotopique. Des études électrophysiologiques ont permis de mettre en avant des cartes rétinotopiques chez le singe de nuit (Allman et Kaas 1972), puis chez le capucin (Gattass et al. 1978) et enfin chez le macaque rhésus (Bender 1981). La première étude effectuée chez le singe de nuit a révélé une seule et unique carte située dans le PuI (Allman et Kaas 1972). Le PuI contenait une représentation du champ visuel central dans la partie dorso-ventrale du PuI et le champ visuel périphérique était représenté ventralement. Chez le capucin et le macaque, deux représentations coexistent dans le pulvinar : une première carte située dans le PuI correspondant à celle retrouvée chez le singe de nuit et une deuxième située dans le PuL étant moins évidente. Les deux cartes sont des représentations de l'hémi-champ controlatéral et la représentation du méridien vertical délimite les deux cartes. Ces représentations se projettent en tout point le long d'un axe rostrocaudo-médiolatéral (Shipp 2003). L'arrangement général de ces cartes dans le pulvinar chez le macaque a été confirmé par électrophysiologie par Petersen et ses collaborateurs (Petersen et al. 1985). De plus, des injections de traceurs antérogrades dans les régions rétinotopiques de V1 a révélé un arrangement de ces projections vers le pulvinar en accord avec ces deux cartes rétinotopiques (Ungerleider et al. 1983). Dans cette étude, les auteurs se sont également intéressés aux projections de MT vers le pulvinar et ont proposé l'existence d'une troisième carte rétinotopique dans la partie postero-médiane du PuI. En revanche, aucune organisation n'a pu être mise en évidence des enregistrements neuronaux du PuM (Petersen et al. 1985).

Les neurones de la partie non rétinotopique du pulvinar ont été enregistré pendant des singes réalisaient des tâches de détection visuelle et de saccade oculaire (Benevento et Port 1995). Lors de la tâche de détection, les neurones répondaient à différents patterns et/ou couleurs de stimuli visuels et ne présentaient pas de préférence pour un stimulus en particulier. La magnitude des réponses neuronales ne différait pas selon la localisation des stimuli (en région centrale ou périphérique). Lors de la tâche de saccades oculaires, les neurones répondaient à la saccade soit juste avant ou juste après, soit pendant la saccade. Les auteurs ont par ailleurs noté que ni le fait de fixer, ni le fait de s'attendre à une saccade n'affectaient l'activité du pulvinar. De plus, aucune décharge spontanée en lien avec un mouvement des yeux n'a pu être observée.

Ces études montrent que le pulvinar répond à beaucoup de stimuli visuels et qu'il peut être impliqué dans la perception des événements de notre environnement. C'est en 2009 que Wilke et collaborateurs ont montré que les parties ventrales et dorsales du pulvinar jouaient un rôle dans la perception des stimuli et plus particulièrement dans la suppression perceptive (Wilke et al. 2009). Pour cela, deux macaques ont été entraînés à tirer un levier lorsqu'un stimulus visuel (formes géométriques de différentes couleurs) était présentait en périphérie du point de fixation et devait le relâcher lorsqu'il disparaissait. La suppression perceptive du stimulus était engendrée par un mouvement de points dans le fond de l'écran. Les auteurs ont comparé l'activité neuronale du pulvinar des essais où la disparition du stimulus a été rapportée et ceux où la suppression perceptive n'a pas eu lieu. Une modulation de l'activité a été retrouvée, soit par une augmentation soit par une diminution d'activité pendant la suppression perceptive. De plus, cet effet engendré par une suppression perceptive était similaire à celui induit par une réelle suppression du stimulus.

Une deuxième évidence du rôle du pulvinar dans la perception vient de l'étude de Komura et collaborateurs (Komura et al. 2013). Dans cette étude, l'activité neuronale du pulvinar a été enregistrée pendant que des singes réalisaient une tâche de perception du mouvement de points dont le pourcentage de points ayant un mouvement cohérent variait de 0 à 100% (vers le haut ou vers le bas). Les neurones du pulvinar présentaient deux phases de réponses, une rapide (50-150 ms) et une tardive (400-500 ms). Seule la dernière phase de réponse diminuait en amplitude au fur et à mesure que l'ambiguïté du mouvement augmentait. Les auteurs ont ensuite permis aux animaux de choisir une troisième option, une option d'échappatoire qui résultait systématiquement en une récompense mais plus petite que celles des choix plus risqués. De manière intuitive, les singes choisissaient davantage l'option sûre

lorsque l'ambiguïté du mouvement augmentait. Là aussi, l'activité neuronale diminuait pour les essais ambigus lorsque le singe répondait correctement. Lorsqu'il faisait des erreurs, l'activité neuronale était basse quand l'ambiguïté était faible et augmentait avec l'ambiguïté. En revanche, c'est quand le singe choisissait l'option sécurisée que l'activité neuronale était la plus basse et n'était pas modulée par l'ambiguïté du mouvement. Enfin, une inactivation du pulvinar n'affectait pas la perception du mouvement (première tâche) mais augmentait le choix pour l'option sécurisée (deuxième tâche) excepté pour les mouvements sans ambiguïté (0 et 100%). Les auteurs ont conclu que le pulvinar est essentiel pour la confiance perceptive mais pas pour la perception en elle-même.

Toutes ces études ont porté sur la perception de stimuli visuels du pulvinar. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, certaines régions, notamment dorsales, du pulvinar présentent des connexions avec des structures de différentes modalités sensorielles (CS, cortex auditif et somatosensoriel et cortex de haut niveau). Deux études ont cherché à déterminer la sensorialité du pulvinar. La première étude a été réalisée par Mathers et Rapisardi (1973) dans laquelle les réponses sensorielles à des stimuli auditifs (clicks ou des sons plus complexes), visuels (barres et des disques de lumière en mouvement ou statiques de différentes tailles) ou somatosensoriels (pressions ou des mouvements circulaires de brosse sur l'avant-bras) ont été analysées dans le pulvinar de 17 singes écureuils anesthésiés. Les auteurs ont trouvé des neurones répondant à chacun des différents stimuli visuels dans les trois subdivisions du pulvinar. Dans le PuM, la majorité des cellules répondant aux stimuli visuels présentaient une sélectivité au mouvement et aux stimuli visuels larges. Les auteurs ont trouvé des neurones répondants aux stimulations somatosensorielles, majoritairement dans le PuL. En revanche, très peu de neurones répondant aux stimuli auditifs ont été observés. Cependant, la majorité de ces neurones auditifs préférait des sons complexes plutôt que des sons simples (clicks).

Suite à cette étude, Gattass et collaborateurs (Gattass et al. 1978b) ont étendu ces recherches à plus de stimuli somatosensoriels, auditifs et ont repris quelques stimuli visuels. Cette étude a été conduite chez 9 capucins anesthésiés. Ils ont observé que la majorité des neurones répondaient à des stimulations somatosensorielles. Enfin, les neurones répondaient préférentiellement aux sons complexes tels que les serpents à sonnette, comme Mathers et Rapisardi l'avaient déjà remarqué. Gattass et collaborateurs sont les premiers à apporter la preuve de l'existence de neurones unimodaux et de neurones multimodaux et ce, dans différentes régions du pulvinar. Cependant, les auteurs se sont basés sur la division de

Friedman de 1912. Or cette division n'a été que très peu utilisée dans les études et aucune étude anatomique ne l'a comparée aux divisions d'Olszewski ou de Walker. Ceci rend donc difficile la localisation précise de ces différents neurones. Gattass et collaborateur (Gattass et al. 1978a) ont proposé une équivalence qui permettrait de supposer que des neurones multimodaux de cette étude puissent se situer dans le PuM. De plus, la définition de neurones multisensoriels a évolué et les auteurs n'ont considéré que les neurones multimodaux qui répondaient à plusieurs stimuli unisensoriels et ont donc pu sous-évaluer le nombre de neurones multisensoriels. Par ailleurs, les auteurs ont noté différents types de réponses neuronales, soit seulement pendant la stimulation, soit pendant et après la stimulation. Ces patterns de réponses différaient en fonction de la stimulation dans une même modalité et une réponse pouvait être potentialisée lorsque plusieurs stimulations somatosensorielles étaient effectuées simultanément. Ceci laisse supposer que les champs récepteurs somatosensoriels pourraient être larges. Enfin, le type de réponse pour un même neurone multisensoriel différait également en fonction de la modalité de la stimulation. Plus précisément, la réponse pouvait être augmentée par une stimulation somatosensorielle, par exemple, et diminuée par des stimulations auditives et visuelles séparément.

Rôle dans l'attention et dans l'orientation du comportement

Malgré l'existence de preuves anatomiques et électrophysiologiques du lien entre le pulvinar et le système sensoriel, la fonction du pulvinar reste méconnue. Dans le cas du pulvinar, les cas de lésions ne nous renseignent pas vraiment sur un rôle car la plupart n'ont engendré aucun déficit fonctionnel évident (Ungerleider et al. 1977; Ungerleider et Pribram 1977). Cependant, deux études ont rapporté des défauts de saillance visuelle suite à des dommages au pulvinar, chez l'homme et chez le singe (Ogren et al. 1984). Les sujets n'arrivaient plus à déterminer ce qui était important dans une scène visuelle. De plus, des études électrophysiologiques ont proposé un rôle dans l'attention visuelle (David Lee Robinson and Petersen 1992). Plus précisément, il pourrait contribuer à la création d'une saillance visuelle en supprimant les informations non pertinente et en facilitant les informations qui ont une importance comportementale (R Desimone et al. 1990; LaBerge 1990).

Or le pulvinar comporte différentes divisions qui diffèrent en leurs connectivités et leurs propriétés neuronales, suggérant ainsi des rôles distincts pour chacune de ces divisions (Stepniewska 2004). Les propriétés des neurones dans PuI et PuL suggèrent que ces divisions pourraient jouer un rôle dans l'encodage des effets visuels des mouvements des yeux (Petersen et al. 1985). En effet, les mouvements des yeux modulaient l'activité neuronale de cette région (Petersen et al. 1985; Robinson et al. 1986) et supprimaient les réponses neuronales engendrés par des stimuli visuels en mouvements (Robinson et al. 1991). Des lésions du pulvinar peuvent chez certains sujets induire des mouvements des yeux anormaux (Ungerleider et al. 1977; Ungerleider et Christensen 1979). Tous ces résultats suggèrent que le pulvinar pourrait jouer un rôle dans l'intégration des informations visuelles et oculomotrices. De plus, les connexions topographiques du PuI et du PuLv aux aires visuelles ainsi que leurs organisations rétinotopiques suggèrent que le pulvinar ventral pourrait être impliqué dans l'attention sélective à certaines formes et couleurs de stimuli visuels. Dans ces conditions, le pulvinar ventral pourrait jouer un rôle dans beaucoup des processus tels que la fixation visuelle, la discrimination de pattern visuels et l'attente de stimuli saillants (Robinson et Petersen 1992; Chalupa 1977; Carlos et al. 1983; Grieve et al. 2000).

Il a été proposé que la partie dorsale du pulvinar pourrait jouer un rôle dans l'attention visuo-spatiale et dans l'orientation du comportement dans l'espace (Kastner et Pinsk 2004; Stepniewska 2004). Une inactivation réversible du pulvinar dorsal chez le macaque a entraîné un syndrome de négligence spatiale accompagné de déficits visuo-moteurs dont une ataxie optique lors de mouvements des membres guidés visuellement (Wilke et al. 2010). Plus précisément, les singes présentaient des déficits dans le choix des cibles des mouvements oculaires et de la main et un déficit de coordination de la main guidée par la vision pour atteindre et saisir des récompenses. Étant donné que les singes étaient toujours capables d'accomplir des saccades vers une cible dans n'importe quel hémichamp visuel et ont pu saisir des récompenses avec le bras contra-lésionnel, les déficits ne pouvaient être attribués à une anomalie visuelle et/ou motrice. Ces résultats suggèrent un potentiel rôle du pulvinar dorsal dans l'organisation du comportement oculomoteur et manuel et le placent comme centre essentiel de l'attention spatiale et de l'orientation sélective du comportement. Le premier paragraphe ci-dessous passera en revue les évidences quant au rôle attentionnel du pulvinar. Le second paragraphe discutera des données relatives au rôle du pulvinar dans l'orientation du comportement.

Rôle dans l'attention

Les premières évidences quant à son rôle attentionnel proviennent des données anatomiques et de connectivité. En effet, le PuM projette vers les aires corticales éloignées comme l'aire 7a, le GCP et le cortex préfrontal (Baleydier et Mauguière 1987). De plus, ces trois aires corticales présentent de vastes connexions réciproques. C'est pourquoi Mesulam (Mesulam 1990 et 1981) a proposé que le PCG, le PFC, ainsi que le PuM constitueraient un « réseau de grande échelle » consacré à attention spatiale.

Des enregistrements neuronaux dans PuI, PuL et PuM mettent en avant l'activation de neurones en réponse à des mouvements des yeux que ce soit dans une pièce éclairée ou dans le noir et en réponse à des stimuli visuels (flash) (Perryman et al. 1980). Comme toutes ces activations étaient post-saccadiques, les auteurs ont proposé un rôle du pulvinar dans l'intégration des informations visuelles et oculomotrices et donc dans l'attention visuelle. De plus, seule la partie dorso-médiane du pulvinar (Pdm, correspondant à la partie latérale du PuM) avait son activité modulée par l'attention et présentait des cellules spatialement sélectives (Petersen et al. 1985), impliquant ainsi le Pdm dans l'attention visuelle.

Enfin, les circuits cortico-pulvinar-corticaux sont impliqués dans l'amplification de signaux et l'amélioration du rapport signal sur bruit (Shipp 2003; Pessoa et Adolphs 2010), ainsi que dans les modulations des interactions entre processus oscillatoires de différentes aires corticales, contribuant ainsi à une attention visuelle (Saalmann et Kastner 2009 ; Serences et Yantis 2006). Dans un processus attentionnel, une augmentation de la synchronie dans la bande fréquentielle gamma entre différentes aires pourrait faciliter la communication neuronale (Pascal Fries 2015). Or une augmentation significative de l'amplitude moyenne des oscillations de gamma a été observée à l'échelle neuronale dans le pulvinar dorsal chez le macaque lors d'une tâche de discrimination visuelle (Le et al. 2016). Ceci laisse penser que non seulement la partie ventrale mais aussi la partie dorsale du pulvinar pourrait lui aussi être impliqué dans les processus attentionnels.

Rôle dans l'orientation du comportement

Des études électrophysiologiques ont apporté la preuve d'activités neuronales du pulvinar liées aux mouvements des yeux mais également aux mouvements des bras et ce, dans le PuL, PuI et le PuM (Acuña et al. 1983; Petersen et al. 1985; Yirmiya et Hocherman 1987; Benevento et Port 1995). Une étude des réponses sensori-motrices du pulvinar a été conduite par Magarinos-Ascone et collaborateurs (Magariños-Ascone et al. 1988) chez trois macaques Java. Pour cela, les singes réalisaient des mouvements de levier du bras à une fréquence entre 2 et 4Hz. Les activités du biceps et du triceps étaient enregistrées, reflétant les flexions et les extensions du bras. L'activité neuronale du pulvinar était corrélée à celle de l'activité motrice des deux muscles. De par les mouvements de flexions et d'extensions à une certaine fréquence, les activités du biceps et du triceps étaient oscillatoires et étaient en opposition de phase. Quant au pulvinar, son activité neuronale était parallèle à celle de l'activité motrice et de ce fait oscillatoire. Par exemple, l'activité d'un neurone augmentait juste avant le début de l'activité du biceps, atteignait une valeur maximale en extension maximale et diminuait juste après le début de l'activité du triceps. D'autres neurones présentaient une modulation de l'activité à différentes phases du cycle de l'activité motrice. Les auteurs ont cherché une éventuelle organisation topographique à partir des différentes corrélations de phase existantes, cependant aucune organisation n'est apparue de cette analyse. L'amplitude de ces modulations neuronales était d'autant plus grande que la vitesse ou l'amplitude du mouvement était importante. Ces modulations d'activité neuronale étaient également retrouvées lors de mouvements passifs d'extensions et de flexions du bras. Mais dans cette situation, les activités neuronales moyennes étaient plus faibles que celles induites par des mouvements volontaires. Enfin, 70% des neurones enregistrés répondaient à une présentation d'un stimulus auditif (click) ou visuel (flash) et cette information sensorielle supplémentaire modifiait le pattern oscillatoire de l'activité neuronale du pulvinar due à une activité motrice. C'est la première étude qui a apporté la preuve d'une convergence sensori-motrice au niveau neuronal dans le pulvinar. Yirmiya et Hocherman (1987) ont également retrouvé une convergence des informations auditives (bruit blanc ou son pur) et motrices dans les neurones du pulvinar (PuM, PuL et PuI). Dans cette étude, les réponses sensorielles étaient moins fortes que celles liées au mouvement du bras.

Le rôle attentionnel et sensori-moteur du pulvinar pourrait permettre la reconnaissance des stimuli de l'environnement, d'attirer l'attention sur les stimuli saillants et d'orienter son comportement en fonction de la valence du stimulus. Une théorie proposée par Isbell met en avant un rôle évolutif du pulvinar (Isbell 2006). Cette théorie vient du fait que l'évolution volumétrique du pulvinar a été parallèle à l'évolution des fonctions cérébrales (Chalupa 1977; Harting et al. 1973). En effet, le pulvinar est très petit, voire inexistant chez les rongeurs et les petits mammifères, est devenu proportionnellement plus grand chez les mammifères supérieurs, représentant un quart de la masse totale du thalamus chez les primates et atteignant sa plus grande taille chez l'homme. De plus, le SC et le Pu font partie du système thalamo-tectal impliqué dans la reconnaissance prédateur/proie (Ewert 1970; Sowards et Sowards 2002). Les serpents sont mortels pour les primates et ont donc pu exercer une pression de sélection des meilleurs détecteurs de serpents (Isbell 2006). De ce fait, l'augmentation de volume du pulvinar associée à une pression de sélection par les serpents indique que le pulvinar pourrait jouer un rôle dans la détection de prédateur. De même la capacité à détecter la peur chez les congénères peut renseigner sur la présence d'un prédateur et pourrait aussi être encodé par le pulvinar. Enfin, quand un individu appartient à un groupe social, il est évolutivement important de comprendre les émotions de ses congénères, surtout la peur et la colère, afin de pouvoir adapter son comportement.

C'est dans ce cadre que le groupe de Nishijo ont effectué une série d'études électrophysiologiques pour mieux comprendre les fonctions du pulvinar d'un point de vue évolutif. Pour cela, des enregistrements neuronaux ont été effectués dans le pulvinar chez le macaque en comportement et des stimuli visuels de différentes orientations de visages humains et du regard ont été présentés à deux macaques (Nguyen et al. 2013). Les auteurs ont également présenté des images contrôles, à savoir des dessins grossiers de visages, des face-like, des dessins d'œil et des formes géométriques. Des neurones du PuL et le PuM répondaient aux visages et préféraient les visages photographiés et les face-like. Des neurones préféraient certaines orientations des yeux et/ou du visage. Dans une deuxième étude, les auteurs ont voulu tester la sensibilité des neurones du pulvinar au contenu émotionnel des stimuli en utilisant quatre visages différents (deux familiers et deux inconnus pour les singes) exprimant des émotions variées (Maier et al. 2010). Des neurones répondaient à tous types de stimuli visuels indifféremment alors que d'autres présentaient une sélectivité pour certaines expressions faciales (par exemple, la colère et la surprise). Cependant, aucun neurone n'était sélectif à une identité ou à la familiarité des visages. Enfin, les auteurs ont étudié les réponses

neuronales à des stimuli visuels de menaces, c'est à dire des serpents, des faces de congénères avec différentes expressions faciales, des pattes avant de congénères et des formes géométriques comme contrôles (Van Le et al. 2013). 40% des neurones du PuM et du PuL dorsal présentaient une réponse plus importante aux serpents (voir aussi Van Le et al. 2014). Ces études vont donc bien dans le sens du rôle évolutif que pourrait exercer le pulvinar comme Isbell l'avait proposé.

Ces hypothèses fonctionnelles concernent l'ensemble du pulvinar dorsal qui comprend le PuM et le PuLd. A ce jour, aucun rôle n'a été proposé pour le pulvinar médian seul.

3.3.2 Problématique

A ce jour, malgré de fortes théories, la réelle fonction du pulvinar médian reste inconnue. Cependant, la grande connectivité du pulvinar médian avec les aires corticales visuelles, auditives, somatosensorielles et motrices ainsi que les réponses à des stimuli de différentes modalités à l'échelle neuronale dans le pulvinar dorsal suggèrent des interactions multisensorielles dans ce noyau. Les buts de ce projet de thèse étaient d'établir si le pulvinar médian était une structure multisensorielle et s'il pouvait être un centre intégrateur des informations multisensorielles.

3.3.3 Matériels et méthodes

Pour étudier la multisensorialité du PuM, deux macaques rhésus (Choco et Haribo) ont réalisé une tâche de fixation de stimuli et l'activité neuronale du PuM a été enregistrée (Figure 3.3.4). Les stimuli choisis ont été présentés en condition visuelle seule, auditive seule ou audio-visuelle et appartenaient à trois catégories : stimuli simples (carré gris associé à un bruit blanc), congénères et serpents, connus pour induire une forte réponse dans les neurones du pulvinar médian (Nguyen 2013, Van Le et al., 2013, 2014).

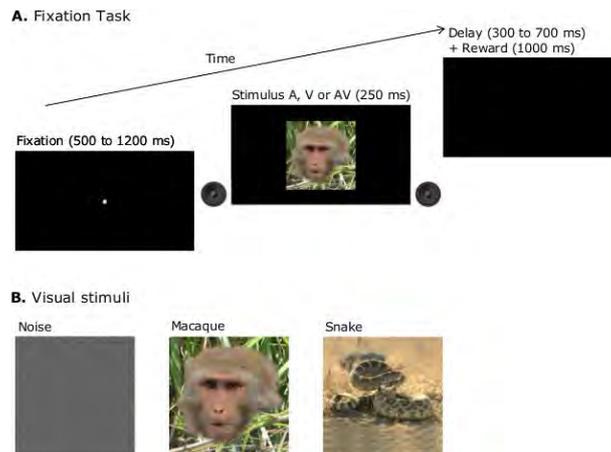


Fig 3.3.4. Design expérimental

(A) Représentation schématique de la tâche expérimentale. La fixation du point initie un essai et après un délai aléatoire un stimulus auditif, visuel ou audio-visuel était présenté. Le singe devait maintenir la fixation tout au long de la présentation du stimulus et recevait une récompense après un second délai aléatoire. (B) Stimuli visuels présentés pendant les enregistrements. Nous en avons utilisé trois : une image fixe de points aléatoires, une face de macaque et un serpent à sonnette. Les trois stimuli auditifs correspondants étaient respectivement, un bruit blanc, une vocalisation d'un appel par un macaque (« coo ») et la sonnette d'un serpent à sonnette. En condition multisensorielle, les stimuli étaient exclusivement congruents sémantiquement. A partir de ces trois catégories et de ces trois modalités, un total de 9 stimuli a été utilisé (matrice 3 x 3). Tous ces stimuli ont été présentés aléatoirement, environ 20 fois pour chaque site d'enregistrements.

Nous avons d'abord posé une pièce de fixation de tête la plus en avant possible sur l'os frontal lors d'une première chirurgie sous anesthésie générale (voir protocole indiqué au point 2.3). Après un mois de repos, les animaux ont été entraînés à la tâche de fixation de stimuli (la durée de fixation totale étant variable d'un essai à l'autre). Lorsque le taux de fixation avait atteint un critère de réussite de 95%, nous avons localisé le pulvinar médian chez nos animaux grâce à des IRM anatomiques cérébrales et vasculaires sous cadre stéréotaxique (e.g. chez Mk C Figure 3.3.5) et nous avons implanté la chambre d'enregistrement lors d'une deuxième chirurgie (voir protocole au point 3.2). Favorisant une approche verticale du pulvinar, nous avons centré la chambre d'enregistrement sur le centre du PuM, à savoir aux coordonnées AP+6.5mm et ML+0.75mm. Nous avons réalisé un IRM anatomique avec une électrode insérée aux coordonnées cibles pour vérifier la bonne localisation des enregistrements (Voir les Matériels et Méthodes de la thèse pour plus de détails, notamment Figure 3.3.6).

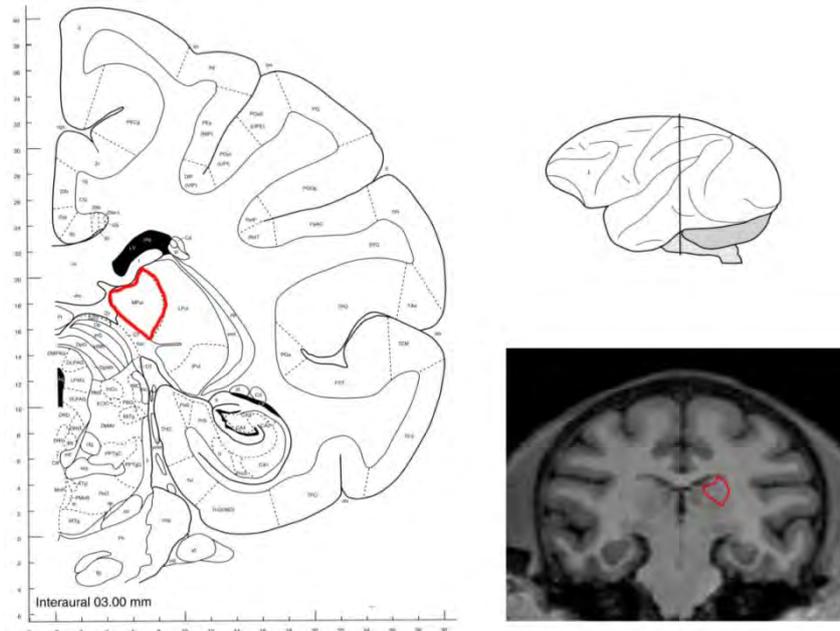


Figure 3.3.5 Localisation du pulvinar médian chez nos animaux à partir d'IRM anatomique T3. En haut vous est représenté la localisation des coupes coronales présentées en bas de figure. Le dessin anatomique (en bas à gauche de la figure) de la coupe coronale (AP+3) de cerveau correspondant à la section de l'IRM (à droite) a été tiré de l'atlas du cerveau de macaque rhésus de Paxinos et collaborateurs (2000). La zone détournée en rouge correspondant au pulvinar médian du dessin anatomique a été recalé sur l'IRM de nos animaux (ici MkC) afin de déterminer les coordonnées centrales de la chambre.

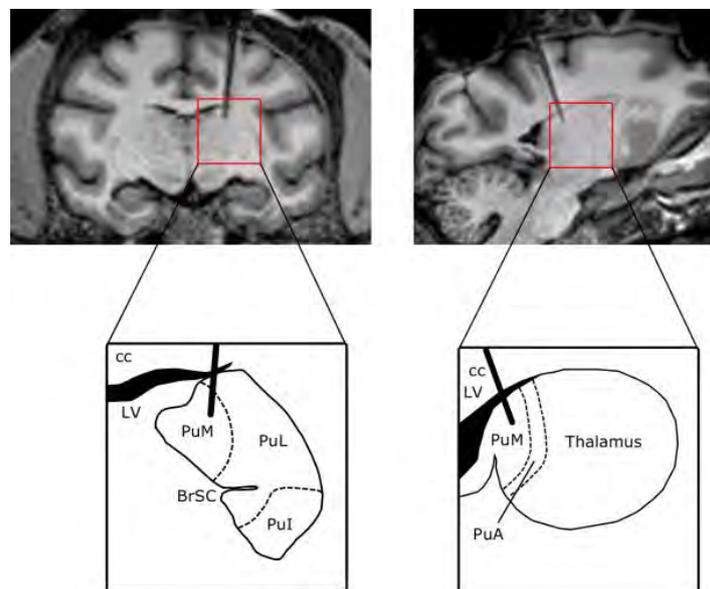


Fig 3.3.6 Localisation des sites d'enregistrement. Dans la partie supérieure de la figure, une coupe d'un scan IRM T3 de Mk C montre la localisation de l'électrode, dans une section frontale (partie gauche de la figure) et dans une coupe sagittale (partie droite de la figure). Dans la partie inférieure de la figure, des dessins anatomiques des régions cérébrales délimitées par les encadrés rouges ont été effectués à partir de deux Atlas de cerveau de macaque (Paxinos et al 2000 et Saleem et Logothetis, 2007). PuM : pulvinar médian, PuL : pulvinar latéral, PuI : pulvinar inférieur, PuA : pulvinar antérieur, BrSC : Brachius de colliculus supérieur, LV : ventricule latéral, cc : corps calleux.

Une analyse préliminaire nous a permis d'établir un critère d'exclusion des neurones du PuM. En effet, seuls les neurones ayant un taux de décharges minimal de 800 potentiels d'action sur l'ensemble de l'enregistrement étaient gardés pour analyses. Afin de déterminer si un neurone répondait à un stimulus donné, nous avons comparé l'activité neuronale lors de la présentation d'un stimulus à son activité spontanée appariée (Test de Wilcoxon). Nous avons ensuite comparé les réponses aux différentes modalités d'un même stimulus, mais également aux différentes modalités tous stimuli confondus et aux différentes catégories toutes modalités confondues (Test de Kruskal Wallis, suivi de tests de Wilcoxon avec correction de Bonferroni). Ceci nous a permis de déterminer la sensorialité de chacun des neurones. En effet, un neurone unisensoriel répond à une modalité unisensorielle (A ou V) et cette réponse ne diffère pas de la réponse multisensorielle. A l'inverse, un neurone multisensoriel répond soit à deux stimuli unisensoriels et/ou au stimulus multisensoriel, soit à un stimulus unisensoriel et au stimulus multisensoriel avec une différence de réponse.

Nous avons ensuite caractérisé le profil multisensoriel des neurones en calculant les indices d'amplification et d'additivité pour chaque réponse multisensorielle. Les indices ont été calculés à partir de l'activité moyenne induite par les stimuli (de 0ms à 250ms) après soustraction de l'activité spontanée moyenne (de -500ms à 0ms). L'indice d'amplification (I_{AMP}) est calculé comme suit :

$$I_{AMP} = \frac{AV - U_{\max}}{AV + U_{\max}} \times 100,$$

où AV est le taux de décharge en condition multisensorielle et U_{\max} est le taux de la meilleure réponse unisensorielle. Cet indice permet de déterminer si l'ajout de toute autre modalité magnifie (indice positif) ou supprime (indice négatif) la meilleure réponse unisensorielle. L'indice de l'additivité (I_{ADD}) est calculé selon la formule :

$$I_{ADD} = \frac{AV - (A + V)}{AV + A + V} \times 100,$$

où A, V et AV sont les taux de décharges des conditions A, V et AV respectivement. Cet indice permet de caractériser la relation entre la réponse multisensorielle et la somme des réponses unisensorielle. La réponse multisensorielle est dite additive lorsque l'indice

d'additivité est égal à zéro. Les réponses sous-additives et supra-additives sont définies par des indices positifs et négatifs, respectivement.

Enfin, nous avons représenté les réponses neuronales en fonction des coordonnées des sites d'enregistrements afin d'identifier si cette région présentait une organisation topographique selon la sensorialité des neurones.

3.3.4 Résultats

Informations générales sur les réponses neuronales du PuM

L'activité unitaire de 374 neurones a été extraite à partir de 164 sites d'enregistrements (154 de Mk H et 10 de Mk C). 26/374 (7 %) des neurones ont été exclus parce qu'ils n'ont pas atteint notre critère d'un nombre minimal de 800 des potentiels d'action par enregistrement. 233 des 248 neurones restants (94 %) ont répondu à au moins une modalité (visuelle, auditive ou audio-visuelle) pour au moins une catégorie (bruit, singe ou serpent) ou pour toutes les catégories réunies ensemble, ou à au moins une catégorie toutes modalités confondues. Les résultats suivants sont basés sur l'analyse des réponses de ces 233 neurones.

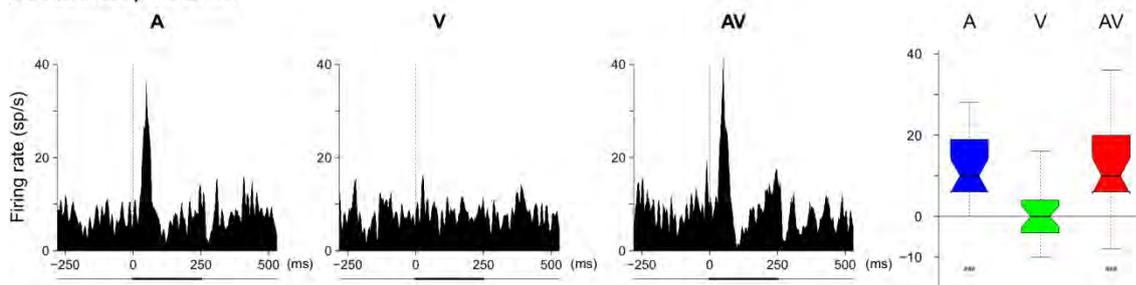
Sensorialité du PuM

Notre premier objectif a été de déterminer si le PuM pourrait être impliqué dans le traitement des informations multisensorielles, voire même dans l'intégration multisensorielle. Pour cela, nous avons examiné les réponses à chaque modalité sensorielle pour chaque catégorie (bruit, singe ou serpent) et pour toutes les catégories confondues. Nous avons constaté que le PuM possédait des neurones unisensoriels, visuels et auditifs mais également des neurones multisensoriels audio-visuels.

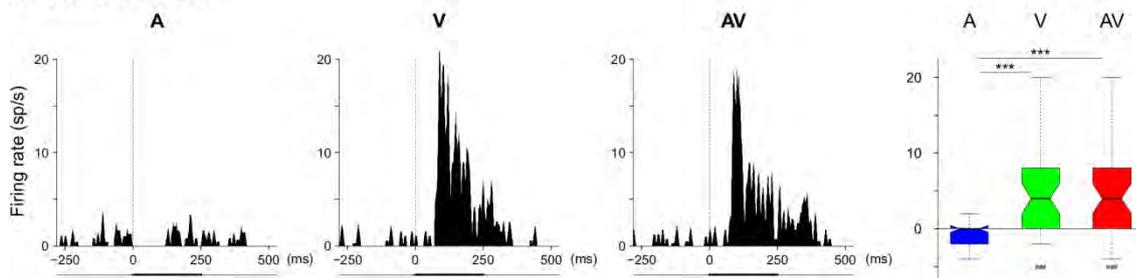
Un neurone unisensoriel, par définition, répond à une seule modalité unisensorielle (visuelle ou auditive), mais pas à l'autre et leur réponse aux stimuli bimodaux ne diffère pas statistiquement de celle engendrée par le stimulus unimodal le plus efficace ($R_{AV} = R_A$, $R_V = 0$ ou $R_{AV} = R_V$, $R_A = 0$, R se rapportant aux réponses neuronales dans les différentes modalités). Des exemples de cellules unisensorielles sont illustrés dans la Figure 3.3.7 Dans le premier exemple (Figure 3.3.7 A), l'activité neuronale a augmentée en condition auditive ($v = 205$ $df = 1$ $p < 0.001$) et audio-visuelle ($v = 114$ $df = 1$ $p < 0.05$) par rapport à l'activité

spontanées. En revanche, les stimuli visuels n'ont engendré aucun changement d'activité ($w = 755$ $df = 1$ $p = 0.23$). Enfin, les réponses aux stimuli auditifs et audio-visuels n'ont pas présenté de différence significative ($W = 242$ $df = 1$ $p = 0.72$). Ce neurone est donc bien auditif. De même, le second exemple (Figure 3.3.7 B) a montré des réponses significatives aux stimuli visuels ($v = 295$ $df = 1$ $p < 10^{-4}$) et audio-visuels ($v = 390$ $df = 1$ $p < 10^{-4}$), avec la même magnitude de réponse entre les deux modalités V et AV ($W = 831$ $df = 1$ $p = 0,91$), ce qui signifie qu'il s'agit d'un neurone unisensoriel visuel. Lorsque l'on regarde la population de neurones étudiés (Figure 3.3.7D), le PuM semble contenir plus de neurones unisensoriels auditifs que de neurones unisensoriels visuels (respectivement 27 % et 17 %, de la population neuronale ($N=233$)).

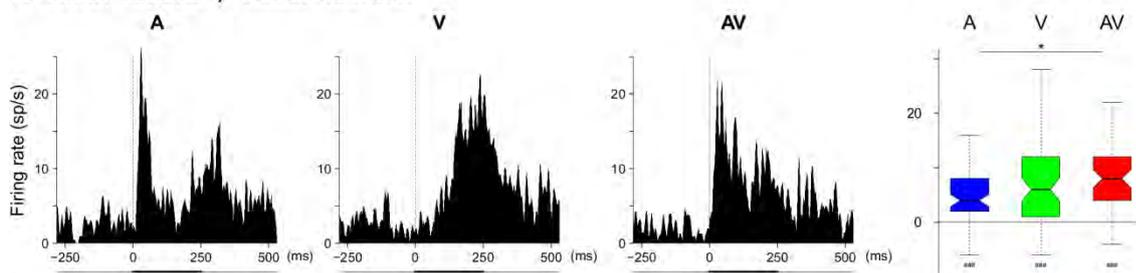
A. Auditory neuron



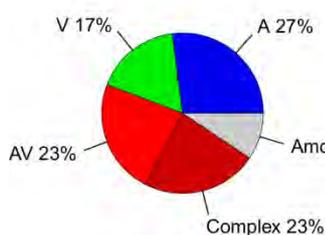
B. Visual neuron



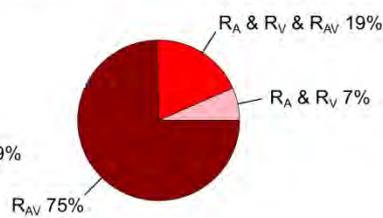
C. Classic auditory-visual neurons



D.



E. Classic AV neurons



F.

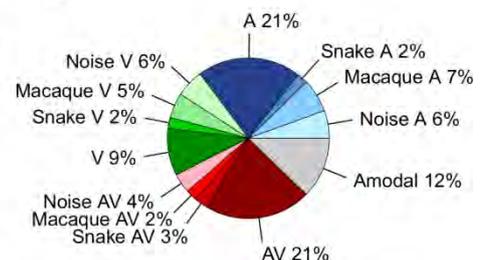


Figure 3.3.7 Neurones auditifs, visuels et audio-visuels. (A-C) Exemples d'un neurone auditif (A), d'un neurone visuel (B) et d'un neurone audio-visuel classiques (C). Les histogrammes (PSTH, bin largeur de 10 ms) du taux de décharges autour des stimuli en fonction du temps représentent les activités cumulées de tous les essais (toutes catégories confondues) pour chacune des modalités, A (gauche), V (au milieu) et AV (à droite). La ligne en bas chaque PSTH correspond à la durée de stimulation. Dans la partie droite de la figure, un boxplot des activités correspondant à celles représentées dans la partie gauche de la figure (A en bleu, V en vert et Av en rouge) auxquelles ont été soustraites les activités spontanées appariées mesurées pendant 500 ms avant le début du stimulus. La comparaison appariée entre le taux de décharges pendant la stimulation (0-250ms) et le taux de décharges basal apparié permettait de déterminer si le neurone répondait au stimulus (test de Wilcoxon, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ et ### $p < 0,001$). Une modulation des réponses neuronales en fonction de la modalité a été évaluée par un test de Kruskal-Wallis, puis par des tests de Mann-Whitney entre conditions de modalité ajustées par la correction de Bonferroni (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ et *** $p < 0,001$). (A) Exemple d'un neurone auditif qui a répondu de la même manière aux deux stimulations A et AV. (B) Exemple d'un neurone visuel qui a présenté des augmentations de réponse similaires aux stimuli V et AV. (C) Exemple d'un neurone AV classique qui a répondu à toutes les modalités uni- et multi-sensorielles. (D) Camembert des pourcentages des neurones visuels, auditifs, audio-visuels classiques, audio-visuels complexes et des neurones amodaux, non spécifiques à une modalité (N = 233 neurones). (E) Camembert des pourcentages des neurones AV classiques selon leurs profils de réponses à A, V et AV (N = 91 valeurs pour 54 neurones). (F) Camembert des pourcentages des neurones unisensoriels et multisensoriels classiques selon leur sélectivité aux différentes catégories. (N = 179 neurones).

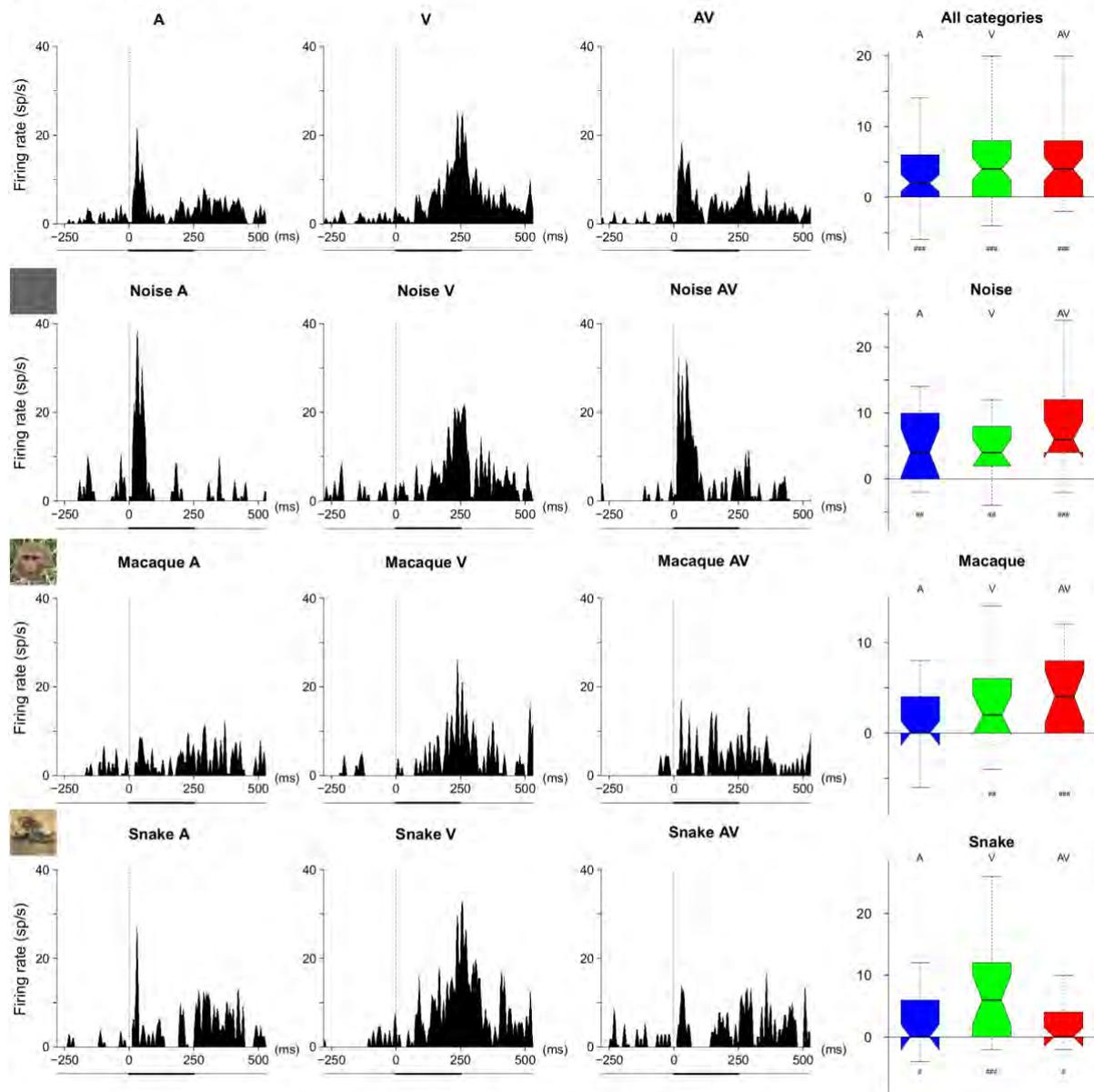
La plupart des neurones ont été désignés comme des neurones audio-visuels (AV) (108 de 233, 46 %, Figure 3.3.7 D). Dans cette population de neurones, nous avons observé deux sous-populations de neurones multisensorielles : une sous-population correspond à des neurones multisensoriels « classiques » et une autre présente des réponses « complexes ».

Les cellules AV « classiques » (54/233, 23 % des cellules ayant répondu aux stimuli) couramment retrouvées dans la littérature peuvent être subdivisées en quatre sous-classes (Laurienti et al., 2005) (Figure 3.3.7 F). Un exemple de cellules AV classiques est illustré dans Figure. 3.3.7C Ce neurone présente une augmentation d'activité à chaque modalité (A : $v = 1709$ $df = 1$ $p < 10^{-8}$, V : $v = 1589$ $df = 1$ $p < 10^{-8}$ et AV : $v = 1353$ $df = 1$ $p < 10^{-8}$) et a ainsi été défini comme multisensoriel. De plus, l'amplitude de réponse est significativement plus importante en condition AV qu'en condition A ($W = 1362$ $df = 1$ $p < 0.01$). L'amplitude de la réponse visuelle est intermédiaire à celles des réponses A et AV et ne diffère donc pas statistiquement (V-AV : $W = 1764$ $df = 1$ $p = 0.47$; V-A : $W = 1915$ $df = 1$ $p = 0.10$). Cette sous-classe de neurone AV ($R_A \neq 0$, $R_V \neq 0$, $R_{AV} \neq 0$) représente 19% des neurones AV classiques (soit 10 cellules parmi les 54). La majorité des neurones AV (75%, 40/54) répond en condition audio-visuelle ($R_A = R_V = 0$, $R_{AV} \neq 0$). Une troisième sous-classe correspond aux cellules qui répondent aux deux stimuli unisensoriels mais pas aux stimuli multisensoriels (R_A

$\neq 0$, $R_V \neq 0$, $R_{AV} = 0$). Cette sous-classe regroupe 7% (4/54) des neurones AV classiques. Enfin, une dernière sous-classe décrite dans la littérature correspond aux cellules qui répondent à des stimuli multisensoriels et à des stimuli dans une modalité unisensorielle et ce, avec des magnitudes de réponses différentes (p. ex. $R_A \neq 0$, $R_V = 0$, $R_{AV} \neq 0$ avec $R_A \neq R_{AV}$). Nous n'avons retrouvé aucun des neurones AV classiques du PuM appartenant à cette sous-classe.

Les cellules AV classiques ont montré des réponses multisensorielles indépendamment des catégories de stimuli. Les cellules AV complexes sortent de cette définition car ce sont des neurones qui sont classés dans une modalité pour une catégorie de stimulus et qui sont classés dans une autre modalité pour une autre catégorie. Un exemple de neurone AV complexe est illustré dans la Figure 3.3.8A Il répond à des stimuli visuels ou des stimuli audio-visuels selon la catégorie étudiée. D'une part, ce neurone répond à la catégorie macaque en conditions visuelle ($v = 73$ $df = 1$ $p < 0.01$) et audio-visuelle ($v = 105$ $df = 1$ $p < 0.001$) et les magnitudes de ces réponses sont similaires ($W = 232$ $df = 1$ $p = 0.05$). Il a ainsi été défini comme neurone visuel pour la catégorie macaque. D'autre part, les catégories bruit et serpent engendrent une augmentation d'activité de ce neurone dans toutes les modalités (bruit A : $v = 90$ $df = 1$ $p < 0.01$, bruit V : $v = 206$ $df = 1$ $p < 0.01$ et bruit AV : $v = 188$ $df = 1$ $p < 0.001$; serpent A : $v = 80$ $df = 1$ $p < 0.05$, serpent V : $v = 165$ $df = 1$ $p < 0.001$ et serpent AV : $v = 35$ $df = 1$ $p < 0.05$). Il a donc été ainsi défini comme neurone multisensoriel pour les catégories bruit et serpent. Ce neurone a donc été considéré comme AV complexe, étant visuel pour la catégorie macaque et multisensorielle pour les catégories bruit et serpent. Dans notre échantillon, 23 % des neurones ont été classés comme neurones AV complexes (54/233, Figure 3.3.7 D). Selon leur affectation aux différentes modalités, nous avons classé les neurones AV complexes en quatre différentes associations d'affectations (Figure 3.3.8 B). Plus de la moitié des neurones AV complexes (33/54, 61 %) sont auditifs et audio-visuels. La combinaison d'affectation visuelle et audio-visuelle (V & AV), comme illustré dans la Figure 3.3.8 A, regroupe un quart des neurones AV complexes (24%, 13/54). Nous avons également constaté qu'une minorité de neurones est affectée à toutes les modalités (V & A et AV) ou aux deux modalités unisensorielles (V & A). Ces deux associations représentent 6% (3/54) et 9% (5/54) respectivement.

A. Complex AV neuron



B. Assignment associations

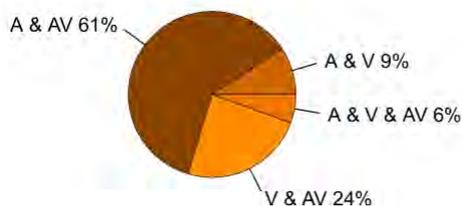


Figure 3.3.8 Neurones multisensoriels complexes. (A) Exemple d'un neurone AV complexe. La même représentation que dans Figure 3.3.7 a été utilisée, c'est-à-dire PSTH des trois modalités et boxplot correspondant sur la droite. Ceci a été réalisé en condition globale (toutes catégories confondues, première ligne), pour la catégorie bruit (deuxième ligne), pour la catégorie macaque (troisième ligne) et pour catégorie serpent (quatrième ligne). Ce neurone complexe est visuel pour la catégorie macaque (réponses similaires aux stimuli V et AV de macaque) et multisensoriel pour les catégories bruit et serpent (réponses significatives pour toutes les modalités pour les deux catégories).

Les réponses ont été testés à l'aide du test de Wilcoxon (# $p < 0,05$, # $p < 0,01$ et # $p < 0,001$) et les modulations par le test de Mann Whitney ajusté par la correction de Bonferroni (* $p < 0,05$, * $p < 0,01$ et * $p < 0,001$). **(B)** Camembert des pourcentages de neurones AV complexes selon leur affectation sensorielle (N = 54 neurones).

Enfin, certains neurones qui ne répondent à aucune modalité (selon les catégories ou toutes confondues) répondent toutefois à au moins une catégorie de stimulus uniquement lorsque les modalités sont regroupées (bruit, macaque ou serpent). Seuls 9% de la population neuronale (21/233) présentent ce profil (Figure 3.3.7 D).

Sélectivité aux catégories

Nous nous sommes ensuite demandés si les neurones du PuM présentaient des sélectivités à certaines catégories de stimulation. Pour cela, nous avons calculé, parmi les neurones unisensoriels et les neurones multisensoriels classiques, la proportion de neurones qui ne répondent qu'à une seule catégorie, quelle que soit la modalité de réponses. Par exemple, nous avons regardé la proportion de neurones auditifs qui répond spécifiquement à une seule catégorie, par exemple à la vocalisation de macaque. 66 cellules (66/179, 37 % des neurones A, V et AV classiques) présentent une sélectivité parmi les 9 sélectivités existantes. De ce fait, chaque sélectivité représente, en moyenne, 4% des neurones A, V et AV classiques (Figure 3.3.7 F).

Intégration multisensorielle

Afin de mieux caractériser la réponse multisensorielle du PuM, nous avons examiné les propriétés intégratives des cellules AV (classiques et complexes) en calculant deux indices qui sont couramment utilisés dans les études multisensorielles. Ces deux indices apportent des informations complémentaires sur l'effet d'amplification et d'additivité produit par la combinaison des deux modalités unisensorielles. Dans le premier cas, l'indice d'amplification compare la réponse AV à la réponse unisensorielle la plus forte (voir matériels et méthodes). Cet indice permet de définir si la réponse multisensorielle est amplifiée ou supprimée par rapport à la meilleure réponse unisensorielle. L'indice d'additivité compare la réponse multisensorielle à la somme des réponses unisensorielles (A et V), ce qui permet de déterminer si les réponses multisensorielles sont des réponses additives, sous-additives ou supra-additives. La Figure 3.3.9 représente les histogrammes des indices, ainsi que l'indice d'amplification en fonction de l'indice d'additivité pour chaque neurone. Les indices

d'amplification varie de -100 % à 36.4 %, avec un indice moyen d'amplification de -13.0 %. Les réponses multisensorielles de la plupart des neurones AV (62/103, 60 %) diminuent par rapport aux réponses unisensorielles, alors qu'une faible proportion de cellules (41/103, 40 %) affiche une réponse amplifiée. Cette suppression multisensorielle est à relier avec une sous-additivité qui caractérise presque toutes les cellules (100/103, 97 %). Les 3 cellules restantes sont supra-additives (aucune additive). L'indice d'additivité varie de -100 % à 16.4 %, avec une moyenne de -37.4 %. En conclusion, l'analyse des indices d'amplification et d'additivité a révélé un continuum des propriétés multisensorielles des neurones du PuM, reflétant une variabilité des profils intégratifs. Enfin, la majorité des réponses multisensorielles du PuM arbore une suppression d'activité et une relation sous-additive.

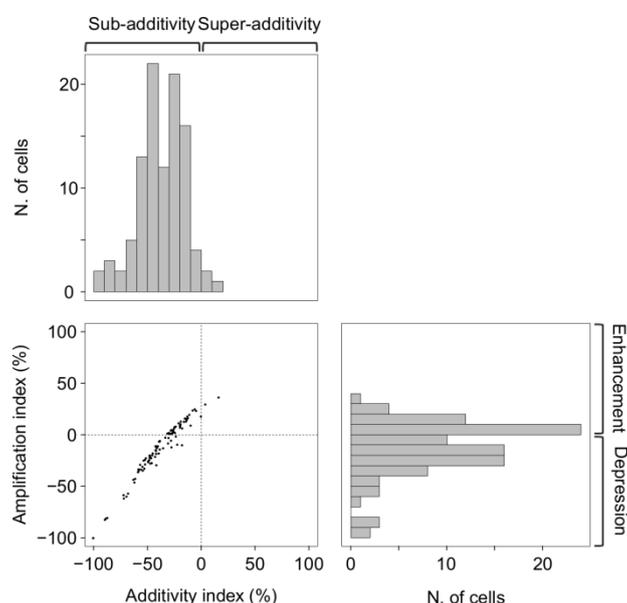


Figure 3.3.9 Profils multisensoriels des neurones audio-visuels du PuM. Les indices d'amplification de 103 cellules AV (classiques et complexes) sont représentés en fonction des indices d'additivité (partie inférieure gauche de la figure). Les distributions de chacun des indices apparaissent sur le dessus (indice d'additivité) et sur le côté droit (indice d'amplification). L'indice d'amplification correspond à une augmentation ou une diminution de la réponse multisensorielle par rapport à la meilleure réponse unisensorielle. L'indice d'additivité compare la réponse multisensorielle à la somme des réponses unisensorielles, définissant un sous-groupe additif (valeur négative), additif (valeur nulle) ou supra-additif (valeur positive). Il est à noter ici que la plupart des neurones du PuM a présenté des réponses multisensorielles diminuées et sous-additives.

Organisation topographique

Étant donné que le PuM se compose d'une population hétérogène de neurones auditifs, visuels et de neurones multisensoriels, nous avons cherché à déterminer si les régions enregistrées du PuM présentaient une organisation topographique sensorielle. Pour cela, nous avons cartographié les modalités sensorielles de chaque neurone selon les coordonnées de leur site d'enregistrement. Nous avons exploré le PuM de 2 à 7 mm selon l'axe antéro-postérieur (AP) et de 5 à 9 mm selon l'axe médio-latérale (ML) (Figure 3.3.10). Cette figure montre la présence de neurones unimodaux auditifs et visuels ainsi que de neurones bimodaux à chacun des sites de pénétration de l'électrode. Autrement dit, à chacune des coordonnées x et y de cette carte sont retrouvés des neurones A, V et AV. De plus, la proportion des neurones dans chacune des modalités ne diffère pas selon les axes AP et ML. Cette figure ne présente aucune évidence d'une possible organisation topographique du PuM selon la sensorialité des neurones enregistrés dans cette étude.

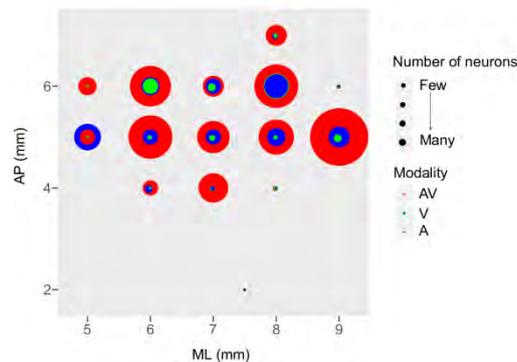


Figure 3.3.10 Représentation topographique des sensorialités des neurones du PuM. Carte des modalités de 233 cellules enregistrées en fonction des coordonnées antéro-postérieure (axe des y, de 0 à 3 mm) et médio-latérale (axe des x, de -1 à 5 mm) des sites de pénétration de l'électrode. La sensorialité des neurones est codé par la couleur (A en bleu, V en vert et AV en rouge) et la taille des points représente la proportion de neurones répondant à ces modalités. Aucune organisation topographique particulière n'a été mise en évidence.

3.3.5 Discussion

Cette étude apporte la preuve que le pulvinar médian contient des neurones visuels et auditifs mais également des neurones multisensoriels et ce, en large proportion (46%). Ces neurones audio-visuels présentent soit des profils de neurones AV classiques, soit des profils plus complexes. Les réponses multisensorielles de ces neurones sont majoritairement suppressives (60%) et sous-additives (97%), ce qui met en évidence le rôle intégratif des informations multisensorielles du PuM. Nous avons retrouvé des neurones sélectifs à chacune des catégories de stimulus utilisées et ce, pour chaque sensorialité. Enfin, nous n'avons trouvé aucune preuve d'une organisation topographique du PuM selon la sensorialité des neurones.

Sensorialité du PuM

La sensorialité du pulvinar a été extensivement étudiée dans la modalité visuelle (Gattass et al. 1978; Bender 1981; Petersen et al. 1985; Benevento et Port 1995; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013 et 2014; Maior et al. 2010). Notre étude a permis de révéler l'existence de neurones visuels mais également de neurones auditifs dans le PuM. Seules trois études ont étudié et rapporté la présence de neurones auditifs et de neurones somatosensoriels dans le pulvinar, mais n'ont pas localisé de ces neurones au sein des différentes divisions du pulvinar d'Olszewski (1952) (Mathers et Rapisardi 1973; Gattass et al. 1978; Yirmiya et Hocherman 1987). Notre étude a également révélé la présence de neurones multisensoriels audio-visuels chez l'animal éveillé en comportement. Gattass et collaborateurs (1978b) avaient observé des neurones multisensoriels dans le pulvinar et les avaient localisés selon la division de Friedmann (1912) dont aucune correspondance avec celle d'Olszewski n'a jamais été établie sur des bases anatomiques. De plus, contrairement à notre étude, Gattass et collaborateurs ont conduit leur étude chez l'animal anesthésié. Par ailleurs, la définition de neurones multisensoriels a évolué au fil des recherches dans ce domaine. Gattass et collaborateurs ont réalisé leurs analyses sensorielles à une période où seuls les neurones répondant à au moins deux stimulations unisensorielles étaient considérés comme multisensoriels. Actuellement, ces neurones bimodaux sont toujours considérés comme étant multisensoriels, mais trois autres formes de neurones multisensoriels ont été décrites dans la littérature : une forme de neurones répondant à des stimuli multisensoriels seuls, une forme de neurones répondant à toutes les modalités et une forme de neurones répondant différemment à

des stimuli dans une modalité unisensorielle et en condition multisensorielle (Meredith and Stein 1986a; Calvert 2001; Laurienti et al. 2005; Avillac et al. 2007; Cappe et al. 2007b). Nous avons retrouvé des neurones multisensoriels appartenant à chacune de ces formes de multisensorialité, avec une prédominance des neurones ne répondant qu'à la condition multisensorielle. Nous avons également observé des neurones multisensoriels que nous avons appelé complexes de par la complexité de leur profile de réponses. En effet, ces neurones présentaient une sensorialité (par ex, V) pour une catégorie de stimulus (par ex, pour la catégorie macaque) et une autre sensorialité (par ex, AV) pour une autre catégorie (par ex, la catégorie serpent). Ce type de neurones multisensoriels n'a jamais été rapporté dans la littérature jusqu'à présent. L'implication de l'existence de tels neurones multisensoriels n'est pas évidente.

Intégration multisensorielle

Dans notre étude, la majorité des neurones AV classiques et complexes du PuM montre des réponses multisensorielles suppressives et sous-additives. Les premières études sur l'intégration multisensorielle réalisées dans le SC ont pour la plupart observé des réponses multisensorielles augmentées et supra-additives (Perrault et al. 2003; Meredith et Stein 1986a; Wallace et al. 1996). Cependant, des études plus récentes ont montré une prédominance de réponses suppressives et sous-additives dans des structures considérées multisensorielles telles que VIP, PFC et le cortex auditif (Sugihara et al. 2006; Avillac et al. 2007; Kayser et al. 2008). Ces observations apportent des évidences sur le fait que l'intégration multisensorielle ne se traduit pas seulement par des réponses augmentées et supra-additives. Nos résultats concernant les profils multisensoriels du PuM sont en accord avec ces études plus récentes. Par ailleurs, le principe d'efficacité inverse a été établi sur le fait que le gain multisensoriel est d'autant plus important que les stimuli se rapprochent du seuil de perception (Stein et Meredith 1993). Comme les stimuli utilisés dans notre étude étaient très saillants, on ne peut pas exclure que ces paramètres n'aient pas influencé les profils multisensoriels des neurones du PuM.

Sélectivité catégorielle

Nous avons observé que 66 neurones présentaient une sélectivité à une catégorie au sein de la sensorialité de ces neurones. Cependant, quelle que soit la sensorialité des neurones, nous n'avons pas retrouvé de catégorie davantage représentée par ces neurones à sélectivité. Autrement dit, aucune des catégories utilisées dans notre étude (serpent, macaque et bruit) ne semble être préférentiellement représentée dans le PuM. Ceci semble être en contradiction avec la théorie d'Isbell (2006) qui stipule que de par la pression de l'évolution, seuls les individus avec une bonne représentation des prédateurs comme les serpents auraient été sélectionnés en lien avec l'évolution volumique du pulvinar. Des études électrophysiologiques ont suivies l'énonciation de cette théorie afin d'en vérifier la véracité. Non seulement, il a été montré que les neurones du pulvinar dorsal répondaient d'avantage aux serpents et surtout aux serpents en posture d'agression, mais aussi à des visages et à certaines expressions faciales, comme la surprise et la colère (Maior et al. 2010; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013 et 2014). Ces résultats étayaient bien la théorie évolutionniste. Ces différences de conclusions pourraient provenir de différences méthodologiques. En effet, dans notre étude, nous nous sommes, pour l'instant, intéressés qu'un nombre de neurones présentant une sélectivité pour une catégorie. Peut-être qu'une analyse du taux de décharges des réponses neuronales pourrait confirmer les résultats obtenus dans la littérature.

Organisation topographique

Nous n'avons pas observé d'organisation topographique du PuM selon la sensorialité des neurones. Le PuM ne présente pas non plus d'organisation rétinotopique (Allman et Kaas 1972; Gattass et al. 1978a; Bender 1981; Petersen et al. 1985). Des représentations des informations auditives et somatosensorielles selon des organisations tonotopiques et somatotopiques n'ont jamais été explorées à ce jour. On peut également imaginer une organisation de cette structure selon l'origine spatiale des informations sensorielles, ceci renseignerait de la localisation des stimuli dans l'environnement et conférerait un avantage pour les réponses motrices d'évitement ou d'orientation.

Fonctions du PuM

Notre étude montre le rôle du PuM dans le traitement des informations multisensorielles et dans l'intégration de celles-ci, comme il avait été proposé par Cappe et collaborateurs (Cappe et al. 2009a et 2009b; Cappe et al 2011). Les origines des informations sensorielles restent encore à déterminer et l'analyse des latences neuronales pourront nous aider à mieux comprendre comment s'organise le réseau sensoriel autour du pulvinar. En effet, le pulvinar médian est connecté à de multiples aires sensorielles visuelles : V4, ITC et PPC (Lyon et al. 2010; Stepniewska 2004), noyau du tractus optique (Baldauf et al. 2005), du noyau latéral postérieur (Benevento et Fallon 1975; Benevento et Standage 1983; Harting et al. 1980), du noyau thalamique réticulaire, du claustrum (Trojanowski et Jacobson 1975) et possiblement de la rétine (Itaya and Van Hoesen 1983). Les informations auditives pourraient provenir du noyau thalamique réticulaire et du cortex auditif caudal et rostral (Hackett et al. 1998; Hackett et al. 2007; Cappe et al. 2009b). Enfin, le PuM reçoit des informations d'aires multisensorielles comme SC, PPC, PFC et STP (Harting et al. 1980; Romanski et al. 1997). Si PuM présentait des latences neuronales plus courtes que celles de certaines de ces aires, nous pourrions alors les exclure des possibles sources sensorielles.

Les fonctions du PuM restent encore inconnues mais des hypothèses ont été formulées quant aux fonctions de la partie dorsale du pulvinar comprenant le PuM et le PuLd. Plus précisément, le Pu dorsal pourrait avoir un rôle dans l'attention visuelle mais également un rôle d'orientation du comportement (Kastner et Pinsk 2004; Stepniewska 2004). Puis, Isbell et le groupe de Nishijo ont apporté des évidences sur le fait que le Pu dorsal pouvait être impliqué dans la détection et la discrimination de prédateurs ou toutes autres informations environnementales qui pourraient renseigner sur la présence d'une menace qu'elle vienne d'un prédateur ou d'un congénère (Maior et al. 2010; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013 et 2014). Le système colliculus supérieur / thalamus a été proposé comme voie sous-corticale pouvant être impliquée dans la reconnaissance de prédateur/proie (Sewards et Sewards 2002). Ceci a amené le groupe de Nishijo à considérer le pulvinar dans le système colliculo-pulvinar. Maior et collaborateur (Maior et al. 2010) ont montré que des capucins dont le SC avait été lésé ne présentaient plus de comportement d'évitement des serpents. Soares et collaborateurs (Soares et al. 2017) proposent que le système colliculo-pulvinar pourrait orienter l'attention vers un stimulus émotionnel saillant. Ce système pourrait dans un premier temps détecter et dans un deuxième temps répondre aux stimuli auditifs, visuels ou audio-visuels qui requièrent une détection rapide et des réponses motrices prioritaires. Cette théorie est en accord avec la

grande connectivité du PuM (Steriade et al. 1997; Cappe et al. 2009a; Stepniewska 2004) qui pourrait permettre au PuM d'envoyer des signaux concernant les stimuli saillants à de multiples aires cérébrales dont les aires motrices (Cappe et al. 2009b). La voie colliculo-pulvinar-cortex moteur permettrait des réponses motrices très rapides. De plus, les connexions réciproques du PuM avec les aires corticales pourraient permettre une amplification du signal des informations sensorielles ascendantes. Il a été proposé que les circuits cortico-pulvino-corticaux amélioreraient le rapport signal-bruit en modulant la synchronie entre ces aires des oscillations gamma (Fries 2015; Lakatos et al. 2016). Ceci est en accord avec le fait que des oscillations gamma ont été retrouvées dans le pulvinar dorsal (Le et al. 2016) mais également dans le SC (Goddard et al. 2012). Parallèlement aux enregistrements neuronaux, nous avons enregistré les potentiels de champs locaux. Leur analyse en fonction des différentes bandes d'oscillations (principalement les oscillations gamma et alpha) nous permettrait d'étayer cette hypothèse.

4 Discussion générale

Lorsque nous évoluons dans un environnement, nous sommes constamment exposés à de multiples stimuli sensoriels que notre cerveau doit analyser. Notre cerveau doit détecter les nouvelles informations entrantes, traiter et déterminer quelles informations proviennent du même stimulus, prendre des décisions et exécuter des actions en conséquence. Dans le cas de stimuli multisensoriels, les informations apportées par nos différents canaux sensoriels sont combinées et intégrées en un seul percept. L'étude des processus d'intégration multisensorielle est essentielle pour comprendre comment nous percevons et interagissons avec notre environnement. Ce projet de thèse visait à apporter des éléments supplémentaires quant à notre compréhension des processus d'intégration multisensorielle au niveau comportemental et des réseaux cérébraux de la multisensorialité. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'intégration multisensorielle de stimuli naturels.

Il est maintenant couramment admis que la présentation conjointe de plusieurs informations sensorielles de différentes modalités peut, dans certaines conditions, faciliter la perception. Plusieurs facteurs peuvent influencer la facilitation comportementale : la congruence spatiale, la congruence temporelle et le principe d'efficacité inverse (Stein et Meredith 1993 ; Stein 2012) mais aussi la congruence sémantique (Laurienti 2004) et l'historique de modalité (Spence et al. 2001; Gondan et al. 2004). Dans notre première étude, nous avons étudié l'impact de trois de ces facteurs, que sont la saillance, la congruence sémantique et l'historique de modalité, sur les performances de détection de stimuli naturels chez le primate humain et non humain. Nous avons mis en évidence que la facilitation comportementale observée ne suit pas le principe d'efficacité inverse et n'était pas affectée par le contenu sémantique. En revanche, nous avons constaté une grande variabilité des gains multisensoriels de chacun des stimuli, accompagnée d'une variabilité des processus multisensoriels sous-jacents : les gains forts sont associés à une convergence, les gains moyens sont expliqués par le modèle de la course, alors que les gains les plus faibles et négatifs sont associés à une inhibition d'un canal sensoriel sur l'autre. Bien que l'historique de modalité soit, en partie, à l'origine de la variabilité des temps de réaction, ce facteur n'influence pas les gains multisensoriels des stimuli. De plus, nous avons découvert que certains paramètres physiques des stimuli expliquent la variation des gains et processus multisensoriels.

Les bases neuronales de l'intégration multisensorielle font l'objet de multiples recherches et de nombreuses régions cérébrales multisensorielles ont été rapportées dans le lobe temporal (Desimone et Gross 1979; Barraclough et al. 2005), frontal (Joseph et Barone 1987; Benevento et al. 1977; Sugihara et al. 2006; Romanski 2012) et pariétal (Duhamel et al. 1998; Grunewald et al. 1999; Bremmer et al. 2002a; Avillac et al. 2005; Schlack et al. 2005). De par l'organisation hiérarchique des cortex unisensoriels, les processus d'intégration multisensorielle était pensé comme étant un processus de haut niveau, ayant lieu qu'une fois le traitement des informations unisensorielles fini. Cependant, toutes les aires corticales n'ont pas été étudiées. Dans notre deuxième étude, nous avons examiné le gyrus cingulaire postérieur (GCP) dans les processus d'intégration multisensorielle et nous avons montré qu'il s'agit non seulement d'une structure multisensorielle, contenant des neurones auditifs, visuels et multisensoriels, mais également une structure intégrative, présentant des réponses multisensorielles suppressives et sous-additives. Les neurones multisensoriels de cette région présentent soit des profils de réponses classiques, soit complexes. La particularité de cette structure vient des latences neuronales qui ne varient pas selon la modalité des réponses, suggérant un rôle dans la recalibration temporelle des informations multisensorielle. Enfin, nous avons constaté que la population neuronale étudiée présente majoritairement une faible sélectivité aux stimuli et une représentation distribuée de ces stimuli, ce qui pourrait révéler d'un rôle de discrimination grossière ou de détection. Cette étude ajoute donc une nouvelle aire corticale de haut niveau dans les réseaux cérébraux de la multisensorialité.

Ceci étant dit, des preuves récentes d'interaction multisensorielle dans des aires corticales de bas niveau (Calvert et al. 1999; Ghazanfar 2009; Kayser et al. 2009; Wang et al. 2008) et des évidences anatomiques de convergences sous corticales (Cappe et al. 2007; 2009a; 2009b; 2011; Falchier et al. 2011) mettent au cause ce modèle. Dans notre troisième étude, nous avons exploré le pulvinar médian comme potentiel centre intégrateur des informations audio-visuelles et nous avons pu mettre en évidence sa nature multisensorielle et son rôle intégrateur des informations audio-visuelles. Cette étude révèle donc l'importance de prendre en compte aussi les aires sous-corticales jusque-là délaissées dans les études multisensorielles.

4.1 Effet de facteurs et intérêt des stimuli naturels

Les études pionnières de l'intégration multisensorielle ont été conduites dans les couches profondes du colliculus supérieur chez le chat (Stein et Meredith 1993). La plupart des neurones du CS présente des réponses aux stimuli multisensoriels supérieures à la somme des réponses aux stimuli unisensoriels (supra-additive), ce qui témoigne d'un effet facilitateur multisensoriel. Cette facilitation maximale est obtenue dans certaines conditions à l'origine de l'énonciation de trois règles : la congruence spatiale, la congruence temporelle et le principe d'efficacité inverse. En effet, la meilleure réponse multisensorielle est obtenue pour des stimulations provenant de la même source, à savoir dans la même région de l'espace et synchrones (Meredith et Stein 1986; Meredith et al. 1987). De plus, selon le principe d'efficacité inverse, plus des réponses neuronales ou comportementales à des stimuli sont faibles, plus le gain multisensoriel résultant de l'intégration de ces deux stimuli est fort (M A Meredith et Stein 1986b). Ces règles ont, par la suite, servi de bases pour l'étude de la multisensorialité à l'échelle physiologique mais également comportementale. La plupart de ces études comportementales ne s'est intéressée qu'à un seul de ces facteurs à la fois (Fort et al. 2002a; van Atteveldt et al. 2007; Stevenson et al. 2012). Pourtant, le groupe de Wallace a récemment mis en avant des effets d'interdépendance de ces facteurs. Des interdépendances entre les congruences spatiale et temporelle lors d'une tâche de localisation de stimuli AV et une influence de la localisation des stimuli sur la capacité à juger les stimuli synchrones (Stevenson et al. 2012b). De plus, la localisation des stimuli module l'effet de la saillance sur le gain multisensoriel, lors d'une tâche de localisation de stimuli A, V et AV (Nidiffer et al. 2016). Enfin, les sujets sont plus enclins à juger asynchrones des stimuli audio-visuels faiblement asynchrones lors de forte saillance des stimuli, témoignant de l'interdépendance de la saillance et des aspects temporel des stimuli multisensoriels (Krueger Fister et al. 2016). Dans ce cas, les systèmes multisensoriels semblent donc compenser l'ambiguïté des stimuli en augmentant la tolérance à l'asynchronie. Par ailleurs, d'autres facteurs influençant les interactions multisensorielles ont été découverts, comme la congruence sémantique (Laurienti 2004) et l'historique de modalité (Spence et al. 2001; Gondan et al. 2004). En effet, une incongruence sémantique ralentirait les temps de réactions par rapport à des stimuli congruents (Laurienti 2004). Quant à l'historique de modalité, une répétition d'une même modalité accélérerait les temps de réaction alors qu'un changement de modalité les ralentirait (Spence et al. 2001). Cependant, la grande majorité de ces études portant sur les effets de ces facteurs ont été réalisées avec des stimuli simples (bip, flash). Or notre environnement est

rarement composé de stimuli simples, mais plus généralement de stimuli complexes comme des humains, des animaux, des objets et des paysages. Nous avons étudié les réponses comportementales à des stimuli complexes naturels lors d'une tâche de détection, en tenant compte de plusieurs de ces effets, à savoir la congruence sémantique, l'historique de modalité et la saillance. Notre étude montre que les réponses comportementales sont affectées par le changement modalité et par la saillance mais ne sont pas en accord avec le principe d'efficacité inverse et ne sont pas influencées par le contenu sémantique. Les effets de ces facteurs retrouvés dans notre étude peuvent être propres à la tâche comportementale de détection. Il est d'ailleurs assez intuitif de penser qu'une compréhension du contenu sémantique n'était pas nécessaire pour réaliser la tâche.

Notre étude est également la première étude multisensorielle à utiliser des stimuli complexes naturels en aussi grand nombre. Il est vrai que l'utilisation d'un grand set de stimuli complexes rend l'analyse plus difficile, comme notamment le fait de déterminer le seuil de perception des stimuli. Cependant, cette étude a révélé la grande richesse des gains et des processus multisensoriels de stimuli naturels qui s'est avérée, en partie, expliquée par les paramètres physiques des stimuli. Ce facteur n'est pas encore pris en compte dans les études multisensorielles, ce qui souligne l'importance d'étudier aussi les propriétés des processus multisensoriels de stimuli naturels. Même si cette étude a utilisé des stimuli complexes naturels, les stimuli de notre environnement sont rarement statiques comme dans notre étude. Pour se rapprocher davantage de conditions écologiques, des stimuli en mouvement sous forme de vidéo pourraient être utilisés. Dans ce cas, les réponses comportementales pourraient dépendre d'autres facteurs ou d'un ordre hiérarchique différent de ces facteurs, tout comme on peut supposer que dans une tâche comportementale où le contenu sémantique jouerait un rôle, les paramètres physiques des stimuli n'affecteraient les réponses comportementales que de façon secondaire.

Par ailleurs, l'utilisation de différentes catégories de stimuli naturels dans nos études électrophysiologiques dans le pulvinar médian et le gyrus cingulaire postérieur a permis de révéler l'existence de neurones multisensoriels complexes dans ces deux structures. Pour rappel, ces neurones peuvent être classés dans une modalité (par ex V) pour une catégorie de stimuli (par ex macaque) et classés dans une autre modalité (par ex AV) pour une autre catégorie (par ex serpent). L'existence de tels neurones n'a jamais été rapportée dans la littérature. Ceci est certainement dû au fait que la plupart des études utilisait des stimuli simples (Avillac et al. 2005; Lakatos et al. 2007; Wang et al. 2008) ou des stimuli appartenant

à une même catégorie (Ghazanfar et al. 2005). Ceci montre une nouvelle fois l'importance d'étudier la multisensorialité de stimuli variés et naturels.

4.2 Effets des oscillations

La facilitation multisensorielle peut agir sur les activités cérébrales comme nous l'avons vu précédemment, mais également sur les latences des activités cérébrales (Barraclough et al. 2005; Avillac et al. 2007; Rowland et al. 2007; Wang et al. 2008) ou/et sur l'activité oscillatoire (Lakatos et al. 2007; Kayser et al. 2008). Il est maintenant admis que l'activité oscillatoire va jouer sur notre capacité à percevoir un stimulus (Busch et al. 2009). En effet, si un stimulus est présenté au pic d'une phase oscillatoire, alors le stimulus sera perçu ; à l'inverse, si le stimulus est présenté au creux de l'oscillation, alors il sera moins bien perçu. Or, une stimulation multisensorielle va réinitialiser la phase des oscillations de deux cortex sensoriels (Lakatos et al. 2007). Plus précisément, un stimulus somatosensoriel agit de manière croisée sur le cortex auditif primaire : le signal somatosensoriel réinitialise la phase des oscillations du cortex auditif et de ce fait, les potentiels d'action codant pour le stimulus auditif arrivent à la phase de la plus haute excitabilité, améliorant ainsi le traitement auditif (Lakatos et al. 2007). Les auteurs ont observé que ce mécanisme de réinitialisation de phase avait seulement des influences modulatrices, plutôt que conductrices d'informations sensorielles (Lakatos et al. 2009). De plus, la synchronisation de phase est un autre mécanisme oscillatoire permettant la communication entre de deux aires cérébrales (Fries 2005). Des enregistrements intracérébraux chez l'homme ont permis de montrer que la réinitialisation de phase des oscillations induite par des stimuli multisensoriels engendrait une synchronisation rapide d'aires cérébrales à l'origine de réponses comportementales rapides (Mercier et al. 2013 et 2015). Ceci montre que les processus oscillatoires influencent l'intégration multisensorielle et donc la perception de notre environnement mais également jouent un rôle comportemental. De ce fait, il paraît important d'étudier les processus oscillatoires de nos enregistrements de potentiels de champs locaux en lien avec les activités neuronales afin de mieux comprendre les mécanismes qui gouvernent l'intégration multisensorielle dans le GCP et PuM. Il est possible, là aussi, que les mécanismes oscillatoires et/ou la force de ces mécanismes à l'origine de la facilitation multisensorielle varient selon la condition et la tâche comportementale et donc la charge cognitive engagée. Comme les deux

expériences se sont déroulées exactement dans les mêmes conditions avec les mêmes singes, nous pourrions déterminer si les deux aires partagent les mêmes mécanismes oscillatoires.

Les processus attentionnels sont un bel exemple de l'effet des oscillations sur notre perception. Lakatos et collaborateurs (Lakatos et al. 2009) ont observé une réinitialisation de phase des oscillations dans les cortex auditif et visuel primaires quand l'animal porte son attention sur des stimuli, respectivement, visuels et auditifs. Cependant, ce mécanisme de réinitialisation de phase n'apportait que des influences modulatrices, plutôt que conductrices d'informations sensorielles (Lakatos et al. 2009). Les auteurs ont proposé que cette modulation par réinitialisation de phase médiée par des signaux pourrait être l'œuvre de projections thalamo-corticales, sous le contrôle inhibiteur du noyau thalamique réticulé. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, le pulvinar, par ses multiples connexions avec le cortex et les boucles thalamo-corticales, pourrait synchroniser des aires corticales distantes, facilitant ainsi leur communication. Ceci suggère un rôle dans l'attention du pulvinar, hypothèse développée par Shipp et collaborateurs qui ont impliqué le pulvinar dans l'aiguillage attentionnel (Shipp 2003). En effet, si plusieurs stimuli sont présents dans l'environnement, les signaux associés à différentes oscillations pourraient tous les deux impliquer le pulvinar. Or s'il s'agit de signaux en concurrence, un signal va nécessairement dominer l'autre, se traduisant par une attention sélective pour ce stimulus. De ce fait, la grande connectivité du pulvinar est un réel atout pour permettre l'aiguillage attentionnel entre plusieurs stimuli.

La perception est modifiée non seulement par ces mécanismes « bottom up » de l'attention, mais également par des mécanismes « top down ». En effet, une étude a examiné comment les contraintes attentionnelles peuvent avoir une influence sur les performances dans une tâche de détection et dans une tâche de localisation spatiale de stimuli multisensoriels (Sperdin et al. 2010). Lorsque l'attention était portée sur les caractéristiques spatiales des stimuli, la facilitation multisensorielle observée pendant la tâche de détection n'était pas altérée. En revanche, la capacité des sujets à les localiser spatialement était fortement diminuée. Ces résultats suggèrent des phénomènes de priorité « top down » dans le traitement des informations multisensorielles.

4.3 Bases neuronales et système pulvino-cingulaire

De par l'organisation hiérarchique des systèmes unisensoriels, l'intégration multisensorielle a d'abord été pensée comme un processus de haut niveau, n'ayant lieu uniquement au sommet de la pyramide du traitement des informations sensorielles. Plusieurs aires corticales ont, en effet, été impliquées dans ces processus (STS, PFC, IPC). Cependant, le GCP qui est décrit comme étant une aire corticale de haut niveau, à fonctions cognitives (Gusnard et Raichle 2001; Pearson et al. 2011; Brewer et al. 2013; Insel et Takehara-Nishiuchi 2013; Leech et Sharp 2014) et qui est connecté à des nombreuses aires corticales multisensorielles (STS, PFC, PPC) (Vogt et al. 1979; Vogt et Pandya 1987; Baleyrier et Mauguier 1980) n'a jamais été examiné pour ses éventuelles fonctions multisensorielles. Nous avons exploré cette aire et montré l'existence de neurones sensoriels et plus particulièrement multisensoriels. Cependant, des preuves anatomiques et électrophysiologiques de convergences multisensorielles dans des aires corticales sensorielles de bas niveau, considérées comme unisensorielles, ont remis en question le modèle hiérarchique du traitement multisensoriel (Calvert et al. 1999; Wang et al. 2008; Kayser et al. 2008; Ghazanfar 2009; Ghazanfar et Schroeder 2006). Cette nouvelle donnée a soulevé la question de l'implication des aires sous corticales, et notamment du thalamus, dans les processus d'intégration multisensorielle. L'étude de la connectivité du thalamus aux différentes aires corticales sensorielles a permis de mettre en évidence des potentiels centres intégrateurs dans le thalamus tels que PuM, LP, VPL, MD et CL (Cappe et al. 2007; 2009a; 2009b; 2011; Falchier et al. 2011). Nous avons examiné l'un de ces candidats les plus prometteurs, le PuM et nous avons pu mettre en évidence des neurones multisensoriels dans cette région. Nos résultats confirment et complètent les résultats récents sur l'implication d'aires sous corticales impliquées dans le traitement des informations multisensorielles. De ce fait, les réseaux cérébraux de la multisensorialité comprennent des connexions cortico-corticales à haut niveau et à bas niveau mais également thalamo-corticales, les rendant ainsi plus complexes. Cette grande diversité des connexions entre le thalamus et les aires corticales sensorielles témoigne d'un système distribué dont le rôle reste à déterminer.

Par ailleurs, nous avons observé des latences neuronales visuelles courtes dans le GCP. Des études antérieures ont révélé des connexions avec le pulvinar médian et le claustrum (Baleyrier et Mauguier 1980 et 1985; Vogt et al. 1987b). De ce fait, le PuM apparaît comme étant une possible source des informations sensorielles du GCP. Comme nos deux études

électrophysiologiques ont été réalisées exactement dans les mêmes conditions, avec les mêmes stimuli, ceci nous permet de comparer les résultats obtenus des deux structures étudiées. La première similarité est que nous avons observé des neurones auditifs, visuels et multisensoriels dans les deux structures. De plus, les neurones multisensoriels de ces deux structures prennent des formes classiques et complexes. Malgré le fait que nous ne puissions pas exclure que d'autres aires pourraient également contenir des neurones complexes sans qu'ils aient été découverts pour des raisons notamment de stimuli testés, on peut également imaginer que ces neurones soient spécifiques à certaines structures et ne se retrouveraient pas dans toutes les aires. Par exemple, le STS traite préférentiellement les stimuli voix/visage (Calvert 2001; Ghazanfar et al. 2008; Chandrasekaran et Ghazanfar 2009; Watson et al. 2014), il se pourrait donc que ce soit difficile de pouvoir observer ce type de neurones dans cette aire. De plus, le PuM et le GCP ont des profils de réponses multisensorielles très similaires, à savoir des réponses majoritairement suppressives et sous-additives. Même si la saillance et le changement de modalité influencent les propriétés intégratives des neurones multisensoriels (Stein et al. 1993; Gondan et al. 2004), il ne semble pas que ces facteurs puissent être à l'origine des profils multisensoriels. Ces résultats semblent donc en faveur de propriétés multisensorielles communes de ces deux populations neuronales. Enfin, ces deux structures ont été impliquées dans des fonctions similaires, comme l'attention (Perryman et al. 1980; Petersen et al. 1985; Bush 2011; Heilbronner et al. 2011; Leech et Sharp 2014) et l'orientation du comportement (Acuña et al. 1983; Petersen et al. 1985; Yirmiya et Hocherman 1987; Magariños-Ascone et al. 1988; Benevento et Port 1995; Hayden et al. 2008 et 2010; Pearson et al. 2009 et 2011). Toutes ces similitudes sont autant d'évidences que le PuM et le GCP pourrait appartenir à un même système impliqué dans des fonctions communes à ces deux structures. Ceci est en accord avec l'hypothèse de Mesulam (1981 et 1990) selon laquelle le GCP, le PFC, ainsi que le PuM constitueraient un « réseau de grande échelle » consacré à attention spatiale.

4.4 Intégration multisensorielle et charge cognitive

L'intégration d'informations sensorielles permet d'unifier des informations provenant d'un même stimulus et sous certaines conditions, permet d'améliorer notre perception. Ce gain perceptif provient d'une diminution de l'ambiguïté se traduisant par une réduction des temps de réaction et une augmentation des performances (Hershenson et al. 1962). Cette amélioration perceptive et comportementale a été rapportée dans des tâches de détection (Molholm et al. 2002; Teder-Sälejärvi et al. 2002; Sperdin et al. 2009; Otto et al. 2013) et de discrimination (Giard et Peronnet 1999; Fort et al. 2002; Rinne et al. 2009; Werner et Noppeney 2010b). Nous avons vu précédemment que ces processus multisensoriels sont dépendants de facteurs dans lequel l'expérience est effectuée. On peut alors se demander si, dans des mêmes conditions expérimentales (même facteurs, même sujets, même stimuli), le gain multisensoriel serait toujours observé dans chacune de ces tâches. En effet, la tâche comportementale et donc la charge cognitive pourrait, elle-aussi, influencer notre perception et notre comportement. Plusieurs études ont d'ailleurs apporté des évidences quant à l'effet de la tâche dans la facilitation multisensorielle. En effet, Barone et collaborateurs ont montré que des interactions audio-visuelles existaient dans le cortex visuel primaire, se traduisant par une réduction des latences neuronales (Wang et al. 2008). Cependant, ce phénomène était visible seulement quand le singe devait détecter le stimulus et non en conditions passives. Cette modulation des réponses neuronales par la tâche a également été retrouvée dans le cortex auditif (Brosch et al. 2005) et dans le cortex pariétal (Gifford et Cohen 2004).

Cette dépendance des réponses multisensorielles à la nature de tâche a également été rapportée, chez l'homme, grâce à des études des potentiels évoqués. En effet, la charge cognitive et les capacités perceptives influencent les cartes d'activations corticales des interactions multisensorielles, ainsi que leur déroulement temporel (Giard et Peronnet 1999; Fort et al. 2002a et 2002b). Bien que des interactions multisensorielles étaient rapportées dans le cortex visuel lors de tâches de détection et d'identification, l'amplitude du potentiel évoqué était diminuée quand les sujets devaient identifier les objets. De plus, l'activité évoquée par le cortex auditif (Rinne et al. 2009) peut être modulée par la charge mnésique. Ces résultats suggèrent que différents réseaux d'interactions multisensorielles sont impliqués selon des processus perceptifs et cognitifs engagés pour réaliser une tâche. Bien que la charge cognitive influence la perception et les réponses comportementales, la force de cette dépendance à la tâche et les règles qui les gouvernent restent à déterminer. Qu'en est-il lorsque ces tâches sont

réalisées dans les mêmes conditions, avec les mêmes stimuli et chez les mêmes sujets? Dans quelle mesure la charge cognitive engagée dans chacune de ces tâches augmente-t-elle le gain comportemental ? Comment varient les effets des facteurs et leur ordre d'importance selon la charge cognitive ?

4.5 Conclusion et perspectives

Il est maintenant établi que la facilitation multisensorielle répond à certaines règles. Les premières à avoir été établies sont les règles de congruence spatiale, temporelle et d'efficacité inverse et sont la preuve d'effet de facteurs sur l'intégration sensorielle (localisation, synchronicité et saillance). Depuis lors, d'autres facteurs ont été mis en évidence, à savoir la congruence sémantique et l'historique de modalité. Ici, nous avons montré que, lors d'une tâche de détection utilisant de très nombreux stimuli, la congruence sémantique n'influence pas le traitement multisensoriel et la réponse comportementale mais qu'en revanche le contenu physique de stimuli et l'historique de modalité le peuvent. Ceci ne pourrait être le cas uniquement pour des stimuli naturels et/ou dans une tâche de détection. Par ailleurs, la tâche et la charge cognitive associée peuvent également affecter les processus intégratifs de certaines aires cérébrales. Enfin, des processus oscillatoires, comme l'attention, peuvent interagir avec les processus multisensoriels, modifiant ainsi notre perception et notre comportement. Tous ces éléments sont autant de paramètres dont il faudrait tenir compte pour permettre une meilleure compréhension des processus multisensoriels de chacune des aires cérébrales multisensorielles, pour faciliter leurs comparaisons et pour déterminer, sur la base de ces critères, les différents réseaux cérébraux de la multisensorialité.

Bien que certaines aires cérébrales soient bien documentées dans la littérature, les réseaux cérébraux de la multisensorialité sont encore mal définis. Longtemps, l'intégration multisensorielle a été définie comme un processus de haut niveau, ce qui a limité les recherches aux aires corticales impliquées dans le traitement de haut niveau des informations sensorielles. Ces travaux de thèse ont notamment permis de montrer l'implication d'une nouvelle région dans ces processus multisensoriels, le gyrus cingulaire postérieur. Récemment, le modèle hiérarchique du traitement de l'information multisensorielle a été mis à mal par des évidences d'interactions multisensorielles dans des aires sensorielles de bas niveau, pensées alors comme étant unisensorielles. Comme le suggère l'anatomie, nos travaux

confirment que des structures sous corticales thalamiques comme le pulvinar médian sont eux-aussi engagés dans le traitement des informations multisensorielles. Une grande partie du cerveau semble être impliquée dans l'intégration multisensorielle et ce constat soulève deux questions, la première est : Existe-t-il d'autres aires cérébrales impliquées dans ces processus ? En effet, nous pouvons supposer que d'autres structures peuvent faire partie des réseaux de la multisensorialité sans qu'elles aient été identifiées. Il est donc primordial de continuer à explorer de nouvelles aires corticales et sous corticales dans le cadre du traitement multisensoriel et pas seulement audio-visuel. La deuxième question est : existe-t-il des réseaux multisensoriels différents et comment s'organisent-ils ? En effet, les patterns spatio-temporels des activités corticales liées à l'intégration multisensorielle semblent différer selon la tâche comportementale, suggérant différents réseaux cérébraux impliqués dans les processus intégratifs selon la charge cognitive. Parallèlement à l'exploration de nouvelles structures multisensorielles, il serait intéressant d'étudier plus précisément ces différents réseaux multisensoriels pour des niveaux différents de charge cognitive. La question est de savoir si ces réseaux cérébraux sont organisés hiérarchiquement, en fonction du niveau de traitement des stimuli, ou en fonction du niveau de charge cognitive ? Quelle est la place des aires corticales de bas niveau et celle des aires sous corticales comme le pulvinar médian ? Existe-t-il des régions clés systématiquement impliquées dans l'intégration multisensorielle ? Les différents réseaux cérébraux liés aux tâches laissent effectivement penser que l'intégration multisensorielle implique divers mécanismes et divers systèmes neuronaux largement distribués dans le cerveau. L'hypothèse selon laquelle l'intégration multisensorielle pourrait se produire en faisant intervenir systématiquement une aire corticale ou sous-corticale donnée, région qui serait alors clé pour le traitement multisensoriel est également à considérer.

Références bibliographiques

Acuña, C., J. Cudeiro, F. Gonzalez, J. M. Alonso, and R. Perez. 1990. "Lateral-Posterior and Pulvinar Reaching Cells--Comparison with Parietal Area 5a: A Study in Behaving Macaca Nemestrina Monkeys." *Experimental Brain Research* 82 (1): 158–66. doi:10.1007/BF00230847.

Acuña, Carlos, F. Gonzalez, and R. Dominguez. 1983. "Sensorimotor Unit Activity Related to Intention in the Pulvinar of Behaving Cebus Apella Monkeys." *Experimental Brain Research* 52 (3): 411–22. doi:10.1007/BF00238034.

Adams, Michelle M., Patrick R. Hof, Ricardo Gattass, Maree J. Webster, and Leslie G. Ungerleider. 2000. "Visual Cortical Projections and Chemoarchitecture of Macaque Monkey Pulvinar." *The Journal of Comparative Neurology* 419 (3): 377–93. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(20000410)419:3<377::AID-CNE9>3.0.CO;2-E.

Allen, Annette E, Christopher A Procyk, Timothy M Brown, and Robert J Lucas. 2016. "Convergence of Visual and Whisker Responses in the Primary Somatosensory Thalamus (Ventral Posterior Medial Region) of the Mouse." *The Journal of Physiology* 58 (12): 7250–57. doi:10.1113/JP272791.

Allman, Brian L, and M Alex Meredith. 2007. "Multisensory Processing In 'unimodal' neurons: Cross-Modal Subthreshold Auditory Effects in Cat Extrastriate Visual Cortex." *Journal of Neurophysiology* 98 (1): 545–49. doi:10.1152/jn.00173.2007.

Allman, John M., and Jon H. Kaas. 1972. "A Representation of the Visual Field in the Caudal Third of the Middle Temporal Gyrus of the Owl Monkey." *Brain Research* 40: 291–302.

Alsaadi, T., J.R. Binder, R.M. Lazar, T. Doorani, and J.P. Mohr. 2000. "Pure Topographic Disorientation: A Distinctive Syndrome with Varied Localization." *American Academy of Neurology* 54: 1864–66.

Amiez, Céline, Jean Paul Joseph, and Emmanuel Procyk. 2005. "Anterior Cingulate Error-Related Activity Is Modulated by Predicted Reward." *European Journal of Neuroscience* 21 (12): 3447–52. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04170.x.

Amiez, C., J. P. Joseph, and E. Procyk. 2006. "Reward Encoding in the Monkey Anterior Cingulate Cortex." *Cerebral Cortex* 16 (7): 1040–55. doi:10.1093/cercor/bhj046.

Andersen, R A, C Asanuma, and W M Cowan. 1985. "Callosal and Prefrontal Associational Projecting Cell Populations in Area 7A of the Macaque Monkey: A Study Using Retrogradely Transported Fluorescent Dyes." *The Journal of Comparative Neurology* 232 (4): 443–55. doi:10.1002/cne.902320403.

Andersen, R A, C Asanuma, G Essick, and R M Siegel. 1990. "Corticocortical Connections of Anatomically Defined Subdivisions within the Inferior Parietal Lobe." *The Journal of Comparative Neurology* 296: 65–113.

Andersen, Richard A. 1995. "Encoding of Intention and Spatial Location in the Posterior Parietal Cortex." *Cerebral Cortex* 5 (5): 457–69. doi:10.1093/cercor/5.5.457.

Arcizet, Fabrice, Koorosh Mirpour, and James W. Bisley. 2011. "A Pure Salience Response in

Posterior Parietal Cortex." *Cerebral Cortex* 21 (11): 2498–2506. doi:10.1093/cercor/bhr035.

Aron, Adam R., Trevor W. Robbins, and Russell A. Poldrack. 2004. "Inhibition and the Right Inferior Frontal Cortex." *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/j.tics.2004.02.010.

Avanzini, G., G. Broggi, S. Franceschetti, and R. Spreafico. 1980. "Multisensory Convergence and Interaction in the Pulvinar-Lateralis Posterior Complex of the Cat's Thalamus." *Neuroscience Letters* 19 (1): 27–32. doi:10.1016/0304-3940(80)90250-5.

Avillac, Marie, Suliann Ben Hamed, and Jean-René Duhamel. 2007. "Multisensory Integration in the Ventral Intraparietal Area of the Macaque Monkey." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27 (8): 1922–32. doi:10.1523/JNEUROSCI.2646-06.2007.

Avillac, Marie, Sophie Denève, Etienne Olivier, Alexandre Pouget, and Jean-René Duhamel. 2005. "Reference Frames for Representing Visual and Tactile Locations in Parietal Cortex." *Nature Neuroscience* 8 (7): 941–49. doi:10.1038/nn1480.

Baizer, Joan S, Robert Desimone, and Leslie G Ungerleider. 1993. "Comparison of Subcortical Connections of Inferior Temporal and Posterior Parietal Cortex in Monkeys." *Visual Neuroscience*. doi:10.1017/S0952523800003229.

Baizer, Joan S, Leslie G Ungerleider, and Robert Desimone. 1991. "Organization of Visual Inputs to the Inferior Temporal and Posterior Parietal Cortex in Macaques." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 11 (1): 168–90. doi:10.3389/fphys.2014.00280.

Bajo, Victoria M., Fernando R. Nodal, Jennifer K. Bizley, David R. Moore, and Andrew J. King. 2007. "The Ferret Auditory Cortex: Descending Projections to the Inferior Colliculus." *Cerebral Cortex* 17 (2): 475–91. doi:10.1093/cercor/bhj164.

Baldauf, Zsolt B., Siting Wang, Ranida D. Chomsung, Paul J. May, and Martha E. Bickford. 2005. "Ultrastructural Analysis of Projections to the Pulvinar Nucleus of the Cat. II: Pretectum." *Journal of Comparative Neurology* 485 (2): 108–26. doi:10.1002/cne.20487.

Baleyrier, C, and F Mauguier. 1985. "Anatomical Evidence for Medial Pulvinar Connections with the Posterior Cingulate Cortex, the Retrosplenial Area, and the Posterior Parahippocampal Gyrus in Monkeys." *The Journal of Comparative Neurology* 232 (2): 219–28. doi:10.1002/cne.902320207.

Baleyrier, C, and F. Mauguière. 1987. "Network Organization of the Connectivity between Parietal Area 7, Posterior Cingulate Cortex and Medial Pulvinar Nucleus: A Double Fluorescent Tracer Study in Monkey." *Experimental Brain Research* 66 (2): 385–93. doi:10.1007/BF00243312.

Baleyrier, Christine, and Francois Mauguier. 1980. "The Duality of the Cingulate Gyrus in Monkeys; Neuroanatomical Study and Functional Hypothesis." *Brain* 103: 525–54.

Barbas, H. 1993. "Organization of Cortical Afferent Input to the Orbitofrontal Area in the Rhesus Monkey." *Neuroscience* 56 (4): 841–64.

Barbas, H. 1988. "Anatomic Organization of Basoventral and Mediodorsal Visual Recipient Prefrontal Regions in the Rhesus Monkey." *Journal of Comparative Neurology* 276 (3): 313–42. doi:10.1002/cne.902760302.

Barone, Pascal. 2010. "Is the Primary Visual Cortex Multisensory?. Comment on 'Crossmodal

Influences on Visual Perception' by Prof. Ladan Shams." *Physics of Life Reviews*. doi:10.1016/j.plrev.2010.07.002.

Barracough, Nick E, D K Xiao, Chris I Baker, Mike W Oram, and David I Perrett. 2005. "Integration of Visual and Auditory Information by Superior Temporal Sulcus Neurons Responsive to the Sight of Actions." *Journal of Cognitive Neuroscience* 17 (3): 377–91. doi:0898929053279586.

Baum, Sarah H., Randi C. Martin, A. Cris Hamilton, and Michael S. Beauchamp. 2012. "Multisensory Speech Perception without the Left Superior Temporal Sulcus." *NeuroImage* 62 (3): 1825–32. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.034.

Beauchamp, Michael S. 2005. "Statistical Criteria in fMRI Studies of Multisensory Integration." *Neuroinformatics* 3 (2): 93–113. doi:10.1385/NI.

Beauchamp, Michael S., Nafi E. Yasar, Richard E. Frye, and Tony Ro. 2008. "Touch, Sound and Vision in Human Superior Temporal Sulcus." *NeuroImage* 41 (3): 1011–20. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.015.

Beauchamp, Michael S, Audrey R Nath, and Siavash Pasalar. 2010. "fMRI-Guided Transcranial Magnetic Stimulation Reveals That the Superior Temporal Sulcus Is a Cortical Locus of the McGurk Effect." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (7): 2414–17. doi:10.1523/JNEUROSCI.4865-09.2010.

Beer, Anton L, Tina Plank, Georg Meyer, and Mark W Greenlee. 2013. "Combined Diffusion-Weighted and Functional Magnetic Resonance Imaging Reveals a Temporal-Occipital Network Involved in Auditory-Visual Object Processing." *Front Integr Neurosci* 7 (February): 5. doi:10.3389/fnint.2013.00005.

Bell, A. H., B. D. Corneil, D. P. Munoz, and M. A. Meredith. 2003. "Engagement of Visual Fixation Suppresses Sensory Responsiveness and Multisensory Integration in the Primate Superior Colliculus." *European Journal of Neuroscience* 18 (10): 2867–73. doi:10.1111/j.1460-9568.2003.02976.x.

Bell, Andrew H, Brian D Corneil, M Alex Meredith, and Doug P Munoz. 2001. "The Influence of Stimulus Properties on Multisensory Processing in the Awake Primate Superior Colliculus." *Canadian Journal of Experimental Psychology* 55 (2): 123–32. doi:10.1037/h0087359.

Bender, D B. 1981. "Retinotopic Organization of Macaque Pulvinar." *Journal of Neurophysiology* 46.

Bender, D B. 1982. "Receptive-Field Properties of Neurons in the Macaque Inferior Pulvinar." *Journal of Neurophysiology* 48 (1): 1–17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7119838>.

Benevento, L.A., James Fallon, B.J. Davis, and Michael Rezak. 1977. "Auditory-Visual Interaction in Single Cells in the Cortex of the Superior Temporal Sulcus and the Orbital Frontal Cortex of the Macaque Monkey." *Experimental Neurology* 57 (3): 849–72. doi:10.1016/0014-4886(77)90112-1.

Benevento, L A, and James H Fallon. 1975. "The Ascending Projections of the Superior Colliculus in the Rhesus Monkey (Macaca Mulatta)." *The Journal of Comparative Neurology* 160: 339–61. doi:10.1002/cne.901600306.

Benevento, LA Louis A, and JD Port. 1995. "Single Neurons with Both Form/color Differential

Responses and Saccade-Related Responses in the Nonretinotopic Pulvinar of the Behaving Macaque Monkey." *Visual Neuroscience* 12: 523–44.
<http://journals.cambridge.org/production/action/cjoGetFulltext?fulltextid=4621172>.

Benevento, Louis A, and Gregg P Standage. 1983. "The Organization of Projections of the Retinorecipient and Nonretinorecipient Nuclei of the Pretectal Complex and Layers of the Superior Colliculus to the Lateral Pulvinar and Medial Pulvinar in the Macaque Monkey." *Journal of Comparative Neurology* 217 (3): 307–36. doi:10.1002/cne.902170307.

Bernstein, Lynne E, Edward T Auer Jr, Jean K Moore, Curtis W Ponton, Manual Don, and Manbir Singh. 2002. "Visual Speech Perception without Primary Auditory Cortex Activation." *Neuroreport* 13 (3): 311–15. doi:10.1097/00001756-200203040-00013.

Bertelson, Paul, and Monique Radeau. 1981. "Cross-Modal Bias and Perceptual Fusion with Auditory-Visual Spatial Discordance." *Perception & Psychophysics* 29 (6): 578–84. doi:10.3758/BF03214277.

Bertelson, Paul, Jean Vroomen, Beatrice De Gelder, and Jon Driver. 2000. "The Ventriloquist Effect Does Not Depend on the Direction of Deliberate Visual Attention." *Perception and Psychophysics* 62 (2): 321–32. doi:10.3758/BF03194427.

Bischoff, M., B. Walter, C. R. Blecker, K. Morgen, D. Vaitl, and G. Sammer. 2007. "Utilizing the Ventriloquism-Effect to Investigate Audio-Visual Binding." *Neuropsychologia* 45 (3): 578–86. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.008.

Bishop, Christopher W, and Lee M Miller. 2009. "A Multisensory Cortical Network for Understanding Speech in Noise." *Journal of Cognitive Neuroscience* 21 (9): 1790–1805. doi:10.1162/jocn.2009.21118.

Bisley, James W, Koorosh Mirpour, Fabrice Arcizet, and Wei Song Ong. 2011. "The Role of the Lateral Intraparietal Area in Orienting Attention and Its Implications for Visual Search." *The European Journal of Neuroscience* 33 (11): 1982–90. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07700.x.

Blatt, G J, R. A. Andersen, and G R Stoner. 1990. "Visual Receptive Field Organization and Cortico-Cortical Connections of the Lateral Intraparietal Area (Area LIP) in the Macaque." *The Journal of Comparative Neurology* 299 (4): 421–45. doi:10.1002/cne.902990404.

Blurton, Steven P, Mark W Greenlee, and Matthias Gondan. 2014. "Multisensory Processing of Redundant Information in Go/no-Go and Choice Responses." *Attention, Perception & Psychophysics* 76 (4): 1212–33. doi:10.3758/s13414-014-0644-0.

Bolognini, Nadia, Francesca Frassinetti, Andrea Serino, and Elisabetta Làdavas. 2005. "'Acoustical Vision' of below Threshold Stimuli: Interaction among Spatially Converging Audiovisual Inputs." *Experimental Brain Research* 160 (3): 273–82. doi:10.1007/s00221-004-2005-z.

Boussaoud, D., L. G. Ungerleider, and R. Desimone. 1990. "Pathways for Motion Analysis: Cortical Connections of the Medial Superior Temporal and Fundus of the Superior Temporal Visual Areas in the Macaque." *Journal of Comparative Neurology* 296 (3): 462–95. doi:10.1002/cne.902960311.

Bremmer, F, W Graf, S Ben Hamed, and J R Duhamel. 1999. "Eye Position Encoding in the Macaque Ventral Intraparietal Area (VIP)." *NeuroReport* 10 (4): 873–78. doi:10.1097/00001756-199903170-00037.

Bremmer, Frank, Frank Bremmer, F Klam, F Klam, Jean-Rene R Duhamel, Jean-Rene R Duhamel, S Ben Hamed, S Ben Hamed, Werner Graf, and Werner Graf. 2002a. "Visual-Vestibular Interactive Responses in the Macaque Ventral Intraparietal Area (VIP)." *Eur. J. Neurosci.* 16 (8): 1569–86. doi:2206 [pii].

Bremmer, Frank, Jean René Duhamel, Suliann Ben Hamed, and Werner Graf. 2002b. "Heading Encoding in the Macaque Ventral Intraparietal Area (VIP)." *European Journal of Neuroscience* 16 (8): 1554–68. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02207.x.

Brevet-Aeby, Charlotte, Jerome Brunelin, Sylvain Iceta, Catherine Padovan, and Emmanuel Poulet. 2016. "Prefrontal Cortex and Impulsivity: Interest of Noninvasive Brain Stimulation." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.028.

Brewer, Judson A, Kathleen A Garrison, and Susan Whitfield-Gabrieli. 2013. "What about The 'self' is Processed in the Posterior Cingulate Cortex?" *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (October): Article 647. doi:10.3389/fnhum.2013.00647.

Brosch, Michael, Elena Selezneva, and Henning Scheich. 2005. "Nonauditory Events of a Behavioral Procedure Activate Auditory Cortex of Highly Trained Monkeys." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (29): 6797–6806. doi:10.1523/JNEUROSCI.1571-05.2005.

Bruce, C J, Robert Desimone, and Charles G Gross. 1986. "Both Striate Cortex and Superior Colliculus Contribute to Visual Properties of Neurons in Superior Temporal Polysensory Area of Macaque Monkey." *Journal of Neurophysiology* 55 (5): 1057–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3711967>.

Bruce, Charles, Robert Desimone, Charles G Gross, and G Gross. 1981. "Visual Properties of Neurons in a Polysensory Area in Superior Temporal Sulcus of the Macaque . Visual Properties of Neurons in a Polysensory Area in Superior Temporal Sulcus of the Macaque." *Journal of Neurophysiology* 46 (2): 369–84.

Buckner, Randy L., Jessica R. Andrews-Hanna, and Daniel L. Schacter. 2008. "The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences*. doi:10.1196/annals.1440.011.

Bullier, Jean, Jeffrey D. Schall, and Anne Morel. 1996. "Functional Streams in Occipito-Frontal Connections in the Monkey." *Behavioural Brain Research* 76 (1–2): 89–97. doi:10.1016/0166-4328(95)00182-4.

Burgess, Paul W., Emma Veitch, Angela De Lacy Costello, and Tim Shallice. 2000. "The Cognitive and Neuroanatomical Correlates of Multitasking." *Neuropsychologia* 38 (6): 848–63. doi:10.1016/S0028-3932(99)00134-7.

Busch, Niko A, Julien Dubois, and Rufin VanRullen. 2009. "The Phase of Ongoing EEG Oscillations Predicts Visual Perception." *J Neurosci* 29 (24): 7869–76. doi:10.1523/JNEUROSCI.0113-09.2009.

Bush, George. 2011. "NIH Public Access." *Biological Psychiatry* 69 (12): 1160–67. doi:10.1016/j.biopsych.2011.01.022.Cingulate.

Bushara, Khalafalla O, Jordan Grafman, and Mark Hallett. 2001. "Neural Correlates of Auditory-Visual Stimulus Onset Asynchrony Detection." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of*

the Society for Neuroscience 21 (1): 300–304. doi:21/1/300 [pii].

Bushnell, M Catherine, Michael E Goldberg, and David Lee Robinson. 1981. “Behavioral Enhancement of Visual Responses in Monkey Cerebral Cortex. I. Modulation in Posterior Parietal Cortex Related to Selective Visual Attention.” *Journal of Neurophysiology* 46 (4): 755–72.

Callan, Akiko, Daniel Callan, and Hiroshi Ando. 2015. “An fMRI Study of the Ventriloquism Effect.” *Cerebral Cortex* 25 (11): 4248–58. doi:10.1093/cercor/bhu306.

Calvert, G.A., Ruth Campbell, and M.J. Brammer. 2000. “Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging of Crossmodal Binding in the Human Heteromodal Cortex.” *Current Biology* 10 (11): 649–657. doi:10.1016/S0960-9822(00)00513-3.

Calvert, G a. 2001b. “Crossmodal Processing in the Human Brain: Insights from Functional Neuroimaging Studies.” *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 11: 1110–23. doi:10.1093/cercor/11.12.1110.

Calvert, Gemma a., Edward T Bullmore, Michael J Brammer, Ruth Campbell, Steven C R Williams, Philip K Mcguire, Peter W R Woodruff, Susan D Iversen, and Anthony S David. 1997. “Activation of Auditory Cortex During Silent Lipreading.” *Science* 276 (5312): 593–96. doi:10.1126/science.276.5312.593.

Calvert, Gemma A, Michael J Brammer, Edward T Bullmore, Ruth Campbell, Susan D Iversen, and Anthony S David. 1999. “Response Amplification in Sensory-Specific Cortices during Crossmodal Binding.” *Neuroreport* 10 (12): 2619–23. doi:10.1097/00001756-199908200-00033.

Calvert, Gemma A, Peter C Hansen, Susan D Iversen, and Michael J Brammer. 2001a. “Detection of Audio-Visual Integration Sites in Humans by Application of Electrophysiological Criteria to the BOLD Effect.” *Neurol* 14: 427–38. doi:10.1006/nimg.2001.0812.

Cappe, C., A. Morel, and E. M. Rouiller. 2007a. “Thalamocortical and the Dual Pattern of Corticothalamic Projections of the Posterior Parietal Cortex in Macaque Monkeys.” *Neuroscience* 146 (3): 1371–87. doi:10.1016/j.neuroscience.2007.02.033.

Cappe, C., E. M. Rouiller, and P. Barone. 2009a. “Multisensory Anatomical Pathways.” *Hearing Research* 258 (1–2). Elsevier B.V.: 28–36. doi:10.1016/j.heares.2009.04.017.

Cappe, C, G Loquet, P Barone, and E Rouiller. 2007b. “Influences of Auditory and Visual Stimuli on Neurons in Auditory Cortical Areas in Monkeys Performing an Audio-Visual Detection Task.” *Society for Neuroscience: 2007*, no. 1.

Cappe, Céline, and Pascal Barone. 2005. “Heteromodal Connections Supporting Multisensory Integration at Low Levels of Cortical Processing in the Monkey.” *The European Journal of Neuroscience* 22 (11): 2886–2902. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04462.x.

Cappe, Céline, Anne Morel, Pascal Barone, and Eric M. Rouiller. 2009b. “The Thalamocortical Projection Systems in Primate: An Anatomical Support for Multisensory and Sensorimotor Interplay.” *Cerebral Cortex* 19 (9): 2025–37. doi:10.1093/cercor/bhn228.

Cappe, Céline, Micah M Murray, Pascal Barone, and Eric M Rouiller. 2010a. “Multisensory Facilitation of Behavior in Monkeys: Effects of Stimulus Intensity.” *Journal of Cognitive Neuroscience* 22 (12): 2850–63. doi:10.1162/jocn.2010.21423.

Cappe, Céline, Eric M. Rouiller, and Pascal Barone. 2011. "Cortical and Thalamic Pathways for Multisensory and Sensorimotor Interplay." In *The Neural Bases of Multisensory Processes*, 13–28.

Cappe, Céline, Antonia Thelen, Vincenzo Romei, Gregor Thut, and Micah M Murray. 2012. "Looming Signals Reveal Synergistic Principles of Multisensory Integration." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32 (4): 1171–82. doi:10.1523/JNEUROSCI.5517-11.2012.

Cappe, Céline, Gregor Thut, Vincenzo Romei, and Micah M Murray. 2010b. "Auditory-Visual Multisensory Interactions in Humans: Timing, Topography, Directionality, and Sources." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (38): 12572–80. doi:10.1523/JNEUROSCI.1099-10.2010.

Cappe, Céline, Gregor Thut, Vincenzo Romei, and Micah M. Murray. 2009c. "Selective Integration of Auditory-Visual Looming Cues by Humans." *Neuropsychologia* 47 (4): 1045–52. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.003.

Carlile, Simon, Philip Leong, and Stephanie Hyams. 1997. "The Nature and Distribution of Errors in Sound Localization by Human Listeners." *Hearing Research* 114 (1–2): 179–96. doi:10.1016/S0378-5955(97)00161-5.

Carmichael, S. T., and Joseph L. Price. 1995. "Sensory and Premotor Connections of the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Macaque Monkeys." *Journal of Comparative Neurology* 363 (4): 642–64. doi:10.1002/cne.903630409.

Cavada, Carmen, T Compañy, Jaime Tejedor, Roelf J Cruz-Rizzolo, Fernando Reinoso-Suárez, and Others. 2000. "The Anatomical Connections of the Macaque Monkey Orbitofrontal Cortex. A Review." *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 10 (3): 220–42. doi:10.1093/cercor/10.3.220.

Cavada, Carmen, and Patricia S. Goldman-Rakic. 1989a. "Posterior Parietal Cortex in Rhesus Monkey: I. Parcellation of Areas Based on Distinctive Limbic and Sensory Corticocortical Connections." *Journal of Comparative Neurology* 287 (4): 393–421. doi:10.1002/cne.902870402.

Cavada, Carmen, and Patricia S. Goldman-Rakic. 1989b. "Posterior Parietal Cortex in Rhesus Monkey: II. Evidence for Segregated Corticocortical Networks Linking Sensory and Limbic Areas with the Frontal Lobe." *Journal of Comparative Neurology* 287 (4): 422–45. doi:10.1002/cne.902870403.

Cecere, Roberto, Geraint Rees, and Vincenzo Romei. 2015. "Individual Differences in Alpha Frequency Drive Crossmodal Illusory Perception." *Current Biology* 25 (2): 231–35. doi:10.1016/j.cub.2014.11.034.

Chalupa, Leo M. 1977. "A Review of Cat and Monkey Studies Implicating the Pulvinar in Visual Function." *Behavioral Biology* 20 (2): 149–67. doi:10.1016/S0091-6773(77)90721-0.

Chandrasekaran, Chandramouli, and Asif A Ghazanfar. 2009. "Different Neural Frequency Bands Integrate Faces and Voices Differently in the Superior Temporal Sulcus." *Journal of Neurophysiology* 101 (2): 773–88. doi:10.1152/jn.90843.2008.

Chavis, Douglas A., and Deepak N. Pandya. 1976. "Further Observations on Corticofrontal Connections in the Rhesus Monkey." *Brain Research* 117 (3): 369–86. doi:10.1016/0006-8993(76)90089-5.

Chen, Yi-Chuan, and Charles Spence. 2013. "The Time-Course of the Cross-Modal Semantic

Modulation of Visual Picture Processing by Naturalistic Sounds and Spoken Words." *Multisensory Research* 26 (4): 371–86. doi:10.1163/22134808-00002420.

Clarey, J C, and D R F Irvine. 1986. "Auditory Response Properties of Neurons in the Claustrum and Putamen of the Cat." *Exp Brain Res* 61: 432–37. doi:10.1007/BF00239531.

Clarey, J C, and D R F Irvine. 1990. "The Anterior Ectosylvian Sulcal Auditory Field I N the Cat = I . an Electrophysiological Study of Its Relationship to Surrounding Auditory Cortical Fields." *The Journal of Comparative Neurology* 303: 289–303.

Clemo, H R, and Barry E Stein. 1991. "Receptive Field Properties of Somatosensory Neurons in the Cat Superior Colliculus." *Journal of Comparative Neurology* 314 (3): 534–44. doi:10.1002/cne.903140310.

Cohen, Yale E. 2009. "Multimodal Activity in the Parietal Cortex." *Hearing Research* 258 (1–2): 100–105. doi:10.1016/j.heares.2009.01.011.

Colby, Carol L, J R Duhamel, and Michael E Goldberg. 1993. "Ventral Intraparietal Area of the Macaque: Anatomic Location and Visual Response Properties." *Journal of Neurophysiology* 69 (3): 902–14. <http://jn.physiology.org/cgi/reprint/69/3/902%5Cnpapers2://publication/uuid/55795218-A770-495A-A105-C1BAF769EBA7>.

Colby, Carol L, J R Duhamel, and Michael E Goldberg. 1996. "Visual, Presaccadic, and Cognitive Activation of Single Neurons in Monkey Lateral Intraparietal Area." *Journal of Neurophysiology* 76 (5): 2841–52.

Colby, Carol L, and M E Goldberg. 1999. "Space and Attention in Parietal Cortex." *Annual Review of Neuroscience* 22: 319–49. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.319.

Colin, C., M. Radeau, A. Soquet, D. Demolin, F. Colin, and P. Deltenre. 2002. "Mismatch Negativity Evoked by the McGurk-MacDonald Effect: A Phonetic Representation within Short-Term Memory." *Clinical Neurophysiology*. doi:10.1016/S1388-2457(02)00024-X.

Colonius, Hans. 1988. "Modeling the Redundant Signals Effect by Specifying the Hazard Function." *Perception & Psychophysics* 43 (6): 604–6. doi:10.3758/BF03207750.

Colonius, Hans. 1990. "Possibly Dependent Probability of Reaction Time." *Journal of Mathematical Psychology* 34 (3): 253–75. doi:10.1016/0022-2496(90)90032-5.

Colonius, Hans. 2014. "Behavioral Measures of Multisensory Integration: Bounds on Bimodal Detection Probability." *Brain Topography*. doi:10.1007/s10548-014-0421-3.

Colonius, Hans, and James T Townsend. 1997. "Activation-State Representation of Models for the Redundant Signals Effect." In *Choice, Decision, and Measurement: Essays in Honor of R. Duncan Luce*.

Corballis, Michael C. 1998. "Interhemispheric Neural Summation in the Absence of the Corpus Callosum." *Brain* 121 (9): 1795–1807. doi:10.1093/brain/121.9.1795.

Courtin, J., T. C M Bienvenu, E. ?? Einarsson, and C. Herry. 2013. "Medial Prefrontal Cortex Neuronal Circuits in Fear Behavior." *Neuroscience*. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.03.001.

Cusick, C. G., B. Seltzer, M. Cola, and E. Griggs. 1995. "Chemoarchitectonics and Corticocortical

Terminations within the Superior Temporal Sulcus of the Rhesus Monkey: Evidence for Subdivisions of Superior Temporal Polysensory Cortex." *Journal of Comparative Neurology* 360 (3): 513–35. doi:10.1002/cne.903600312.

Dahl, Christoph D, Nikos K Logothetis, and Christoph Kayser. 2010. "Modulation of Visual Responses in the Superior Temporal Sulcus by Audio-Visual Congruency." *Frontiers in Integrative Neuroscience* 4 (April). Tsao and Livingstone: 10. doi:10.3389/fnint.2010.00010.

Dastjerdi, Mohammad, Brett L Foster, Sharmin Nasrullah, Andreas M Rauschecker, Robert F Dougherty, Jennifer D Townsend, Catie Chang, et al. 2011. "Differential Electrophysiological Response during Rest, Self-Referential, and Non-Self-Referential Tasks in Human Posteromedial Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (7): 3023–28. doi:10.1073/pnas.1017098108 [pii]\r10.1073/pnas.1017098108.

Dean, Heather L, Justin C Crowley, and Michael L Platt. 2004. "Visual and Saccade-Related Activity in Macaque Posterior Cingulate Cortex." *Journal of Neurophysiology* 92 (5): 3056–68. doi:10.1152/jn.00691.2003.

Desimone, R, M. Wessinger, L. Thomas, and W Schneider. 1990. "Attentional Control of Visual Perception: Cortical and Subcortical Mechanisms." In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 55:963–71. doi:10.1101/SQB.1990.055.01.090.

Desimone, Robert, and Charles G. Gross. 1979. "Visual Areas in the Temporal Cortex of the Macaque." *Brain Research* 178 (2–3): 363–80. doi:10.1016/0006-8993(79)90699-1.

Diamond, Adele. 2011. "Biological and Social Influences on Cognitive Control Processes Dependent on Prefrontal Cortex." *Prog Brain Res* 189: 319–39. doi:10.1016/b978-0-444-53884-0.00032-4.

Diederich, Adele, and Hans Colonius. 2004. "Bimodal and Trimodal Multisensory Enhancement: Effects of Stimulus Onset and Intensity on Reaction Time." *Perception & Psychophysics* 66 (8): 1388–1404. doi:10.3758/BF03195006.

Divac, I., J. H. LaVail, P. Rakic, and K. R. Winston. 1977. "Heterogeneous Afferents to the Inferior Parietal Lobule of the Rhesus Monkey Revealed by the Retrograde Transport Method." *Brain Research* 123 (2): 197–207. doi:10.1016/0006-8993(77)90474-7.

Duhamel, J.-R. R, Frank Bremmer, S. BenHamed, and W. Graf. 1997. "Spatial Invariance of Visual Receptive Fields in Parietal Cortex Neurons." *Nature* 389 (6653): 845–48. doi:10.1038/39865.

Duhamel, J R, Carol L Colby, and Michael E Goldberg. 1998. "Ventral Intraparietal Area of the Macaque: Congruent Visual and Somatic Response Properties." *Journal of Neurophysiology* 79 (1): 126–36. doi:10.1234/12345678.

Erickson, Laura C., Elizabeth Heeg, Josef P. Rauschecker, and Peter E. Turkeltaub. 2014b. "An ALE Meta-Analysis on the Audiovisual Integration of Speech Signals." *Human Brain Mapping* 35 (11): 5587–5605. doi:10.1002/hbm.22572.

Erickson, Laura C, Brandon A Zielinski, Jennifer E V Zielinski, Guoying Liu, Peter E Turkeltaub, Amber M Leaver, and Josef P Rauschecker. 2014a. "Distinct Cortical Locations for Integration of Audiovisual Speech and the McGurk Effect." *Frontiers in Psychology* 5 (June): 534. doi:10.3389/fpsyg.2014.00534.

Ewert, J. P. 1970. "Neural Mechanisms of Prey-Catching and Avoidance Behavior in the Toad (*Bufo Bufo* L)." *Brain, Behavior and Evolution*. doi:10.1159/000125462.

Falchier, Arnaud, Céline Cappe, Pascal Barone, and Charles E. Schroeder. 2011. "Sensory Convergence in Low-Level Cortices." In *The New Handbook of Multisensory Processes*, 67–80.

Falchier, Arnaud, Simon Clavagnier, Pascal Barone, and Henry Kennedy. 2002. "Anatomical Evidence of Multimodal Integration in Primate Striate Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (13): 5749–59. doi:20026562.

Forster, Bettina, Cristiana Cavina-Pratesi, Salvatore M. Aglioti, and Giovanni Berlucchi. 2002. "Redundant Target Effect and Intersensory Facilitation from Visual-Tactile Interactions in Simple Reaction Time." *Experimental Brain Research* 143 (4): 480–87. doi:10.1007/s00221-002-1017-9.

Fort, Alexandra, Claude Delpuech, Jacques Pernier, and Marie-Hélène Giard. 2002a. "Dynamics of Cortico-Subcortical Cross-Modal Operations Involved in Audio-Visual Object Detection in Humans." *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 12 (10): 1031–39. doi:10.1093/cercor/12.10.1031.

Fort, Alexandra, Claude Delpuech, Jacques Pernier, and Marie Hélène Giard. 2002b. "Early Auditory-Visual Interactions in Human Cortex during Nonredundant Target Identification." In *Cognitive Brain Research*, 14:20–30. doi:10.1016/S0926-6410(02)00058-7.

Foxe, John J, Glenn R Wylie, Antigona Martinez, Charles E Schroeder, Daniel C Javitt, David Guilfoyle, Walter Ritter, and Micah M Murray. 2002. "Auditory-Somatosensory Multisensory Processing in Auditory Association Cortex: An fMRI Study." *Journal of Neurophysiology* 88 (1): 540–43. doi:DOI 10.1152/jn.00694.2001.

Fries, P, S Neuenschwander, a K Engel, R Goebel, and W Singer. 2001. "Rapid Feature Selective Neuronal Synchronization through Correlated Latency Shifting." *Nature Neuroscience* 4 (2): 194–200. doi:10.1038/84032.

Fries, Pascal. 2005. "A Mechanism for Cognitive Dynamics: Neuronal Communication through Neuronal Coherence." *Trends in Cognitive Sciences* 9 (10): 474–80. doi:10.1016/j.tics.2005.08.011.

Fries, Pascal. 2015. "Rhythms for Cognition: Communication through Coherence." *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.034.

Fries, W. 1984. "Cortical Projections to the Superior Colliculus in the Macaque Monkey: A Retrograde Study Using Horseradish Peroxidase." *The Journal of Comparative Neurology* 230: 55–76. doi:10.1002/cne.902300106.

Fu, Kai-Ming M, Taylor A Johnston, Ankoor S Shah, Lori Arnold, John Smiley, Troy A Hackett, Preston E Garraghty, and Charles E Schroeder. 2003. "Auditory Cortical Neurons Respond to Somatosensory Stimulation." *Journal of Neuroscience* 23 (20): 7510–15. doi:23/20/7510 [pii].

Fujisaki, Waka, Shinsuke Shimojo, Makio Kashino, and Shin'ya Nishida. 2004. "Recalibration of Audiovisual Simultaneity." *Nature Neuroscience* 7 (7): 773–78. doi:10.1167/3.9.34.

Funahashi, Shintaro, and Jorge Mario Andreau. 2013. "Prefrontal Cortex and Neural Mechanisms of Executive Function." *Journal of Physiology Paris* 107 (6): 471–82. doi:10.1016/j.jphysparis.2013.05.001.

Fuster, J M, M Bodner, and J K Kroger. 2000. "Cross-Modal and Cross-Temporal Association in

Neurons of Frontal Cortex." *Nature* 405 (6784): 347–51. doi:Doi 10.1038/35012613.

Gallace, Alberto, and Charles Spence. 2006. "Multisensory Synesthetic Interactions in the Speeded Classification of Visual Size." *Perception & Psychophysics* 68 (7): 1191–1203. doi:10.3758/BF03193720.

Gandhi, Neeraj J, and Husam A Katnani. 2011. "Motor Functions of the Superior Colliculus." *Annual Review of Neuroscience* 34: 205–31. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113728.

Gattass, Ricardo, Eduardo Oswaldo-Cruz, and Aglai P B APB Sousa. 1978a. "Visuotopic Organization of the Cebus Pulvinar: A Double Representation of the Contralateral Hemifield." *Brain Research* 152: 1–16. doi:10.1016/0006-8993(78)90130-0.

Gattass, Ricardo, Aglai P.B. Sousa, Eduardo Oswaldo-Cruz, A PB Sousa, and Eduardo Oswaldo-Cruz. 1978b. "Single Unit Response Types in the Pulvinar of the Cebus Monkey to Multisensory Stimulation." *Brain Research* 158: 75–87. doi:10.1016/0006-8993(78)90007-0.

Ghazanfar, Asif A. 2009. "The Multisensory Roles for Auditory Cortex in Primate Vocal Communication." *Hearing Research* 258 (1–2): 113–20. doi:10.1016/j.heares.2009.04.003.

Ghazanfar, Asif A., and Charles E. Schroeder. 2006. "Is Neocortex Essentially Multisensory?" *Trends in Cognitive Sciences* 10 (6): 278–85. doi:10.1016/j.tics.2006.04.008.

Ghazanfar, Asif A, Chandramouli Chandrasekaran, and Nikos K Logothetis. 2008. "Interactions between the Superior Temporal Sulcus and Auditory Cortex Mediate Dynamic Face / Voice Integration in Rhesus Monkeys." *The Journal of Neuroscience* 28 (17): 4457–69. doi:10.1523/JNEUROSCI.0541-08.2008.

Ghazanfar, Asif a, Joost X Maier, Kari L Hoffman, and Nikos K Logothetis. 2005. "Multisensory Integration of Dynamic Faces and Voices in Rhesus Monkey Auditory Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (20): 5004–12. doi:10.1523/JNEUROSCI.0799-05.2005.

Ghitani, Nima, Peter O Bayguinov, Corinne R Vokoun, Shane McMahon, Meyer B Jackson, and Michele A Basso. 2014. "Excitatory Synaptic Feedback from the Motor Layer to the Sensory Layers of the Superior Colliculus." *The Journal of Neuroscience* 34 (20): 6822–33. doi:10.1523/JNEUROSCI.3137-13.2014.

Giard, M H, and F Peronnet. 1999. "Auditory-Visual Integration during Multimodal Object Recognition in Humans: A Behavioral and Electrophysiological Study." *Journal of Cognitive Neuroscience* 11 (5): 473–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10511637>.

Gifford, Gordon W, and Yale E Cohen. 2004. "Effect of a Central Fixation Light on Auditory Spatial Responses in Area LIP." *Journal of Neurophysiology* 91 (6): 2929–33. doi:10.1152/jn.01117.2003.

Giray, Markus, and Rolf Ulrich. 1993. "Motor Coactivation Revealed by Response Force in Divided and Focused Attention." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 19 (6): 1278–91. doi:10.1037/0096-1523.19.6.1278.

Goddard, C. Alex, Devarajan Sridharan, JohnR Huguenard, and Ericl Knudsen. 2012. "Gamma Oscillations Are Generated Locally in an Attention-Related Midbrain Network." *Neuron* 73 (3): 567–80. doi:10.1016/j.neuron.2011.11.028.

Gondan, M, and M Katsumi. 2015. "A Tutorial on Testing the Race Model Inequality." *Attention, Perception and Psychophysics*, no. December 2015: 723–35. doi:10.3758/s13414-015-1018-y.

Gondan, Matthias, Kathrin Lange, Frank Rösler, and Brigitte Röder. 2004. "The Redundant Target Effect Is Affected by Modality Switch Costs." *Psychonomic Bulletin & Review* 11 (2): 307–13. doi:10.3758/BF03196575.

Gottlieb, Jacqueline P, Makoto Kusunoki, and Michael E. Goldberg. 1998. "The Representation of Visual Saliency in Monkey Parietal Cortex." *Nature* 391 (6666): 481–84. doi:10.1038/35135.

Grant, Ken W, Brian E Walden, and Philip F Seitz. 1998. "Auditory-Visual Speech Recognition by Hearing-Impaired Subjects: Consonant Recognition, Sentence Recognition, and Auditory-Visual Integration." *The Journal of Acoustical Society of America* 103 (5): 2677–90. doi:10.1121/1.422788.

Grieve, Kenneth L., Carlos Acuña, and Javier Cudeiro. 2000. "The Primate Pulvinar Nuclei: Vision and Action." *Trends in Neurosciences* 23 (1): 35–39. doi:10.1016/S0166-2236(99)01482-4.

Grossman, E. D., and R. Blake. 2001. "Brain Activity Evoked by Inverted and Imagined Biological Motion." In *Vision Research*, 41:1475–82. doi:10.1016/S0042-6989(00)00317-5.

Grunewald, Alexander, Jennifer F Linden, and Richard A Andersen. 1999. "Responses to Auditory Stimuli in Macaque Lateral Intraparietal Area I. Effects of Training." *Journal of Neurophysiology* 83: 330–42.

Gusnard, D a, and M E Raichle. 2001. "Searching for a Baseline: Functional Imaging and the Resting Human Brain." *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (10): 685–94. doi:10.1038/35094500.

Gutierrez, C., A. Yaun, and C. G. Cusick. 1995. "Neurochemical Subdivisions of the Inferior Pulvinar in Macaque Monkeys." *Journal of Comparative Neurology* 363 (4): 545–62. doi:10.1002/cne.903630404.

Gutierrez, Carolina, Monique G. Cola, Benjamin Seltzer, and Catherine Cusick. 2000. "Neurochemical and Connectional Organization of the Dorsal Pulvinar Complex in Monkeys." *Journal of Comparative Neurology* 419 (1): 61–86. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(20000327)419:1<61::AID-CNE4>3.0.CO;2-I.

Hackett, T. A., I. Stepniewska, and J. H. Kaas. 1998a. "Thalamocortical Connections of the Parabelt Auditory Cortex in Macaque Monkeys." *The Journal of Comparative Neurology* 400 (2): 271–86. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19981019)400:2<271::AID-CNE8>3.0.CO;2-6.

Hackett, T a, I Stepniewska, and J H Kaas. 1998b. "Subdivisions of Auditory Cortex and Ipsilateral Cortical Connections of the Parabelt Auditory Cortex in Macaque Monkeys." *The Journal of Comparative Neurology* 394 (4): 475–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9590556>.

Hackett, T A, I Stepniewska, and J H Kaas. 1999. "Callosal Connections of the Parabelt Auditory Cortex in Macaque Monkeys." *Eur J Neurosci* 11 (May 1998): 856–66.

Hackett, Troy A., Lisa A. De la mothe, Istvan Ulbert, George Karmos, John F. Smiley, and Charles E. Schroeder. 2007. "Multisensory Convergence in Auditory Cortex, II. Thalamocortical Connections of the Caudal Superior Temporal Plane." *Journal of Comparative Neurology* 502: 924–52. doi:10.1002/cne.21325.

Hahn, Britta, Thomas J. Ross, and Elliot A. Stein. 2007. "Cingulate Activation Increases Dynamically with Response Speed under Stimulus Unpredictability." *Cerebral Cortex* 17 (7): 1664–71. doi:10.1093/cercor/bhl075.

Hampson, Michelle, Naomi R Driesen, Pawel Skudlarski, John C Gore, and R Todd Constable. 2006. "Brain Connectivity Related to Working Memory Performance." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (51): 13338–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006.

Harting, J. K., K. K. Glendenning, I. T. Diamond, and W. C. Hall. 1973. "Evolution of the Primate Visual System: Anterograde Degeneration Studies of the Tectopulvinar System." *American Journal of Physical Anthropology* 38 (2): 383–92. doi:10.1002/ajpa.1330380237.

Harting, John K, Michael F Huerta, Anthony J Frankfurter, Norman L Strominger, and G James Royce. 1980. "Ascending Pathways From the Monkey Superior Colliculus: An Autoradiographic Analysis." *Methods* 882.

Hayden, Benjamin Y., Amrita C. Nair, Allison N. McCoy, and Michael L. Platt. 2008. "Posterior Cingulate Cortex Mediates Outcome-Contingent Allocation of Behavior." *Neuron* 60 (1): 19–25. doi:10.1016/j.neuron.2008.09.012.

Hayden, Benjamin Y, David V Smith, and Michael L Platt. 2010. "Cognitive Control Signals in Posterior Cingulate Cortex." *Frontiers in Human Neuroscience* 4 (December): 223. doi:10.3389/fnhum.2010.00223.

Hayden, Benjamin Y, David V Smith, and Michael L. L. Platt. 2009. "Electrophysiological Correlates of Default-Mode Processing in Macaque Posterior Cingulate Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (14): 5948–53. doi:10.1073/pnas.0812035106.

Heilbronner, Sarah R., Benjamin Y. Hayden, and Michael L. Platt. 2011. "Decision Salience Signals in Posterior Cingulate Cortex." *Frontiers in Neuroscience*, no. APR. doi:10.3389/fnins.2011.00055.

Heilbronner, Sarah R., and Michael L. Platt. 2013. "Causal Evidence of Performance Monitoring by Neurons in Posterior Cingulate Cortex during Learning." *Neuron* 80 (6): 1384–91. doi:10.1016/j.neuron.2013.09.028.

Herdener, Marcus, Christoph Lehmann, Fabrizio Esposito, Francesco Di Salle, Andrea Federspiel, Dominik R. Bach, Klaus Scheffler, and Erich Seifritz. 2009. "Brain Responses to Auditory and Visual Stimulus Offset: Shared Representations of Temporal Edges." *Human Brain Mapping* 30 (3): 725–33. doi:10.1002/hbm.20539.

Hershenson, Maurice, E. M. E. P. Resse, T. W. Resse JENSEN, and Maurice Hershenson. 1962. "Reaction Time as a Measure of Intersensory Facilitation." *Journal of Experimental Psychology* 63 (3): 289–93.

Hickok, Gregory, Bradley Buchsbaum, Colin Humphries, and Tugan Muftuler. 2003. "Auditory–Motor Interaction Revealed by fMRI: Speech, Music, and Working Memory in Area Spt." *Journal of Cognitive Neuroscience* 15 (5): 673–82. doi:10.1162/jocn.2003.15.5.673.

Hikosaka, Kazuo, Eiichi Iwai, Hide-Aki Saito, and Keiji Tanaka. 1988. "Polysensory Properties of Neurons in the Anterior Bank of the Caudal Superior Temporal Sulcus of the Macaque Monkey."

Journal of Neurophysiology 60 (5): 1615–37.

Homae, Fumitaka, Ryuichiro Hashimoto, Kyoichi Nakajima, Yasushi Miyashita, and Kuniyoshi L Sakai. 2002. "From Perception to Sentence Comprehension: The Convergence of Auditory and Visual Information of Language in the Left Inferior Frontal Cortex." *NeuroImage* 16 (4): 883–900. doi:10.1006/nimg.2002.1138.

Hughes, Howard C., Patricia A. Reuter-Lorenz, George Nozama, and Robert Fendrich. 1994. "Visual-Auditory Interaction in Sensorimotor Processings: Saccades versus Manual Responses." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 20 (1): 131–53.

Hyvärinen, J. 1982. "Posterior Parietal Lobe of the Primate Brain." *Physiological Reviews* 62 (3): 1060–1129.

Insel, Nathan, and Kaori Takehara-Nishiuchi. 2013. "The Cortical Structure of Consolidated Memory: A Hypothesis on the Role of the Cingulate-Entorhinal Cortical Connection." *Neurobiology of Learning and Memory*. doi:10.1016/j.nlm.2013.07.019.

Ishell, Lynne a. 2006. "Snakes as Agents of Evolutionary Change in Primate Brains." *Journal of Human Evolution* 51 (1): 1–35. doi:10.1016/j.jhevol.2005.12.012.

Itaya, Stephen K., and Gary W. Van Hoesen. 1983. "Retinal Projections to the Inferior and Medial Pulvinar Nuclei in the Old-World Monkey." *Brain Research* 269 (2): 223–30. doi:10.1016/0006-8993(83)90131-2.

Itti, Laurent, and Christof Koch. 2000. "A Saliency-Based Search Mechanism for Overt and Covert Shifts of Visual Attention." In *Vision Research*, 40:1489–1506. doi:10.1016/S0042-6989(99)00163-7.

Iyengar, Soumya, Hui Xin Qi, Neeraj Jain, and Jon H. Kaas. 2007. "Cortical and Thalamic Connections of the Representations of the Teeth and Tongue in Somatosensory Cortex of New World Monkeys." *Journal of Comparative Neurology* 501 (1): 95–120. doi:10.1002/cne.21232.

Jack, Charles E, and Willard R Thurlow. 1973. "Effects of Degree of Visual Association and Angle of Displacement on The 'ventriloquism' effect." *Perceptual and Motor Skills* 37 (3): 967–79. doi:10.2466/pms.1973.37.3.967.

Jiang, Huai, Franco Lepore, Maurice Ptito, and Jean Paul Guillemot. 1994. "Sensory Modality Distribution in the Anterior Ectosylvian Cortex (AEC) of Cats." *Experimental Brain Research* 97 (3): 404–14. doi:10.1007/BF00241534.

Jiang, Wan, Huai Jiang, and Barry E Stein. 2002. "Two Corticotectal Areas Facilitate Multisensory Orientation Behavior." *Journal of Cognitive Neuroscience* 14 (8): 1240–55. doi:10.1162/089892902760807230.

JONES, E. G., and T. P. S. POWELL. 1970. "An Anatomical Study of Converging Sensory Pathways within the Cerebral Cortex of the Monkey." *Brain* 93 (4): 793–820. doi:10.1093/brain/93.4.793.

Jones, J a, and Daniel E Callan. 2003. "Brain Activity during Audiovisual Speech Perception: An fMR1 Study of the McGurk Effect." *Neuroreport* 14 (8): 1129–33. doi:10.1097/01.wnr.0000074343.81633.2a.

Jordan, Timothy R, and Kim Bevan. 1997. "Seeing and Hearing Rotated Faces: Influences of Facial Orientation on Visual and Audiovisual Speech Recognition." *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance* 23 (2): 388–403. doi:10.1037/0096-1523.23.2.388.

Joseph, J. P., and P. Barone. 1987. "Prefrontal Unit Activity during a Delayed Oculomotor Task in the Monkey." *Experimental Brain Research* 67: 460–68. doi:10.1007/BF00247279.

Kaas, Jon H., and David C. Lyon. 2007. "Pulvinar Contributions to the Dorsal and Ventral Streams of Visual Processing in Primates." *Brain Research Reviews* 55 (2 SPEC. ISS.): 285–96. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.02.008.

Kaas, Jon H, and Troy A Hackett. 1999. "'What' and 'Where' Processing in Auditory Cortex." *Nature Neuroscience* 2 (12). Springer: 1045–47. doi:10.1038/15967.

Kaas, Jon H, and Troy A Hackett. 2000. "Subdivisions of Auditory Cortex and Processing Streams in Primates." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (22): 11793–99. doi:10.1159/000013783.

Kaas, Jon H, and Anne Morel. 1993. "Connections of Visual Areas of the Upper Temporal Lobe of Owl Monkeys: The MT Crescent and Dorsal and Ventral Subdivisions of FST." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 13 (February): 534–46.

Kaas Troy A Hackett, Jon H, and H Jon Kaas. 1998. "Subdivisions of Auditory Cortex and Levels of Processing in Primates." *Audiol Neurootol* 33: 73–8573. www.karger.com.

Kadunce, Daniel C, J William Vaughan, Mark T Wallace, Gyorgy Benedek, and Barry E Stein. 1997. "Mechanisms of within-and Cross-Modality Suppression in the Superior Colliculus." *Journal of Neurophysiology* 78 (6): 2834.

Kastner, Sabine, and Mark a Pinsk. 2004. "Visual Attention as a Multilevel Selection Process." *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 4 (4): 483–500. doi:10.3758/CABN.4.4.483.

KATAYAMA, K, N TAKAHASHI, K OGAWARA, and T HATTORI. 1999. "Pure Topographical Disorientation Due to Right Posterior Cingulate Lesion." *Cortex* 35 (2): 279–82. doi:10.1016/S0010-9452(08)70801-3.

Kavounoudias, A., J. P. Roll, J. L. Anton, B. Nazarian, M. Roth, and R. Roll. 2008. "Proprio-Tactile Integration for Kinesthetic Perception: An fMRI Study." *Neuropsychologia* 46 (2): 567–75. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.002.

Kayser, Christoph, Christopher I. Petkov, Mark Augath, and Nikos K. Logothetis. 2005. "Integration of Touch and Sound in Auditory Cortex." *Neuron* 48 (2): 373–84. doi:10.1016/j.neuron.2005.09.018.

Kayser, Christoph, Christopher I. Petkov, and Nikos K. Logothetis. 2008. "Visual Modulation of Neurons in Auditory Cortex." *Cerebral Cortex* 18 (7): 1560–74. doi:10.1093/cercor/bhm187.

Kayser, Christoph, Christopher I. Petkov, and Nikos K. Logothetis. 2009. "Multisensory Interactions in Primate Auditory Cortex: fMRI and Electrophysiology." *Hearing Research* 258 (1–2). Elsevier B.V.: 80–88. doi:10.1016/j.heares.2009.02.011.

Kayser, Christoph, Christopher I Petkov, Mark Augath, and Nikos K Logothetis. 2007. "Functional Imaging Reveals Visual Modulation of Specific Fields in Auditory Cortex." *The Journal of*

Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience 27 (8): 1824–35. doi:10.1523/JNEUROSCI.4737-06.2007.

Khamassi, Mehdi, René Quilodran, Pierre Enel, Peter F. Dominey, and Emmanuel Procyk. 2014. “Behavioral Regulation and the Modulation of Information Coding in the Lateral Prefrontal and Cingulate Cortex.” *Cerebral Cortex* 25 (9): 3197–3218. doi:10.1093/cercor/bhu114.

Kimura, Akihisa, Yasukazu Hamada, Yoshinori Kawai, and Yasuhiko Tamai. 1996. “Sensory Response Properties of Cortical Neurons in the Anterior Ectosylvian Sulcus of Cats: Intracellular Recording and Labeling.” *Neuroscience Research* 26: 357–67.

Kitagawa, Norimichi, and Shigeru Ichihara. 2002. “Hearing Visual Motion in Depth.” *Nature* 416 (6877): 172–74. doi:10.1038/416172a.

Knudsen, Eric I., and Phyllis F Knudsen. 1983. “Space-Mapped Auditory Projections from the Inferior Colliculus to the Optic Tectum in the Barn Owl (*Tyto Alba*).” *The Journal of Comparative Neurology* 218 (2): 187–96. doi:10.1002/cne.902180206.

Kobayashi, Yasushi, and David G. Amaral. 2007. “Macaque Monkey Retrosplenial Cortex: III. Cortical Efferents.” *Journal of Comparative Neurology* 502 (5): 810–33. doi:10.1002/cne.21346.

Koch, C, and S Ullman. 1985. “Shifts in Selective Visual Attention: Towards the Underlying Neural Circuitry.” *Human Neurobiology* 4 (4): 219–27. doi:10.1016/j.imavis.2008.02.004.

Kolb, Bryan, Sergio Pellis, and Terry E. Robinson. 2004. “Plasticity and Functions of the Orbital Frontal Cortex.” *Brain and Cognition* 55 (1): 104–15. doi:10.1016/S0278-2626(03)00278-1.

Komura, Yutaka, Akihiko Nikkuni, Noriko Hirashima, Teppei Uetake, and Aki Miyamoto. 2013. “Responses of Pulvinar Neurons Reflect a Subject’s Confidence in Visual Categorization.” *Nature Neuroscience* 16 (6). Nature Publishing Group: 749–55. doi:10.1038/nn.3393.

Komura, Yutaka, Ryoji Tamura, Teruko Uwano, Hisao Nishijo, and Taketoshi Ono. 2005. “Auditory Thalamus Integrates Visual Inputs into Behavioral Gains.” *Nature Neuroscience* 8 (9): 1203–9. doi:10.1038/nn1528.

Korzeniewska, E. 1987. “Multisensory Convergence in the Thalamus of the Pigeon (*Columba Livia*).” *Neuroscience Letters* 80 (1): 55–60. doi:10.1016/0304-3940(87)90494-0.

Kosaki, H., T. Hashikawa, J. He, and E. G. Jones. 1997. “Tonotopic Organization of Auditory Cortical Fields Delineated by Parvalbumin Immunoreactivity in Macaque Monkeys.” *Journal of Comparative Neurology* 386 (2): 304–16. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19970922)386:2<304::AID-CNE10>3.0.CO;2-K.

Krauzlis, Richard J, Lee P Lovejoy, and Alexandre Zénon. 2013. “Superior Colliculus and Visual Spatial Attention.” *Annual Review of Neuroscience* 36: 165–82. doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170249.

Krueger, Juliane, David W. Royal, Matthew C. Fister, and Mark T. Wallace. 2009. “Spatial Receptive Field Organization of Multisensory Neurons and Its Impact on Multisensory Interactions.” *Hearing Research* 258 (1–2): 47–54. doi:10.1016/j.heares.2009.08.003.

Krueger Fister, Juliane, Ryan A. Stevenson, Aaron R. Nidiffer, Zachary P. Barnett, Mark T. Wallace, Juliane Krueger Fister, Ryan A. Stevenson, Aaron R. Nidiffer, Zachary P. Barnett, and Mark T.

Wallace. 2016. "Stimulus Intensity Modulates Multisensory Temporal Processing." *Neuropsychologia* 88. Elsevier: 92–100. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.016.

Kubota, Yuichi, Rei Enatsu, Jorge Gonzalez-Martinez, Juan Bulacio, John Mosher, Richard C. Burgess, and Dileep R. Nair. 2013. "In Vivo Human Hippocampal Cingulate Connectivity: A Corticocortical Evoked Potentials (CCEPs) Study." *Clinical Neurophysiology* 124 (8): 1547–56. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.024.

Kuo, Min Fang, and Michael A. Nitsche. 2015. "Exploring Prefrontal Cortex Functions in Healthy Humans by Transcranial Electrical Stimulation." *Neuroscience Bulletin*. doi:10.1007/s12264-014-1501-9.

Kusunoki, Makoto, Jacqueline Gottlieb, and Michael E. Goldberg. 2000. "The Lateral Intraparietal Area as a Saliency Map: The Representation of Abrupt Onset, Stimulus Motion, and Task Relevance." In *Vision Research*, 40:1459–68. doi:10.1016/S0042-6989(99)00212-6.

LaBerge, David. 1990. "Thalamic and Cortical Mechanisms of Attention Suggested by Recent Positron Emission Tomographic Experiments." *Journal of Cognitive Neuroscience* 2 (4): 358–72. doi:10.1162/jocn.1990.2.4.358.

Lakatos, Peter, Chi Ming Chen, Monica N. O'Connell, Aimee Mills, and Charles E. Schroeder. 2007. "Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex." *Neuron* 53 (2): 279–92. doi:10.1016/j.neuron.2006.12.011.

Lakatos, Peter, Monica N. O'Connell, and Annamaria Barczak. 2016. "Pondering the Pulvinar." *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2015.12.022.

Lakatos, Peter, Monica N. O'Connell, Annamaria Barczak, Aimee Mills, Daniel C. Javitt, and Charles E. Schroeder. 2009. "The Leading Sense: Supramodal Control of Neurophysiological Context by Attention." *Neuron* 64 (3). Elsevier Ltd: 419–30. doi:10.1016/j.neuron.2009.10.014.

Laurienti, Paul J. 2004. "Deactivations, Global Signal, and the Default Mode of Brain Function." *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (9): 1481–83. doi:10.1162/0898929042568596.

Laurienti, Paul J., Robert A. Kraft, Joseph A. Maldjian, Jonathan H. Burdette, and Mark T. Wallace. 2004. "Semantic Congruence Is a Critical Factor in Multisensory Behavioral Performance." *Experimental Brain Research*. doi:10.1007/s00221-004-1913-2.

Laurienti, Paul J., Thomas J. Perrault, Terrence R. Stanford, Mark T. Wallace, and Barry E. Stein. 2005. "On the Use of Superadditivity as a Metric for Characterizing Multisensory Integration in Functional Neuroimaging Studies." *Experimental Brain Research* 166 (3–4): 289–97. doi:10.1007/s00221-005-2370-2.

Lauwereyns, Johan, Katsumi Watanabe, Brian Coe, and Okihide Hikosaka. 2002. "A Neural Correlate of Response Bias in Monkey Caudate Nucleus." *Nature* 418 (6896): 413–17. doi:10.1038/nature00892 [doi]; nature00892 [pii].

Le, Quan Van, Lynne A Isbell, Jumpei Matsumoto, Van Quang Le, Hiroshi Nishimaru, Etsuro Hori, Rafael S Maior, Carlos Tomaz, Taketoshi Ono, and Hisao Nishijo. 2016. "Snakes Elicit Earlier, and Monkey Faces, Later, Gamma Oscillations in Macaque Pulvinar Neurons." *Scientific Reports* 6 (October 2015): 20595. doi:10.1038/srep20595.

Lee, Psyche H, Thongchai Sooksawate, Yuchio Yanagawa, Kaoru Isa, Tadashi Isa, and William C

Hall. 2007. "Identity of a Pathway for Saccadic Suppression." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (16): 6824–27. doi:10.1073/pnas.0701934104.

Leech, Robert, and David J. Sharp. 2014. "The Role of the Posterior Cingulate Cortex in Cognition and Disease." *Brain* 137 (1): 12–32. doi:10.1093/brain/awt162.

Lehmann, Christoph, Marcus Herdener, Fabrizio Esposito, Daniela Hubl, Francesco di Salle, Klaus Scheffler, Dominik R. Bach, et al. 2006. "Differential Patterns of Multisensory Interactions in Core and Belt Areas of Human Auditory Cortex." *NeuroImage* 31 (1): 294–300. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.038.

Lewis, James W., and David C. Van Essen. 2000a. "Corticocortical Connections of Visual, Sensorimotor, and Multimodal Processing Areas in the Parietal Lobe of the Macaque Monkey." *Journal of Comparative Neurology* 428 (1): 112–37. doi:10.1002/1096-9861(20001204)428:1<112::AID-CNE8>3.0.CO;2-9.

Lewis, James W., and David C. Van Essen. 2000b. "Mapping of Architectonic Subdivisions in the Macaque Monkey, with Emphasis on Parieto-Occipital Cortex." *Journal of Comparative Neurology* 428 (1): 79–111. doi:10.1002/1096-9861(20001204)428:1<79::AID-CNE7>3.0.CO;2-Q.

Lewkowicz, David J. 2000. "Infants' Perception of the Audible, Visible, and Bimodal Attributes of Multimodal Syllables." *Child Development* 71 (5): 1241–57. doi:10.1111/1467-8624.00226.

Linden, Jennifer F, Alexander Grunewald, Richard A Andersen, Jennifer F Linden, and Richard A Andersen. 1999. "Responses to Auditory Stimuli in Macaque Lateral Intraparietal Area. II. Behavioral Modulation." *Journal of Neurophysiology* 82 (1): 343–58.

Lovelace, Christopher T., Barry E. Stein, and Mark T. Wallace. 2003. "An Irrelevant Light Enhances Auditory Detection in Humans: A Psychophysical Analysis of Multisensory Integration in Stimulus Detection." *Cognitive Brain Research* 17 (2): 447–53. doi:10.1016/S0926-6410(03)00160-5.

Lynch, J C, V B Mountcastle, W H Talbot, and T C Yin. 1977. "Parietal Lobe Mechanisms for Directed Visual Attention." *Journal of Neurophysiology* 40 (2): 362–89.

Lyon, David C., Jonathan J. Nassi, and Edward M. Callaway. 2010. "A Disynaptic Relay from Superior Colliculus to Dorsal Stream Visual Cortex in Macaque Monkey." *Neuron* 65 (2): 270–79. doi:10.1016/j.neuron.2010.01.003.

Ma, Wei Ji, Xiang Zhou, Lars A. Ross, John J. Foxe, and Lucas C. Parra. 2009. "Lip-Reading Aids Word Recognition Most in Moderate Noise: A Bayesian Explanation Using High-Dimensional Feature Space." *PLoS ONE* 4 (3). doi:10.1371/journal.pone.0004638.

Macaluso, E., N. George, R. Dolan, C. Spence, and J. Driver. 2004. "Spatial and Temporal Factors during Processing of Audiovisual Speech: A PET Study." *NeuroImage* 21 (2): 725–32. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.049.

Maddock, R. J., A. S. Garrett, and M. H. Buonocore. 2001. "Remembering Familiar People: The Posterior Cingulate Cortex and Autobiographical Memory Retrieval." *Neuroscience* 104 (3): 667–76. doi:10.1016/S0306-4522(01)00108-7.

Maddock, Richard J., Amy S. Garrett, and Michael H. Buonocore. 2003. "Posterior Cingulate Cortex Activation by Emotional Words: fMRI Evidence from a Valence Decision Task." *Human Brain Mapping* 18 (1): 30–41. doi:10.1002/hbm.10075.

Magariños-Ascone, C., W. Buño, and E. García-Austt. 1988. "Monkey Pulvinar Units Related to Motor Activity and Sensory Response." *Brain Research* 445 (1): 30–38. doi:10.1016/0006-8993(88)91070-0.

Maier, Joost X., Chandramouli Chandrasekaran, and Asif A. Ghazanfar. 2008. "Integration of Bimodal Looming Signals through Neuronal Coherence in the Temporal Lobe." *Current Biology* 18: 963–68. doi:10.1016/j.cub.2008.05.043.

Maier, Rafael S., Etsuro Hori, Carlos Tomaz, Taketoshi Ono, and Hisao Nishijo. 2010. "The Monkey Pulvinar Neurons Differentially Respond to Emotional Expressions of Human Faces." *Behavioural Brain Research* 215 (1). Elsevier B.V.: 129–35. doi:10.1016/j.bbr.2010.07.009.

Marchant, Jennifer L., Christian C. Ruff, and Jon Driver. 2012. "Audiovisual Synchrony Enhances BOLD Responses in a Brain Network Including Multisensory STS While Also Enhancing Target-Detection Performance for Both Modalities." *Human Brain Mapping* 33 (5): 1212–24. doi:10.1002/hbm.21278.

Martin-Malive, Julie, Michael C. Mangini, Joël Fagot, Irving Biedernian, Julie Martin-Malivel, Michael C. Mangini, Joël Fagot, and Irving Biedernian. 2006. "Do Humans and Baboons Use the Same Information When Categorizing Human and Baboon Faces?" *Psychological Science* 17 (7): 599–607. doi:10.1111/j.1467-9280.2006.01751.x.

Martuzzi, Roberto, Micah M. Murray, Christoph M. Michel, Jean Philippe Thiran, Philippe P. Maeder, Stephanie Clarke, and Reto A. Meuli. 2007. "Multisensory Interactions within Human Primary Cortices Revealed by BOLD Dynamics." *Cerebral Cortex* 17 (7): 1672–79. doi:10.1093/cercor/bhl077.

Mathers, Lawrence H. LH, and Salvatore C. SC Rapisardi. 1973. "Visual and Somatosensory Receptive Fields of Neurons in the Squirrel Monkey Pulvinar." *Brain Research* 64: 65–83. doi:10.1016/0006-8993(73)90171-6.

Matsumoto, Naoyuki, Takafumi Minamimoto, Ann M Graybiel, and Minoru Kimura. 2001. "Neurons in the Thalamic CM-Pf Complex Supply Striatal Neurons With Information About Behaviorally Significant Sensory Events." *Journal of Neurophysiology*, 960–76.

May, Paul J. 2006. "The Mammalian Superior Colliculus: Laminar Structure and Connections." *Progress in Brain Research* 151: 321–78. doi:10.1016/S0079-6123(05)51011-2.

Mazzoni, Pietro, R Martyn Bracewell, Shabtai Barash, and Richard A Andersen. 1996. "Motor Intention Activity in the Macaque's Lateral Intraparietal Area. Dissociation of Motor Plan from Sensory Memory." *Journal of Neurophysiology* 76 (3): 1439–56.

McCoy, A N, and Michael L Platt. 2005. "Risk-Sensitive Neurons in Macaque Posterior Cingulate Cortex." *Nat. Neurosci.* 8 (9): 1220–27. doi:10.1038/nn1523.

McCoy, Allison N, Justin C Crowley, Golnaz Haghghian, Heather L Dean, and Michael L Platt. 2003. "Saccade Reward Signals in Posterior Cingulate Cortex Brain Areas That Govern the Planning and Execution of Eye Movements. One Question These Observations Raise Is How Reward." *Neuron* 40: 1031–40.

McGurk H, MacDonald J (1976) Hearing lips and seeing voices. *Nature* 264:746-748.

McHaffie, J G, Lawrence Kruger, H Ruth Clemo, and Barry E Stein. 1988. "Corticothalamic and Corticotectal Somatosensory Projections from the Anterior Ectosylvian Sulcus (SIV Cortex) in Neonatal Cats: An Anatomical Demonstration with HRP and 3H-Leucine." *The Journal of Comparative Neurology* 274 (1): 115–26. doi:10.1002/cne.902740111.

Meng, Hui, Dora E Angelaki, J Neurophysiol, Hui Meng, and Dora E Angelaki. 2010. "Responses of Ventral Posterior Thalamus Neurons to Three-Dimensional Vestibular and Optic Flow Stimulation." *Journal of Neurophysiology* 103: 817–26. doi:10.1152/jn.00729.2009.

Mercier, Manuel R., John J. Foxe, Ian C. Fiebelkorn, John S. Butler, Theodore H. Schwartz, and Sophie Molholm. 2013. "Auditory-Driven Phase Reset in Visual Cortex: Human Electro-corticography Reveals Mechanisms of Early Multisensory Integration." *NeuroImage* 79. Elsevier Inc.: 19–29. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.060.

Mercier, Manuel R, Sophie Molholm, Ian C Fiebelkorn, John S Butler, Theodore H Schwartz, and John J Foxe. 2015. "Neuro-Oscillatory Phase Alignment Drives Speeded Multisensory Response Times: An Electro-Corticographic Investigation." *The Journal of Neuroscience* 35 (22): 8546–57. doi:10.1523/JNEUROSCI.4527-14.2015.

Meredith, M. A., and H. R. Clemo. 1989. "Auditory Cortical Projection from the Anterior Ectosylvian Sulcus (Field AES) to the Superior Colliculus in the Cat: An Anatomical and Electrophysiological Study." *Journal of Comparative Neurology* 289 (4): 687–707. doi:10.1002/cne.902890412.

Meredith, M A, and B E Stein. 1983. "Interactions among Converging Sensory Inputs in the Superior Colliculus." *Science (New York, N.Y.)* 221: 389–91. doi:10.1126/science.6867718.

Meredith, M A, and Barry E Stein. 1986. "Visual, Auditory, and Somatosensory Convergence on Cells in Superior Colliculus Results in Multisensory Integration." *Journal of Neurophysiology* 56 (3): 640–62. doi:citeulike-article-id:844215.

Meredith, M Alex, James W Nemitz, B E Stein, and Barry E Stein³. 1987. "Determinants of Multisensory Integration in Superior Colliculus Neurons. I. Temporal Factors." *The Journal of Neuroscience* 7 (10): 3215–29. doi:citeulike-article-id:409430.

Meredith, M Alex, and Barry E Stein. 1986. "Spatial Factors Determine the Activity of Multisensory Neurons in Cat Superior Colliculus." *Brain Research* 5: 350–54.

Merzenich, Michael M., and John F. Brugge. 1973. "Representation of the Cochlear Partition on the Superior Temporal Plane of the Macaque Monkey." *Brain Research* 50 (2): 275–96. doi:10.1016/0006-8993(73)90731-2.

Mesulam, M. M. 1990. "Large-Scale Neurocognitive Networks and Distributed Processing for Attention, Language, and Memory." *Annals of Neurology* 28 (5): 597–613.

Mesulam, M. Marchsel. 1981. "A Cortical Network for Directed Attention and Unilateral Neglect." *Annals of Neurology* 10 (4): 309–25. doi:10.1002/ana.410100402.

Miller, Jeff. 1982. "Divided Attention : Evidence for Coactivation Redundant Signals." *Cognitive Psychology* 14: 247–79.

Miller, Jeff. 1991. "Channel Interaction and the Redundant-Targets Effect in Bimodal Divided Attention." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 17 (1): 160–69.

doi:10.1037/0096-1523.17.1.160.

Miller, Jeff. 2015. "Statistical Facilitation and the Redundant Signals Effect: What Are Race and Coactivation Models?" *Attention, Perception, & Psychophysics* 78: 516–19. doi:10.3758/s13414-015-1017-z.

Minciocchi, Diego, Giancarlo Tassinari, and Antonella Antonini. 1987. "Visual and Somatosensory Integration in the Anterior Ectosylvian Cortex of the Cat." *Brain Research* 410 (1): 21–31. doi:10.1016/S0006-8993(87)80016-1.

Molholm, Sophie, Walter Ritter, Micah M. Murray, Daniel C. Javitt, Charles E. Schroeder, and John J. Foxe. 2002. "Multisensory Auditory-Visual Interactions during Early Sensory Processing in Humans: A High-Density Electrical Mapping Study." *Brain Research. Cognitive Brain Research* 14 (1): 115–28. doi:10.1016/S0926-6410(02)00066-6.

Mordkoff, J Toby, and Steven Yantis. 1991. "An Interactive Race Model of Divided Attention." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 17 (2): 520–38. doi:10.1037/0096-1523.17.2.520.

Morecraft, Robert J, Changiz Geula, and M M Mesulam. 1993. "Architecture of Connectivity within a Cingulo-Fronto-Parietal Neurocognitive Network for Directed Attention." *Archives of Neurology* 50: 279–84. doi:10.1001/archneur.1993.00540030045013.

Morel, A., P. E. Garraghty, and J. H. Kaas. 1993. "Tonotopic Organization, Architectonic Fields, and Connections of Auditory Cortex in Macaque Monkeys." *Journal of Comparative Neurology* 335 (3): 437–59. doi:10.1002/cne.903350312.

Mountcastle, V B, J C Lynch, A Georgopoulos, H Sakata, and C Acuna. 1975. "Posterior Parietal Association Cortex of the Monkey: Command Functions for Operations within Extrapersonal Space." *Journal of Neurophysiology* 38 (April 2016): 871–908. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=808592.

Mucke, L., M. Norita, G. Benedek, and O. Creutzfeldt. 1982. "Physiologic and Anatomic Investigation of a Visual Cortical Area Situated in the Ventral Bank of the Anterior Ectosylvian Sulcus of the Cat." *Experimental Brain Research* 46 (1): 1–11. doi:10.1007/BF00238092.

Munhall, K G, P Gribble, L Sacco, M Ward, P Thompson, Y Tohkura, M Tsuzaki, et al. 1996. "Temporal Constraints on the McGurk Effect We Thank L. Coady for Testing Subjects in Experiment 3 and 1. Jones for Doing the Video Analysis in Experiment 2. Correspondence Should Be Addressed to." *Perception & Psychophysics* 99658 (3): 35–362.

Murray, Micah M., Christoph M. Michel, Rolando Grave De Peralta, Stephanie Ortigue, Denis Brunet, Sara Gonzalez Andino, and Armin Schnider. 2004. "Rapid Discrimination of Visual and Multisensory Memories Revealed by Electrical Neuroimaging." *NeuroImage* 21 (1): 125–35. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.035.

Murray, Micah M., Antonia Thelen, Gregor Thut, Vincenzo Romei, Roberto Martuzzi, and Pawel J. Matusz. 2016. "The Multisensory Function of the Human Primary Visual Cortex." *Neuropsychologia* 83: 161–69. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.08.011.

Nakagawa, S., and S. Tanaka. 1984. "Retinal Projections to the Pulvinar Nucleus of the Macaque Monkey: A Re-Investigation Using Autoradiography." *Experimental Brain Research* 57 (1):

151–57. doi:10.1007/BF00231141.

Nath, Audrey R., and Michael S. Beauchamp. 2012. “A Neural Basis for Interindividual Differences in the McGurk Effect, a Multisensory Speech Illusion.” *NeuroImage* 59 (1): 781–87. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.024.

Nguyen, Minh Nui, Etsuro Hori, Jumpei Matsumoto, Anh Hai Tran, Taketoshi Ono, and Hisao Nishijo. 2013. “Neuronal Responses to Face-like Stimuli in the Monkey Pulvinar.” *The European Journal of Neuroscience* 37 (1): 35–51. doi:10.1111/ejn.12020.

Nidiffer, Aaron R., Ryan A. Stevenson, Juliane Krueger Fister, Zachary P. Barnett, and Mark T. Wallace. 2016. “Interactions between Space and Effectiveness in Human Multisensory Performance.” *Neuropsychologia* 88. Elsevier: 83–91. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.031.

Noesselt, Toemme, Sascha Tyll, Carsten Nicolas Boehler, Eike Budinger, H J Heinze, and Jon Driver. 2010. “Sound-Induced Enhancement of Low-Intensity Vision: Multisensory Influences on Human Sensory-Specific Cortices and Thalamic Bodies Relate to Perceptual Enhancement of Visual Detection Sensitivity.” *J Neurosci* 30 (41): 13609–23. doi:10.1523/JNEUROSCI.4524-09.2010.

Noppeney, Uta, Oliver Josephs, Julia Hocking, Cathy J. Price, and Karl J. Friston. 2008. “The Effect of Prior Visual Information on Recognition of Speech and Sounds.” *Cerebral Cortex* 18 (3): 598–609. doi:10.1093/cercor/bhm091.

Norita, M., L. Mucke, G. Benedek, B. Albowitz, Y. Katoh, and O. D. Creutzfeldt. 1986. “Connections of the Anterior Ectosylvian Visual Area (AEV).” *Experimental Brain Research* 62 (2): 225–40. doi:10.1007/BF00238842.

Nowak, L G, M H Munk, P Girard, and J Bullier. 1995. “Visual Latencies in Areas V1 and V2 of the Macaque Monkey.” *Visual Neuroscience* 12 (2): 371–84. doi:10.1017/S095252380000804X.

Nowak, Lg, and Jean Bullier. 1997. “The Timing of Information Transfer in the Visual System.” *Cerebral Cortex* 12: 205–41. doi:10.1007/978-1-4757-9625-4_5.

Ogren, Marilee P., Catherine A. Mateer, and Allen R. Wyler. 1984. “Alterations in Visually Related Eye Movements Following Left Pulvinar Damage in Man.” *Neuropsychologia* 22 (2): 187–96. doi:10.1016/0028-3932(84)90061-7.

Olson, C R, S Y Musil, and M E Goldberg. 1996. “Single Neurons in Posterior Cingulate Cortex of Behaving Macaque: Eye Movement Signals.” *Journal of Neurophysiology* 76 (5): 3285–3300. <http://jn.physiology.org/content/jn/76/5/3285.full.pdf%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8930273>.

Olson, Carl R., and Ann M. Graybiel. 1987. “Ectosylvian Visual Area of the Cat: Location, Retinotopic Organization, and Connections.” *Journal of Comparative Neurology* 261 (2): 277–94. doi:10.1002/cne.902610209.

Olszewski, Jerzy. 1952. *The Thalamus of Macaca Mulatta*.

Otto, Thomas U., and Pascal Mamassian. 2012. “Noise and Correlations in Parallel Perceptual Decision Making.” *Current Biology* 22 (15): 1391–96. doi:10.1016/j.cub.2012.05.031.

Otto, Thomas U, Brice Dassy, and Pascal Mamassian. 2013. “Principles of Multisensory Behavior.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33 (17):

7463–74. doi:10.1523/JNEUROSCI.4678-12.2013.

Pandya, Deepak N, and Henricus G J M Kuypers. 1969. "Cortico-Cortical Connections in the Rhesus Monkey." *Brain Research* 13 (1): 13–36. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(69)90141-3.

Papoutsis, Marina, Jacco A. De Zwart, J. Martijn Jansma, Martin J. Pickering, James A. Bednar, and Barry Horwitz. 2009. "From Phonemes to Articulatory Codes: An fMRI Study of the Role of Broca's Area in Speech Production." *Cerebral Cortex* 19 (9): 2156–65. doi:10.1093/cercor/bhn239.

Paxinos, G., Huang, X.-F., Toga, A.W., 2000. *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, San Diego.

Pearson, John M., Benjamin Y. Hayden, Sridhar Raghavachari, and Michael L. Platt. 2009. "Neurons in Posterior Cingulate Cortex Signal Exploratory Decisions in a Dynamic Multioption Choice Task." *Current Biology* 19 (18): 1532–37. doi:10.1016/j.cub.2009.07.048.

Pearson, John M., Sarah R. Heilbronner, David L. Barack, Benjamin Y. Hayden, and Michael L. Platt. 2011. "Posterior Cingulate Cortex: Adapting Behavior to a Changing World." *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/j.tics.2011.02.002.

Pekkola, Johanna, V. Ojanen, Taina Autti, I.P. Jääskeläinen, R. Möttönen, Antti Tarkiainen, and Mikko Sams. 2005. "Primary Auditory Cortex Activation by Visual Speech: An fMRI Study at 3 T." *NeuroReport* 16 (2): 125. doi:00001756-200502080-00010 [pii].

Perrault, Thomas J, J William Vaughan, Barry E Stein, and Mark T Wallace. 2003. "Neuron-Specific Response Characteristics Predict the Magnitude of Multisensory Integration." *Journal of Neurophysiology* 90 (6): 4022–26. doi:10.1152/jn.00494.2003.

Perryman, KM Kent M., David F. DF DB Donald B. Lindsley, and David F. DF DB Donald B. Lindsley. 1980. "Pulvinar Neuron Responses to Spontaneous and Trained Eye Movements and to Light Flashes in Squirrel Monkeys." ... *and Clinical Neurophysiology*, 152–61. doi:10.1016/0013-4694(80)90361-2.

Pessoa, Luiz, and Ralph Adolphs. 2010. "Emotion Processing and the Amygdala: From a 'Low Road' to 'Many Roads' of Evaluating Biological Significance." *Nature Reviews Neuroscience* 11 (11): 773–83. doi:10.1038/nrn2920.

Petersen, Steven E, David Lee Robinson, and William Keys. 1985. "Pulvinar Nuclei of the Behaving Rhesus Monkey: Visual Responses and Their Modulation." *Journal of Neurophysiology* 54 (4): 867–86. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4067625.

Petkov, Christopher I., Christoph Kayser, Mark Augath, and Nikos K. Logothetis. 2006. "Functional Imaging Reveals Numerous Fields in the Monkey Auditory Cortex Christopher." *PLoS ONE* 4 (7): 1213–26. doi:10.1371/.

Petrides, M, and D N Pandya. 1988. "Association Fiber Pathways to the Frontal Cortex From the Superior Temporal Region in the Rhesus Monkey." *The Journal of Comparative Neurology* 273: 52–66. doi:10.1002/cne.902730106.

Pfefferbaum, Adolf, Sandra Chanraud, Anne Lise Pitel, Eva Muller-Oehring, Ajit Shankaranarayanan, David C. Alsop, Torsten Rohlfing, and Edith V. Sullivan. 2011. "Cerebral Blood Flow in Posterior Cortical Nodes of the Default Mode Network Decreases with Task Engagement but

Remains Higher than in Most Brain Regions." *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhq090.

Plakke, Bethany, Mark D. Diltz, and Lizabeth M. Romanski. 2013. "Coding of Vocalizations by Single Neurons in Ventrolateral Prefrontal Cortex." *Hearing Research*. doi:10.1016/j.heares.2013.07.011.

Plakke, Bethany, and Lizabeth M. Romanski. 2014. "Auditory Connections and Functions of Prefrontal Cortex." *Frontiers in Neuroscience*. doi:10.3389/fnins.2014.00199.

Pouget, Pierre, Erik E Emeric, Veit Stuphorn, Kate Reis, and Jeffrey D Schall. 2005. "Chronometry of Visual Responses in Frontal Eye Field, Supplementary Eye Field, and Anterior Cingulate Cortex." *J Neu-Rophysiol* 94: 2086–92. doi:10.1152/jn.01097.2004.

Prevosto, Vincent, Werner Graf, and Gabriella Ugolini. 2011. "Proprioceptive Pathways to Posterior Parietal Areas MIP and LIPv from the Dorsal Column Nuclei and the Postcentral Somatosensory Cortex." *European Journal of Neuroscience* 33 (3): 444–60. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07541.x.

Procyk, Emmanuel, Charles R E Wilson, Frederic M. Stoll, Maïlys C M Faraut, Michael Petrides, and Céline Amiez. 2016. "Midcingulate Motor Map and Feedback Detection: Converging Data from Humans and Monkeys." *Cerebral Cortex* 26 (2): 467–76. doi:10.1093/cercor/bhu213.

Raab, David H. 1962. "Statistical Facilitation of Simple Reaction Times." *Transactions of the New York Academy of Sciences* 24: 574–90.

Raichle, Marcus E. 2015. "The Brain's Default Mode Network." *Annual Review of Neuroscience* 38 (1): 433–47. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014030.

Raichle, Marcus E, A M MacLeod, Abraham Z Snyder, William J Powers, Debra A Gusnard, and Gordon L Shulman. 2001. "A Default Mode of Brain Function." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2): 676–82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.

Raij, Tommi, Jyrki Ahveninen, Fa Hsuan Lin, Thomas Witzel, Iiro P. Jääskeläinen, Benjamin Letham, Emily Israeli, et al. 2010. "Onset Timing of Cross-Sensory Activations and Multisensory Interactions in Auditory and Visual Sensory Cortices." *European Journal of Neuroscience* 31 (10): 1772–82. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07213.x.

Rapela, Joaquin, Klaus Gramann, Marissa Westerfield, Jeanne Townsend, and Scott Makeig. 2012. "Brain Oscillations in Switching vs. Focusing Audio-Visual Attention." In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 352–55. doi:10.1109/EMBC.2012.6345941.

Rauschecker, J P, B Tian, and M Hauser. 1995. "Processing of Complex Sounds in the Macaque Nonprimary Auditory Cortex." *Science (New York, N.Y.)* 268 (5207): 111–14. doi:10.1126/science.7701330.

Rauschecker, Josef P, Biao Tian, Timothy Pons, and Mortimer Mishkin. 1997. "Serial and Parallel Processing in Rhesus Monkey Auditory Cortex." *The Journal of Comparative Neurology* 382 (1): 89–103. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19970526)382:1<89::AID-CNE6>3.0.CO;2-G.

Recanzone, Gregg H, Darren C Guard, and Mimi L Phan. 2000. "Frequency and Intensity Response Properties of Single Neurons in the Auditory Cortex of the Behaving Macaque Monkey." *J.Neurophysiol.* 83 (4): 2315–31.

Remedios, Ryan, Nikos K Logothetis, and Christoph Kayser. 2010. "Unimodal Responses Prevail within the Multisensory Claustrum." *The Journal of Neuroscience* 30 (39): 12902–7. doi:10.1523/JNEUROSCI.2937-10.2010.

Rinne, Teemu, Sonja Koistinen, Oili Salonen, and Kimmo Alho. 2009. "Task-Dependent Activations of Human Auditory Cortex during Pitch Discrimination and Pitch Memory Tasks." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (42): 13338–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.3012-09.2009.

Rivier, François, and Stephanie Clarke. 1997. "Cytochrome Oxidase, Acetylcholinesterase, and NADPH-Diaphorase Staining in Human Supratemporal and Insular Cortex: Evidence for Multiple Auditory Areas." *NeuroImage* 6 (6): 288–304. doi:10.1006/nimg.1997.0304.

Rizzolatti, G., G. Luppino, and M. Matelli. 1998. "The Organization of the Cortical Motor System: New Concepts." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106 (4): 283–96. doi:10.1016/S0013-4694(98)00022-4.

Robinson, D.A., and A.F. Fuchs. 1969. "Eye Movements Evoked by Stimulation of Frontal Eye Fields." *Journal of Neurophysiology*.

Robinson, D.A., S. Ron, and D.A. Robinson. 1972. "Eye Movements Cerebellar Evoked by in the Alert Monkey Stimulation." *Vision Research* 12 (11). Pergamon Press: 1795–1808. doi:10.1016/0042-6989(72)90070-3.

Robinson, David Lee, John W McClurkin, Caroline Kertzman, and Steven E Petersen. 1991. "Visual Responses of Pulvinar and Collicular Neurons during Eye Movements of Awake, Trained Macaques." *Journal of Neurophysiology* 66 (2): 485–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1774583>.

Robinson, David Lee, and Steven E Petersen. 1992. "The Pulvinar and Visual Saliency." *Trends in Neurosciences* 15 (4). FEBS Left: 127–32. doi:10.1016/0166-2236(92)90354-B.

Robinson, DL L., S. E. SE Petersen, and W. Keys. 1986. "Saccade-Related and Visual Activities in the Pulvinar Nuclei of the Behaving Rhesus Monkey." *Experimental Brain Research*, 625–34. doi:10.1007/BF00236042.

Robinson, J. S., D. M. Murray, and T. J. Voneida. 1978. "The Cat's Response to Stimulus Difference as Attention Focus and Cue." *Perception* 7 (4): 437–47.

Rockland, Kathleen S., and Hisayuki Ojima. 2003. "Multisensory Convergence in Calcarine Visual Areas in Macaque Monkey." *International Journal of Psychophysiology* 50 (1–2): 19–26. doi:10.1016/S0167-8760(03)00121-1.

Rolls, Edmund T, and Martin J Tovee. 1995. "Sparseness of the Neuronal Representation of Stimuli in the Primate Temporal Visual Cortex." *Journal of Neurophysiology* 73 (2): 713–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760130>.

Romanski, L. M., and J. Hwang. 2012a. "Timing of Audiovisual Inputs to the Prefrontal Cortex and Multisensory Integration." *Neuroscience* 214: 36–48. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.025.

Romanski, L. M., B. Tian, J. Fritz, M Mishkin, P. S. Goldman-Rakic, and J.P. Rauschecker. 1999. "Dual Streams of Auditory Afferents Target Multiple Domains in the Primate Prefrontal Cortex." *Nature Neuroscience* 2 (12): 1131–36.

Romanski, L M, M Giguere, and J F Bates. 1997. "Topographic Organization of Medial Pulvinar Connections With the Prefrontal Cortex in the Rhesus Monkey." *J. Comp. Neurol* 332 (October 1996): 313–32.

Romanski, Lizabeth M. 2012b. "Integration of Faces and Vocalizations in Ventral Prefrontal Cortex: Implications for the Evolution of Audiovisual Speech." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (Supplement_1): 10717–24. doi:10.1073/pnas.1204335109.

Romanski, Lizabeth M. 2007. "Representation and Integration of Auditory and Visual Stimuli in the Primate Ventral Lateral Prefrontal Cortex." *Cerebral Cortex* 17 (SUPPL. 1). doi:10.1093/cercor/bhm099.

Romanski, Lizabeth M, Bruno B Averbeck, and Mark Diltz. 2005. "Neural Representation of Vocalizations in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex." *Journal of Neurophysiology* 93 (2): 734–47. doi:10.1152/jn.00675.2004.

Ross, Lars A., Dave Saint-Amour, Victoria M. Leavitt, Daniel C. Javitt, and John J. Foxe. 2007. "Do You See What I Am Saying? Exploring Visual Enhancement of Speech Comprehension in Noisy Environments." *Cerebral Cortex* 17 (5): 1147–53. doi:10.1093/cercor/bhl024.

Rouger, J, S Lagleyre, B Fraysse, S Deneve, O Deguine, and P Barone. 2007. "Evidence That Cochlear-Implanted Deaf Patients Are Better Multisensory Integrators." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (17): 7295–7300. doi:10.1073/pnas.0609419104.

Rouiller, Eric M., and Egbert Welker. 2001. "A Comparative Analysis of the Morphology of Corticothalamic Projections in Mammals." *Brain Research* 53 (6): 727–41. doi:10.1016/S0361-9230(00)00364-6.

Rowland, Benjamin A, Stephan Quessy, Terrence R Stanford, and Barry E Stein. 2007. "Multisensory Integration Shortens Physiological Response Latencies." *The Journal of Neuroscience* 27 (22): 5879–84. doi:10.1523/JNEUROSCI.4986-06.2007.

Royal, David W., Brian N. Carriere, and Mark T. Wallace. 2009. "Spatiotemporal Architecture of Cortical Receptive Fields and Its Impact on Multisensory Interactions." *Experimental Brain Research* 198 (2–3): 127–36. doi:10.1007/s00221-009-1772-y.

Rudebeck, Peter H, Timothy E Behrens, Steven W Kennerley, Mark G Baxter, Mark J Buckley, Mark E Walton, and M F Rushworth. 2008. "Frontal Cortex Subregions Play Distinct Roles in Choices between Actions and Stimuli." *J Neurosci* 28 (51): 13775–85. doi:10.1523/JNEUROSCI.3541-08.2008.

Rushworth, M. F S, M. E. Walton, S. W. Kennerley, and D. M. Bannerman. 2004. "Action Sets and Decisions in the Medial Frontal Cortex." *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/j.tics.2004.07.009.

Rushworth, M.F.S., S.W. Kennerley, and M.E. Walton. 2005. "Cognitive Neuroscience: Resolving Conflict in and over the Medial Frontal Cortex." *Current Biology* 15 (2): R54–56. doi:10.1016/j.cub.2004.12.054.

Ruth Clemo, H., and Barry E. Stein. 1982. "Somatosensory Cortex: A 'New' Somatotopic Representation." *Brain Research* 235 (1): 162–68. doi:10.1016/0006-8993(82)90207-4.

Saalmann, Yuri B., and Sabine Kastner. 2009. "Gain Control in the Visual Thalamus during Perception and Cognition." *Current Opinion in Neurobiology* 19 (4): 408–14. doi:10.1016/j.conb.2009.05.007.

Saleem, K., Logothetis, N., 2006. A Combined MRI and Histology Atlas of the Rhesus Monkey Brain. Elsevier, New York.

Schall, Jeffrey D, Anne Morel, Dana J King, and J Bullier. 1995. "Topography of Visual Cortex Connections with Frontal Eye Field in Macaque: Convergence and Segregation of Processing Streams." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (6): 4464–87.

Schall, Sonja, Cliodhna Quigley, Selim Onat, and Peter König. 2009. "Visual Stimulus Locking of EEG Is Modulated by Temporal Congruency of Auditory Stimuli." *Experimental Brain Research* 198 (2–3): 137–51. doi:10.1007/s00221-009-1867-5.

Schlack, Anja, Klaus Peter Hoffmann, and Frank Bremmer. 2002. "Interaction of Linear Vestibular and Visual Stimulation in the Macaque Ventral Intraparietal Area (VIP)." *European Journal of Neuroscience* 16 (10): 1877–86. doi:10.1046/j.1460-9568.2002.02251.x.

Schlack, Anja, Susanne J. Sterbing-D'Angelo, Klaus Hartung, Klaus-Peter Hoffmann, and Frank Bremmer. 2005. "Multisensory Space Representations in the Macaque Ventral Intraparietal Area." *The Journal of Neuroscience* 25 (18): 4616–25. doi:10.1523/JNEUROSCI.0455-05.2005.

Schmolesky, Matthew T, Youngchang F Wang, Doug P Hanes, Kirk G Thompson, Stefan Leutgeb, Jeffrey D Schall, and Audie G Leventhal. 1998. "Signal Timing across the Macaque Visual System." *Journal of Neurophysiology* 79 (6): 3272–78.

Schroeder, C. E., A. D. Mehta, and S. J Givre. 1998. "81A Spatiotemporal Profile of Visual System Activation Revealed by Current Source Density Analysis in the Awake Macaque." *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 8 (7): 575–92. doi:10.1093/cercor/8.7.575.

Schroeder, Charles E., Peter Lakatos, Yoshinao Kajikawa, Sarah Partan, and Aina Puce. 2008. "Neuronal Oscillations and Visual Amplification of Speech." *Trends in Cognitive Sciences* 12 (3): 106–13. doi:10.1016/j.tics.2008.01.002.

Schroeder, Charles E, Robert W Lindsley, Colleen Specht, Alvin Marcovici, John F Smiley, and Daniel C Javitt. 2001. "Somatosensory Input to Auditory Association Cortex in the Macaque Monkey." *Journal of Neurophysiology* 85 (3): 1322–27.

Schröger, E, and A Widmann. 1998. "Speeded Responses to Audiovisual Signal Changes Result from Bimodal Integration." *Psychophysiology* 35 (6): 755–59. doi:10.1111/1469-8986.3560755.

Schürmann, Martin, Gina Caetano, Yevhen Hlushchuk, Veikko Jousmäki, and Riitta Hari. 2006. "Touch Activates Human Auditory Cortex." *NeuroImage* 30 (4): 1325–31. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.020.

Schwarz, W. 1989. "A New Model to Explain the Redundant-Signals Effect." *Perception & Psychophysics* 46 (5): 498–500. doi:10.3758/BF03210867.

Schwarz, W., and A. Ischebeck. 1994. "Coactivation and Statistical Facilitation in the Detection of Lines." *Perception* 23 (2): 157–68.

Sekiyama, Kaoru, Iwao Kanno, Shuichi Miura, and Yoichi Sugita. 2003. "Auditory-Visual Speech Perception Examined by fMRI and PET." *Neuroscience Research* 47 (3): 277–87. doi:10.1016/S0168-0102(03)00214-1.

Selemon, L D, and P S Goldman-Rakic. 1988. "Common Cortical and Subcortical Targets of the Dorsolateral Prefrontal and Posterior Parietal Cortices in the Rhesus Monkey: Evidence for a Distributed Neural Network Subserving Spatially Guided Behavior." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 8 (11): 4049–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2846794>.

Seltzer, Benjamin, and Deepak N Pandya. 1978. "Afferent Cortical Connections and Erchitectonics of the Superior Temporal Sulcus and Surroundings Cortex in the Rhesus Monkey." *Brain Research* 149: 1–24.

Seltzer, Benjamin, and Deepak N Pandya. 1994. "Parietal, Temporal, and Occipital Projections to Cortex of the Superior Temporal Sulcus in the Rhesus Monkey: A Retrograde Tracer Study." *The Journal of Comparative Neurology* 343 (3): 445–63. doi:10.1002/cne.903430308.

Senkowski, Daniel, Durk Talsma, Maren Grigutsch, Christoph S. Herrmann, and Marty G. Woldorff. 2007. "Good Times for Multisensory Integration: Effects of the Precision of Temporal Synchrony as Revealed by Gamma-Band Oscillations." *Neuropsychologia* 45 (3): 561–71. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.013.

Serences, John T., and Steven Yantis. 2006. "Selective Visual Attention and Perceptual Coherence." *Trends in Cognitive Sciences*. doi:10.1016/j.tics.2005.11.008.

Sewards, Terence V., and Mark A. Sewards. 2002. "Innate Visual Object Recognition in Vertebrates: Some Proposed Pathways and Mechanisms." In *Comparative Biochemistry and Physiology - A Molecular and Integrative Physiology*, 132:861–91. doi:10.1016/S1095-6433(02)00119-8.

Shams, Ladan, and Robyn Kim. 2010. "Crossmodal Influences on Visual Perception." *Physics of Life Reviews* 7 (3): 269–84. doi:10.1016/j.plrev.2010.04.006.

Shipp, S. 2003. "The Functional Logic of Cortico-Pulvinar Connections." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358 (1438): 1605–24. doi:10.1098/rstb.2002.1213.

Shipp, S. 2001. "Corticopulvinar Connections of Areas V5, V4, and V3 in the Macaque Monkey: A Dual Model of Retinal and Cortical Topographies." *The Journal of Comparative Neurology* 439 (4): 469–90. doi:10.1002/cne.1363.

Shook, B. L., M. Schlag??Rey, and J. Schlag. 1991. "Primate Supplementary Eye Field. II. Comparative Aspects of Connections with the Thalamus, Corpus Striatum, and Related Forebrain Nuclei." *Journal of Comparative Neurology* 307 (4): 562–83. doi:10.1002/cne.903070405.

Slutsky, Daniel A, and Gregg H Recanzone. 2001. "Temporal and Spatial Dependency of the Ventriloquism Effect." *Neuroreport* 12 (1). Lippincott Williams & Wilkins: 7–10. doi:10.1097/00001756-200101220-00009.

Smiley, John F., Troy A. Hackett, Istvan Ulbert, George Karmas, Peter Lakatos, Daniel C. Javitt, and Charles E. Schroeder. 2007. "Multisensory Convergence in Auditory Cortex, I. Cortical Connections of the Caudal Superior Temporal Plane in Macaque Monkeys." *Journal of Comparative*

Neurology. doi:10.1002/cne.21325.

Smith, Eric L., Marcia Grabowecky, and Satoru Suzuki. 2007. "Auditory-Visual Crossmodal Integration in Perception of Face Gender." *Current Biology* 17 (19): 1680–85. doi:10.1016/j.cub.2007.08.043.

Snyder, L. H., A. P. Batista, and R. A. Andersen. 2000. "Intention-Related Activity in the Posterior Parietal Cortex: A Review." In *Vision Research*, 40:1433–41. doi:10.1016/S0042-6989(00)00052-3.

Snyder, Lawrence H, Aaron P Batista, and Richard A Andersen. 1998. "Change in Motor Plan, without a Change in the Spatial Locus of Attention, Modulates Activity in Posterior Parietal Cortex." *Journal of Neurophysiology* 79 (5): 2814–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9582248>.

Soares, J G, Ricardo Gattass, a P Souza, M G Rosa, Mário Fiorani, and Bruno L Brandão. 2001. "Connectional and Neurochemical Subdivisions of the Pulvinar in Cebus Monkeys." *Visual Neuroscience* 18: 25–41. doi:10.1017/S0952523801181034.

Soares, Sandra C., Rafael S. Maior, Lynne A. Isbell, Carlos Tomaz, and Hisao Nishijo. 2017. "Fast Detector/First Responder: Interactions between the Superior Colliculus-Pulvinar Pathway and Stimuli Relevant to Primates." *Frontiers in Neuroscience* 11. doi:10.3389/fnins.2017.00067.

Sparks, David L. 1988. "Neural Cartography: Sensory and Motor Maps in the Superior Colliculus." *Brain, Behavior and Evolution* 31 (1): 49–56. doi:10.1159/000116575.

Spence, C, M E Nicholls, and J Driver. 2001. "The Cost of Expecting Events in the Wrong Sensory Modality." *Perception & Psychophysics* 63 (2): 330–36. doi:10.3758/BF03194473.

Sperdin, Holger F., Céline Cappe, and Micah M. Murray. 2010. "Auditory-Somatosensory Multisensory Interactions in Humans: Dissociating Detection and Spatial Discrimination." *Neuropsychologia* 48 (13): 3696–3705. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.001.

Sperdin, Holger F, Céline Cappe, John J. Foxe, and Micah M. Murray. 2009. "Early, Low-Level Auditory-Somatosensory Multisensory Interactions Impact Reaction Time Speed." *Frontiers in Integrative Neuroscience* 3 (2): 1–10.

Sprague, James M, and Thomas H Jr Meikle. 1965. "The Role of the Superior Colliculus Behavior in Visually Guided." *Experimental Neurology* 11 (1): 115–46. doi:10.1016/0014-4886(65)90026-9.

Stanton, G B, M E Goldberg, and C J Bruce. 1988. "Frontal Eye Field Efferents in the Macaque Monkey: I. Subcortical Pathways and Topography of Striatal and Thalamic Terminal Fields." *Journal of Comparative Neurology* 271 (4): 473–92. doi:10.1002/cne.902710402.

Stein, B. E., N. London, L. K. Wilkinson, and D. D. Price. 1996. "Enhancement of Perceived Visual Intensity by Auditory Stimuli: A Psychophysical Analysis." *Journal of Cognitive Neuroscience* 8 (6): 497–506. doi:10.1162/jocn.1996.8.6.497.

Stein, Barry E. 1998. "Neural Mechanisms for Synthesizing Sensory Information and Producing Adaptive Behaviors." *Experimental Brain Research* 123 (1–2): 124–35. doi:10.1007/s002210050553.

Stein, Barry E. 2005. "The Development of a Dialogue between Cortex and Midbrain to Integrate Multisensory Information." In *Experimental Brain Research*, 166:305–15.

doi:10.1007/s00221-005-2372-0.

Stein, Barry E. 2012. "The new handbook of multisensory processing." Cambridge, MA, USA, The MIT Press.

Stein, Barry E., M. Alex Meredith, and Mark T. Wallace. 1993. "The Visually Responsive Neuron and Beyond : Multisensory Integration in Cat and Monkey." *Progress in Brain Research* 95: 79–90. doi:10.1016/S0079-6123(08)60359-3.

Stein, Barry E., W. Scott Huneycutt, and M. Alex Meredith. 1988. "Neurons and Behavior: The Same Rules of Multisensory Integration Apply." *Brain Research*. doi:10.1016/0006-8993(88)91276-0.

Stein, Barry E., Terrence R. Stanford, Ramnarayan Ramachandran, Thomas J. Perrault, and Benjamin A. Rowland. 2009. "Challenges in Quantifying Multisensory Integration: Alternative Criteria, Models, and Inverse Effectiveness." *Experimental Brain Research* 198 (2–3): 113–26. doi:10.1007/s00221-009-1880-8.

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

Stein, Barry E, M. Alex Meredith, W Scott Huneycutt, and Lawrence McDade. 1989. "Behavioral Indices of Multisensory Integration: Orientation to Visual Cues Is Affected by Auditory Stimuli." *Journal of Cognitive Neuroscience* 1 (1): 12–24. doi:10.1162/jocn.1989.1.1.12.

Stein, Barry E, Robert F Spencer, and Stephen B Edwards. 2013. "Corticotectal and Corticothalamic Efferent Projections of SIV Somatosensory Cortex in Cat Corticotectal and Corticothalamic Efferent Projections of SIV Somatosensory Cortex in Cat." *Journal of Neurophysiology* 50 (4): 896–909.

Stein, Barry E, and Terrence R Stanford. 2008. "Multisensory Integration: Current Issues from the Perspective of the Single Neuron." *Nature Reviews. Neuroscience* 9 (4): 255–66. doi:10.1038/nrn2331.

Stein, Barry E, Terrence R Stanford, and Benjamin A Rowland. 2014. "Development of Multisensory Integration from the Perspective of the Individual Neuron." *Nature Reviews. Neuroscience* 15 (8): 520–35. doi:10.1038/nrn3742.

Stein, Barry E, and Mark T Wallace. 1996. "Comparisons of Cross-Modality Integration in Midbrain and Cortex." *Progress in Brain Research* 112: 289–99. doi:10.1016/S0079-6123(08)63336-1.

Stekelenburg CA, Jeroen J, and Jean Vroomen. 2005. "An Event-Related Potential Investigation of the Time-Course of Temporal Ventriloquism." *Neuroreport* 16 (6): 641–44.

Stepniewska, Iwona. 2004. "The Pulvinar Complex." In *The Primate Visual System*, CRC press, 53–80.

Stepniewska, Iwona, and Jon H Kaas. 1997. "Architectonic Subdivisions of the Inferior Pulvinar in New World and Old World Monkeys." *Visual Neuroscience* 14 (6): 1043–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447687>.

Stepniewska, Iwona, H X Qi, and Jon H Kaas. 2000. "Projections Of The Superior Colliculus To Subdivisions Of The Inferior Pulvinar In New-World And Old-World Monkeys." *Visual Neuroscience* 17 (4): 529–49.

Steriade M, Jones EG, and McCormick DA. 1997. "The thalamus I Organisation and function." Oxford, UK, Elsevier Science Ltd.

Stevenson, Ryan A., Juliane Krueger Fister, Zachary P. Barnett, Aaron R. Nidiffer, and Mark T. Wallace. 2012b. "Interactions between the Spatial and Temporal Stimulus Factors That Influence Multisensory Integration in Human Performance." *Experimental Brain Research* 219 (1): 121–37. doi:10.1007/s00221-012-3072-1.

Stevenson, Ryan A., Dipanwita Ghose, Juliane Krueger Fister, Diana K. Sarko, Nicholas a. Altieri, Aaron R. Nidiffer, LeAnne R. Anne R Kurela, Justin K. Siemann, Thomas W. James, and Mark T. Wallace. 2014. "Identifying and Quantifying Multisensory Integration: A Tutorial Review." *Brain Topography*. doi:10.1007/s10548-014-0365-7.

Stevenson, Ryan A., and Thomas W. James. 2009. "Audiovisual Integration in Human Superior Temporal Sulcus: Inverse Effectiveness and the Neural Processing of Speech and Object Recognition." *NeuroImage* 44 (3): 1210–23. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.034.

Stevenson, Ryan A, Raquel K Zemtsov, and Mark T Wallace. 2012a. "Individual Differences in the Multisensory Temporal Binding Window Predict Susceptibility to Audiovisual Illusions." *Journal of Experimental Psychology* 38 (6). Stein & Wallace: 1517–29. doi:10.1037/a0027339.

Sugihara, Tadashi, Mark D Diltz, Bruno B Averbeck, and Lizabeth M Romanski. 2006. "Integration of Auditory and Visual Communication Information in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (43): 11138–47. doi:10.1523/JNEUROSCI.3550-06.2006.

Sugiura, Motoaki, Nadim J Shah, Karl Zilles, and Gereon R Fink. 2005. "Cortical Representations of Personally Familiar Objects and Places: Functional Organization of the Human Posterior Cingulate Cortex." *Journal of Cognitive Neuroscience* 17 (2): 183–98. doi:10.1162/0898929053124956.

Sumby, W. H., and Irwin Pollack. 1954. "Visual Contribution to Speech Intelligibility in Noise." *The Journal of the Acoustical Society of America* 26 (2): 212–15.

Summerfield, Quentin, Andrew Sidwell, and Tony Nelson. 1987. "Auditory Enhancement of Changes in Spectral Amplitude." *The Journal of the Acoustical Society of America* 81 (3): 700–708. doi:10.1121/1.394838.

Takahashi, N., M. Kawamura, J. Shiota, N. Kasahata, and K. Hirayama. 1997. "Pure Topographic Disorientation due to Right Retrosplenial Lesion." *Neurology* 49 (2): 464–69. doi:10.1212/WNL.49.2.464.

Teder-Sälejärvi, W. a., J. J. McDonald, F. Di Russo, and S. a. Hillyard. 2002. "An Analysis of Audio-Visual Crossmodal Integration by Means of Event-Related Potential (ERP) Recordings." *Cognitive Brain Research* 14 (1): 106–14. doi:10.1016/S0926-6410(02)00065-4.

Townsend, James T, and Michael J Wenger. 2004. "A Theory of Interactive Parallel Processing: New Capacity Measures and Predictions for a Response Time Inequality Series." *Psychological Review* 111 (4): 1003–35. doi:10.1037/0033-295X.111.4.1003.

Triplet, Jason W, An Phan, Jena Yamada, and David A Feldheim. 2012. "Alignment of Multimodal Sensory Input in the Superior Colliculus through a Gradient-Matching Mechanism." *Journal of Neuroscience* 32 (15): 5264–71. doi:10.1523/JNEUROSCI.0240-12.2012.

Trojanowski, John Q., and Stanley Jacobson. 1975. "Peroxidase Labeled Subcortical Afferents to Pulvinar in Rhesus Monkey." *Brain Research* 97 (1): 144–50. doi:10.1016/0006-8993(75)90922-1.

Ulrich, Rolf, Jeff Miller, and Hannes Schröter. 2007. "Testing the Race Model Inequality: An Algorithm and Computer Programs." *Behavior Research Methods* 39 (2): 291–302. doi:10.3758/BF03193160.

Ungerleider, Leslie G., and Carol A. Christensen. 1979. "Pulvinar Lesions in Monkeys Produce Abnormal Scanning of a Complex Visual Array." *Neuropsychologia* 17 (5): 493–501. doi:10.1016/0028-3932(79)90056-3.

Ungerleider, Leslie G., and Karl H. Pribram. 1977. "Inferotemporal versus Combined Pulvinar-Prestriate Lesions in the Rhesus Monkey: Effects on Color, Object and Pattern Discrimination." *Neuropsychologia* 15 (4–5): 481–98. doi:10.1016/0028-3932(77)90052-5.

Ungerleider, Leslie G., Robert Desimone, Thelma W Galkin, M Mishkin, and Ani Mortimer Mishkin. 1984. "Subcortical Projections of Area MT in the Macaque." *The Journal of Comparative Neurology* 223 (3): 368–86. doi:10.1002/cne.902230304.

Ungerleider, Leslie G., Leslie G Ungerleider, Carol A Christensen, and Carol A Christensen. 1977. "Pulvinar Lesions in Monkeys Produce Abnormal Eye Movements during Visual Discrimination Training." *Brain Res* 136 (1): 189–96.

Ungerleider, LG, TW Galkin, and M Mishkin. 1983. "Visuotopic Organization of Projections from Striate Cortex to Inferior and Lateral Pulvinar in Rhesus Monkey." *Journal of Comparative Neurology* 217 (2): 137–57. doi:10.1002/cne.902170203.

Vaina, Lucia M, Jeffrey Solomon, Sanjida Chowdhury, Pawan Sinha, and John W Belliveau. 2001. "Functional Neuroanatomy of Biological Motion Perception in Humans." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (20): 11656–61. doi:10.1073/pnas.191374198.

Valenstein, Edward, Dawn Bowers, Mieke Verfaellie, Kenneth M. Heilman, Arthur Day, and Robert T. Watson. 1987. "Retrosplenial Amnesia." *Brain* 110 (6): 1631–46. doi:10.1093/brain/110.6.1631.

Van Atteveldt, Nienke, Elia Formisano, Rainer Goebel, and Leo Blomert. 2004. "Integration of Letters and Speech Sounds in the Human Brain." *Neuron* 43 (2): 271–82. doi:10.1016/j.neuron.2004.06.025.

van Atteveldt, Nienke M., Elia Formisano, Rainer Goebel, and Leo Blomert. 2007. "Top-down Task Effects Overtake Automatic Multisensory Responses to Letter-Sound Pairs in Auditory Association Cortex." *NeuroImage* 36 (4): 1345–60. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.065.

van Atteveldt, Nienke M., Bradley S. Peterson, and Charles E. Schroeder. 2014. "Contextual Control of Audiovisual Integration in Low-Level Sensory Cortices." *Human Brain Mapping* 35 (5): 2394–2411. doi:10.1002/hbm.22336.

Van Le, Quan, Lynne a. Isbell, Jumpei Matsumoto, Van Quang Le, Etsuro Hori, Anh Hai Tran, Rafael S. Maior, Carlos Tomaz, Taketoshi Ono, and Hisao Nishijo. 2014. "Monkey Pulvinar Neurons Fire Differentially to Snake Postures." *PLoS ONE* 9 (12): e114258. doi:10.1371/journal.pone.0114258.

Van Le, Quan, Lynne A. Isbell, Jumpei Matsumoto, Minh Nguyen, Etsuro Hori, Rafael S. Maior,

Carlos Tomaz, et al. 2013. "Pulvinar Neurons Reveal Neurobiological Evidence of Past Selection for Rapid Detection of Snakes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (47): 19000–5. doi:10.1073/pnas.1312648110.

Van Wassenhove, Virginie, Ken W Grant, David Poeppel, and Morris Halle. 2005. "Visual Speech Speeds up the Neural Processing of Auditory Speech." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (4): 1181–86. doi:10.1073/pnas.0408949102.

Vatakis, Argiro, and Charles Spence. 2007. "Crossmodal Binding: Evaluating The 'unity Assumption' using Audiovisual Speech Stimuli." *Perception & Psychophysics* 69 (5): 744–56. doi:10.3758/BF03193776.

Vogt, Brent A. 2016. "Midcingulate Cortex: Structure, Connections, Homologies, Functions and Diseases." *Journal of Chemical Neuroanatomy* 74: 28–46. doi:10.1016/j.jchemneu.2016.01.010.

Vogt, Brent A., David M. Finch, and Carl R. Olson. 1992. "Functional Heterogeneity in Cingulate Cortex: The Anterior Executive and Posterior Evaluative Regions." *Cerebral Cortex*. doi:10.1093/cercor/2.6.435-a.

Vogt, Brent A., and Deepak N. Pandya. 1987a. "Cingulate Cortex of the Rhesus Monkey: II. Cortical Afferents." *J Comp Neurol* 262 (2): 271–89. doi:10.1002/cne.902620208.

Vogt, Brent A., Deepak N. Pandya, and Douglas L. Rosene. 1987b. "Cingulate Cortex of the Rhesus Monkey: I. Cytoarchitecture and Thalamic Afferents." *The Journal of Comparative Neurology* 262 (2): 256–70. doi:10.1002/cne.902620207.

Vogt, Brent A B.A, D.L Rosene, and D.N Pandya. 1979. "Thalamic and Cortical Afferents Differentiate Anterior from Posterior Cingulate Cortex in the Monkey." *Science* 204 (4389): 205–7.

Vroomen, Jean, Beatrice de Gelder, and Jean Vroomen. 2004a. "Temporal Ventriloquism: Sound Modulates the Flash-Lag Effect." *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 30 (3): 513–18. doi:10.1037/0096-1523.30.3.513.

Vroomen, Jean, Mirjam Keetels, Beatrice De Gelder, and Paul Bertelson. 2004b. "Recalibration of Temporal Order Perception by Exposure to Audio-Visual Asynchrony." *Cognitive Brain Research* 22 (1): 32–35. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.07.003.

Wallace, Mark T., Brian N. Carriere, Thomas J. Perrault, William J. Vaughan, and Barry E. Stein. 2006. "The Development of Cortical Multisensory Integration." *The Journal of Neuroscience* 26 (46): 11844–49. doi:10.1523/JNEUROSCI.3295-06.2006.

Wallace, Mark T, M Alex Meredith, and Barry E Stein. 1992. "Integration of Multiple Sensory Modalities in Cat Cortex." *Experimental Brain Research*. 91 (3): 484–88. doi:10.1007/BF00227844.

Wallace, Mark T, M Alex Meredith, and Barry E Stein. 1993. "Converging Influences from Visual, Auditory, and Somatosensory Cortices onto Output Neurons of the Superior Colliculus." *Journal of Neurophysiology* 69 (6): 1797–1809.

Wallace, Mark T, M Alex Meredith, and Barry E Stein. 1998. "Multisensory Integration in the Superior Colliculus of the Alert Cat." *Journal of Neurophysiology* 80 (2): 1006–10.

Wallace, Mark T, and Barry E Stein. 1994. "Cross-Modal Synthesis in the Midbrain Depends on Input from Cortex." *Journal of Neurophysiology* 71 (1): 429–32. doi:citeulike-article-id:409428.

Wallace, M T, and B E Stein. 2000. "Onset of Cross-Modal Synthesis in the Neonatal Superior Colliculus Is Gated by the Development of Cortical Influences." *Journal of Neurophysiology* 83 (6): 3578–82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848574>.

Wallace, M T, L K Wilkinson, and B E Stein. 1996. "Representation and Integration of Multiple Sensory Inputs in Primate Superior Colliculus." *Journal of Neurophysiology* 76 (2): 1246–66.

Walther, Dirk, and Christof Koch. 2006. "Modeling Attention to Salient Proto-Objects." *Neural Networks*. doi:10.1016/j.neunet.2006.10.001.

Wang, Ye, Simona Celebrini, Yves Trotter, Pascal Barone, Bmc Neuroscience, Ye Wang, Simona Celebrini, Yves Trotter, and Pascal Barone. 2008. "Visuo-Auditory Interactions in the Primary Visual Cortex of the Behaving Monkey: Electrophysiological Evidence." *BMC Neuroscience* 9 (9): 79. doi:10.1186/1471-2202-9-79.

Watson, Rebecca, Marianne Latinus, Takao Noguchi, Oliver Garrod, Frances Crabbe, and Pascal Belin. 2013. "Dissociating Task Difficulty from Incongruence in Face-Voice Emotion Integration." *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (March): 744. doi:10.3389/fnhum.2013.00744.

Watson, Rebecca, Marianne Latinus, Takao Noguchi, Oliver Garrod, Frances Crabbe, and Pascal Belin. 2014. "Crossmodal Adaptation in Right Posterior Superior Temporal Sulcus during Face–Voice Emotional Integration." *The Journal of Neuroscience* 34 (20): 6813–21. doi:10.1523/JNEUROSCI.4478-13.2014.

Webster, Marie J, Jocelyne Bachevalier, and Leslie G Ungerleider. 1994. "Connectons of Inferior Temporal Lobe Areas TE and TEO with Parietal and Frontal Cortex in Macaque Monkeys." *Cerebral Cortex* 4: 470–83.

Weissman, D H, K C Roberts, K M Visscher, and M G Woldorff. 2006. "The Neural Bases of Momentary Lapses in Attention." *Nature Neuroscience* 9 (7): 971–78. doi:10.1038/nn1727.

Werner-Reiss, Uri, Kristin A. Kelly, Amanda S. Trause, Abigail M. Underhill, and Jennifer M. Groh. 2003. "Eye Position Affects Activity in Primary Auditory Cortex of Primates." *Current Biology* 13 (7): 554–62. doi:10.1016/S0960-9822(03)00168-4.

Werner, Sebastian, and Uta Noppeney. 2010a. "Distinct Functional Contributions of Primary Sensory and Association Areas to Audiovisual Integration in Object Categorization." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (7): 2662–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.5091-09.2010.

Werner, Sebastian, and Uta Noppeney. 2010b. "Superadditive Responses in Superior Temporal Sulcus Predict Audiovisual Benefits in Object Categorization." *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 20 (8): 1829–42. doi:10.1093/cercor/bhp248.

Wilke, Melanie, Kai-markus Mueller, David A Leopold, and Edward G Jones. 2009. "Neural Activity in the Visual Thalamus Reflects Perceptual Suppression." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (23): 9465–70. doi:10.1073/pnas.0900714106.

Wilke, Melanie, Janita Turchi, Katy Smith, Mortimer Mishkin, and David A Leopold. 2010. "Pulvinar Inactivation Disrupts Selection of Movement Plans." *Journal of Neuroscience* 30 (25): 8650–59. <http://vntin.com/www.jneurosci.org/content/30/25/8650.full>.

Wilkinson, L K, M A Meredith, and B E Stein. 1996. "The Role of Anterior Ectosylvian Cortex in Cross-Modality Orientation and Approach Behavior." *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale* 112: 1–10. doi:10.1007/BF00227172.

Wilson, F a, S P Scalaidhe, and P S Goldman-Rakic. 1993. "Dissociation of Object and Spatial Processing Domains in Primate Prefrontal Cortex." *Science (New York, N.Y.)*. doi:10.1126/science.8316836.

Wise, S. P., and E. G. Jones. 1977. "Somatotopic and Columnar Organization in the Corticotectal Projection of the Rat Somatic Sensory Cortex." *Brain Research* 133 (2): 223–35. doi:10.1016/0006-8993(77)90760-0.

Xu, Jiang, Patrick J Gannon, Karen Emmorey, Jason F Smith, and Allen R Braun. 2009. "Symbolic Gestures and Spoken Language Are Processed by a Common Neural System." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (49): 20664–69. doi:10.1073/pnas.0909197106.

Yirmiya, Raz, and Shraga Hocherman. 1987. "Auditory- and Movement-Related Neural Activity Interact in the Pulvinar of the Behaving Rhesus Monkey." *Brain Research* 402 (1): 93–102. doi:10.1016/0006-8993(87)91051-1.

Yovel, Galit, and Pascal Belin. 2013. "A Unified Coding Strategy for Processing Faces and Voices." *Trends in Cognitive Sciences* 17 (6). Elsevier Ltd: 263–71. doi:10.1016/j.tics.2013.04.004.

Yuan, Peng, and Naftali Raz. 2014. "Prefrontal Cortex and Executive Functions in Healthy Adults: A Meta-Analysis of Structural Neuroimaging Studies." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 42: 180–92. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.02.005.

Abréviations

Concernant le cortex :

A1 cortex auditif primaire
AES sillon ectosylvien antérieur
AEV région visuelle de l'AES
AIP aire antérieure intrapariétale
AS sillon arqué
CAC partie caudale du cortex auditif
CaS scissure calcarine
cc corps calleux
CCA cortex cingulaire antérieur
CCM cortex cingulaire moyen
CCP cortex cingulaire postérieur
CeS sillon central
CgS sillon cingulaire
CL aire caudolatérale du cortex auditif
CM aire caudomédiale du cortex auditif
CPB aire de la parabelt caudale
CRS cortex rétrosplénial
DM aire dorsomédiale
FEF frontal eye field
FAES région auditive de l'AES
FST aire du fond du sillon temporal
GCP gyrus cingulaire postérieur
IOS sillon inférieur occipital
IPS sillon intrapariétal
IPC cortex intrapariétal
LaS sillon latéral (Sylvien)
LIP aire latérale intrapariétale
M1 cortex moteur primaire
MIP aire médiale intrapariétale
MST medial superior temporal (complexe)
MT aire médiane temporale
OTS sillon occipital temporal
PE aire pariétale PE
PEa aire pariétale PEa
PEG gyrus ectosylvien
PFC cortex préfrontal
vIPFC partie ventrale latérale du cortex préfrontal
PIP aire postérieure intrapariétale
PMLS cortex visuel postérieur médial latéral
PMd aire prémotrice dorsale
PMv aire prémotrice ventrale
PO aire pariétale-occipitale
POS sillon pariéto-occipital
PPC cortex pariétal postérieur
PR aire pariétale PR
PS sillon principal

PV aire pariétale ventrale
PY cortex piriforme
R aire auditive R
RAC partie rostrale du cortex auditif
Ri aire rétroinsulaire
RP aire de la parabelt rostrale
S2 aire secondaire somatosensorielle (complexe)
SIV région somatosensorielle de l'AES
SMA aire supplémentaire motrice
STG gyrus temporal supérieur
STP aire supérieure temporale polysensorielle
STS sillon temporal supérieur
STSMs sillon temporal supérieur multisensoriel
TF et TH cortex parahippocampique
Tpt aire temporopariétale
V1 aire visuelle 1
V2 aire visuelle 2
V3 aire visuelle 3
V4 aire visuelle 4
VIP aire ventrale intrapariétale (complexe)
VOT aire ventrale occipitotemporale
VP aire ventrale postérieure

Concernant le colliculus supérieur :

CS colliculus supérieur
SZ stratum zonale du colliculus supérieur
SGS stratum griseum superficiale du colliculus supérieur
SO stratum opticus du colliculus supérieur
SGI stratum griseum intermediale du colliculus supérieur
SAI stratum album intermediale du colliculus supérieur
SGP stratum griseum profundum du colliculus supérieur
SAP stratum album profundum du colliculus supérieur

Concernant le thalamus :

AD noyau antérodorsal
AM noyau antéromédial
AV noyau antéroventral
BrSC brachius du colliculus supérieur
CeM noyau central médial
CL noyau central latéral
CM noyau centre médian
CM-Pf complexe central médian et parafasciculaire
CT corticothalamique
Hb noyau habénula
LD noyau latéral dorsal
LGN noyau latéral geniculé
Li noyau limitans
LP noyau latéral postérieur
MD noyau médiodorsal

MGN noyau médial geniculé
MTT noyau de la région mammillothalamique
Pf noyau parafasciculaire
Po noyau postérieur
PuA pulvinar antérieur
PuI pulvinar inférieur
PuL pulvinar latéral
PuM pulvinar médial
R noyau réticulé
Rh noyau rhomboïde
Sg noyau supragéniculé
TC thalamocortical
VA noyau ventral antérieur
VAmc noyau ventral antérieur, division magnocellulaire
VL noyau ventral latéral
VLa noyau ventral latéral antérieur
VLp noyau ventral latéral postérieur
VLpd noyau ventral latéral postérieur, division dorsale
VLpv noyau ventral latéral postérieur, division ventrale
VM noyau ventral médial
VPI noyau ventral postérieur inférieur
VPL noyau ventral postérieur latéral
VPM noyau ventral postérieur médial
ZI zona incerta
X aire X

Résumés de la thèse

Version française :

Dans notre environnement, nous sommes constamment exposés à de multiples stimuli sensoriels que notre cerveau doit analyser. Afin d'interagir avec le monde qui nous entoure, nous devons intégrer ces différentes sources d'informations sensorielles. L'étude des processus d'intégration multisensorielle est essentielle pour comprendre comment le cerveau intègre les éléments séparés d'un objet défini par plusieurs composantes sensorielles pour former un percept unifié. Il est maintenant couramment admis que la présentation conjointe de plusieurs informations sensorielles de modalités différentes d'un même stimulus peut faciliter la perception. Cette facilitation multisensorielle semble être soumise à des règles particulières puisque certains facteurs l'influencent. Parmi eux, nous avons étudié, dans notre première étude, l'impact de trois facteurs que sont la saillance, la congruence sémantique et le changement de modalité sur les performances de détection de stimuli naturels chez l'homme et le singe. L'utilisation de stimuli naturels nous a permis de mettre en lumière l'influence des paramètres physiques des stimuli sur l'intégration multisensorielle. De plus, nous avons montré que les effets de ces facteurs sur des stimuli naturels diffèrent de ceux retrouvés avec des stimuli simples. Ces résultats convergent vers des effets multifactoriels sur la facilitation multisensorielle dont la force, les interdépendances et l'ordre varieraient en fonction de la tâche comportementale et de ce fait, de la charge cognitive. D'un point de vue anatomique et plus précisément au niveau cortical, les processus d'intégration multisensorielle paraissaient être jusqu'à récemment une caractéristique que seules possédaient les aires associatives situées au sommet de la hiérarchie du traitement de l'information. On sait maintenant que des aires corticales de bas niveau, pensées jusque-là comme étant unisensorielles, sont impliquées dans les processus multisensoriels, soulevant ainsi la question des aires sous-corticales. Des études anatomiques ont mis en évidence l'existence de noyaux thalamiques qui, par leurs connexions, pourraient permettre un transfert rapide et même une intégration des informations sensorielles. Cette nouvelle littérature témoigne de la grande complexité des réseaux cérébraux de la multisensorialité. Dans deux études électrophysiologiques chez le singe, nous avons examiné les propriétés multisensorielles de deux structures, le gyrus cingulaire postérieur et le pulvinar médian, qui n'avaient jamais été explorées auparavant dans un contexte multisensoriel. Nous avons montré que ces structures sont non seulement multisensorielles mais également intégratives et qu'elles pourraient appartenir à un même système fonctionnel. Ces travaux de thèse ont apporté des éléments supplémentaires quant à notre compréhension des processus d'intégration multisensorielle au niveau comportemental et des réseaux cérébraux sous-jacents et particulièrement ceux liés à l'intégration de stimuli naturels.

Mots clés : intégration multisensorielle, vision et audition, comportement, stimuli naturels, pulvinar médian, gyrus cingulaire postérieur, enregistrements électrophysiologiques unitaires et multi-unitaires, primates humains et non humains.

Version anglaise :

In our environment, we are constantly exposed to multiple sensory stimuli that our brain has to analyze. To interact with the surrounding world, we have to integrate these different sources of sensory information. The study of the processes of multisensory integration are essential in understanding how our brain integrates the individual parts of an object defined by several sensory components to arrive at a unified percept. It is now widely accepted that the concurrent presentation of several sensory information about the same stimulus in different modalities can facilitate its perception. This multisensory facilitation seems to be subjected to specific rules since some factors influence it. Amongst them, we have studied, in our first experiment, the impact of three factors, namely saliency, semantic congruency and modality switch, on the detection of natural stimuli in humans and monkeys. Using natural stimuli enabled us to highlight the influence of the physical parameters of stimuli on multisensory integration. Moreover, we showed that the effect of these factors on natural stimuli are different from those found with simple stimuli. These results point toward multifactorial effects on multisensory facilitation, of which the force, the interdependency and the order would vary as a function of the behavioral task, and, thus as a function of the cognitive load. From an anatomical point of view and more specifically at the cortical level, the integration mechanism appeared to be, until recently, a characteristic possessed only by associative areas at the top of the hierarchy of information processing. We now know that low level cortical areas, thought up to then to be only unisensory, are implicated in multisensory processes, thus raising the question about subcortical areas. Anatomical studies have shown the existence of thalamic nuclei which, through their connectivity, could allow for a rapid transfer and even an integration of sensory information. This new literature demonstrates the high complexity of the multisensory cerebral networks. In two electrophysiological studies in the monkey, we examined the multisensory properties of two structures, the posterior cingulate gyrus and the median pulvinar, which had never been explored before in a multisensory context. We not only showed that these structures are multisensory, but also integrative and that they could be part of the same functional network. This thesis has brought additional elements towards a better understanding of multisensory integration processes at the behavioral level and about the underlying brain networks, in particular those linked with the integration of natural stimuli.

Key words: multisensory integration, vision and audition, natural stimuli, median pulvinar, posterior cingulate gyrus, single-unit and multiunit electrophysiological recordings, human and non-human primates