



HAL
open science

Intégration multisensorielle: implications du thalamus et du cortex

Anne-Laure Vittek

► **To cite this version:**

Anne-Laure Vittek. Intégration multisensorielle: implications du thalamus et du cortex. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT: 2022TOU30230. tel-04031899

HAL Id: tel-04031899

<https://theses.hal.science/tel-04031899v1>

Submitted on 16 Mar 2023

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

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



THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier**

**Présentée et soutenue par
Anne-Laure VITTEK**

Le 20 décembre 2022

**Intégration multisensorielle : implications du thalamus et du
cortex**

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences, comportement et cognition**

Unité de recherche :
CERCO - Centre de Recherche Cerveau et Cognition

Thèse dirigée par
Céline CAPPE

Jury

M. Jean-René DUHAMEL, Rapporteur
M. Boris GOUREVITCH, Rapporteur
Mme Patrizia FATTORI, Examinatrice
M. Charlie WILSON, Examineur
Mme Céline CAPPE, Directrice de thèse
M. Pier-Giorgio ZANONE, Président

Remerciements

Je remercie tout d'abord Céline de m'avoir permis de réaliser cette thèse sur l'intégration multisensorielle. Merci pour tout ce que tu m'as appris, scientifiquement, avec les singes ou sur moi-même.

Merci aussi à tous les membres de l'équipe SLAM pour m'y avoir accueillie, et à Simon Thorpe puis Isabelle Berry pour leur accueil au sein du laboratoire CerCo.

Mes remerciements vont également aux membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ma thèse.

Je remercie tous les chercheurs, doctorants et post-doctorants qui m'ont aidée pour ma thèse, que ce soit pour analyser des données, mieux comprendre les résultats... Merci Pascal Girard, Lionel Nowak, Suliann BenHamed, Corentin Gaillard, Manuel Mercier. Et, évidemment, merci à Cécile Juan, doctorante précédente, pour toutes ces jolies données que j'ai pu analyser grâce à elle.

J'en profite pour remercier Fanny Marcadier, stagiaire investie et réfléchie, pour tout le travail qu'elle a fourni.

Merci à Rachel, autre doctorante de Céline et compagne de bureau, pour les moments de rire et le soutien mutuel dans cette aventure qu'est la thèse. Et merci à toutes les autres personnes avec qui j'ai échangé au labo.

Je remercie les animalières pour si bien s'occuper des animaux et j'ajoute une mention particulière pour Marie pour toutes nos discussions sur tous les animaux (du labo, mais pas que) et ces cafés partagés. Un jour je vous ferai des gâteaux, promis !

Merci aux macaques de l'animalerie, et surtout : Wolverine pour notre apprentissage commun, Haribo pour m'avoir fait progresser et Rox pour être si mignon.

Plus personnellement,

je remercie ma famille, et notamment mes parents, mon frère, ma grand-mère, ma tante et mon oncle pour leur soutien : que ce soit pour m'écouter quand ça n'allait pas, sauter de joie avec moi au téléphone pour les bonnes nouvelles, relire mes écrits ou m'offrir du « bonheur en boîte » (alimentaire), merci d'avoir toujours été là. Sans vous, je ne serais sûrement pas aujourd'hui en train de finaliser une thèse.

Merci aux parents de Raphaël pour leur présence.

Merci à mes amis qui ont aussi toujours été présents. Merci à Cath, Anaïs et Audrey pour tous les moments ensemble.

Enfin, last but not least, merci à Raphaël : merci de ton soutien et de ton aide, merci de me faire rire, merci de me nourrir et merci d'être là tout simplement.

Et, merci aux animaux de notre foyer, pour la ronronthérapie et pour vos bêtises.

...et alii

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	5
Abréviations	7
1. Introduction.....	9
1.1 Inconvénients et avantages de la perception multisensorielle.....	9
1.1.1 Perception multisensorielle et illusions	9
1.1.2 Améliorations	12
1.2 Régions cérébrales impliquées dans l'intégration multisensorielle.....	14
1.2.1 Neurones unisensoriels et multisensoriels	14
1.2.2 Structures sous-corticales	18
1.2.3 Cortex associatifs.....	20
1.2.4 Aires corticales sensorielles de bas niveau	34
1.3 Signaux cérébraux étudiés	36
1.3.1 Single-units	36
1.3.2 Local field potentials	37
1.3.3 Complémentarité entre les single-units et les local field potentials.....	38
1.4 Problématique	39
2. Méthodes	41
2.1 Animaux.....	41
2.2 Procédures expérimentales.....	41
2.3 Procédures chirurgicales	42
2.4 Enregistrements	43
2.5 Analyses.....	44
2.5.1 Single-units	44
2.5.2 Local field potentials	45
3. Enregistrements de local field potentials pendant une tâche multisensorielle dans le gyrus cingulaire postérieur	47
3.1 Introduction.....	47
3.1.1 Anatomie	47
3.1.2 Connectivité.....	47
3.1.3 Fonctions	48
3.2. Résultats local field potentials	50
3.2.1. Domaine temporel : potentiels évoqués.....	50
3.2.2. Domaine fréquentiel	51
3.2.3. Lien avec les multi-units	53

3.2.4. Comparaison des résultats entre stimuli.....	53
3.3. Discussion	55
3.4. Article : le gyrus cingulaire postérieur du macaque : une structure multisensorielle	57
4. Enregistrements électrophysiologiques pendant une tâche multisensorielle dans le pulvinar médian.....	81
4.1 Introduction.....	81
4.1.1 Anatomie	81
4.1.2 Connectivité.....	81
4.1.3 Fonctions	83
4.2 Résultats single-units.....	88
4.3 Article : intégration multisensorielle dans les neurones du pulvinar médian du macaque.....	90
4.4 Résultats local field potentials	105
4.5. Article : codage fréquentiel de l'intégration multisensorielle dans les local field potentials du pulvinar médian	107
4.6. Discussion	134
5. Discussion générale	137
5.1 Neurones complexes et information disponible	138
5.2 Codage fréquentiel et communication cérébrale	140
5.3 Communication pulvino-corticale	141
5.4 Inférence causale bayésienne	143
5.5 Intégration multisensorielle dans le pulvinar médian et le gyrus cingulaire postérieur et troubles neurodéveloppementaux	145
5.6 Conclusion générale	146
Références.....	148

Abréviations

ABBA	: Arousal, balance and breath of attention
ADI	: Index d'additivité
AES	: Sillon ectosylvien antérieur
AEV	: Aire visuelle ectosylvienne antérieure
AIP	: Aire intrapariétale antérieure
AMI	: Index d'amplification
AP	: Antéro-postérieur
BOLD	: Blood-oxygen-level dependent
CCA	: Cortex cingulaire antérieur
CCM	: Cortex cingulaire médian
CCP	: Cortex cingulaire postérieur
CM	: Aire caudomédiale du cortex auditif
CM-Pf	: Noyau central médian et parafasciculaire
CRS	: Cortex rétrospénial
CS	: Colliculus supérieur
CSD	: Current source density
DMN	: Default mode network
DNMS	: Delayed-non-matching-to-sample
DTI	: Diffusion tensor imaging
EEG	: Electroencéphalographie
FAES	: Field of the anterior ectosylvian sulcus (région auditive de AES)
FEF	: Frontal eye field
FST	: Aire du fond du sillon temporal
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
GCP	: Gyrus cingulaire postérieur
IAF	: Individual alpha band frequency
IPS	: Sillon intrapariétal
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IRMf	: Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LFP	: Local field potential
LIP	: Aire intrapariétale latérale
MEG	: Magnétoencéphalographie
MIP	: Aire intrapariétale médiane

ML	:	Médiolatéral
MST	:	Medial superior temporal area
MT	:	Middle temporal
MU	:	Multi-unit
NIBS	:	Non invasive brain stimulation
PIP	:	Aire intrapariétale postérieure
PIVC	:	Cortex vestibulaire pariéto insulaire
PSTH	:	Peri-stimulus time histogram
PuA	:	Pulvinar antérieur
PuI	:	Pulvinar inférieur
PuL	:	Pulvinar latéral
PuM	:	Pulvinar médian
SIFI	:	Sound-induced flash illusion
SIV	:	Fourth somatosensory representation
SOA	:	Stimulus onset asynchrony
STG	:	Gyrus temporal supérieur
STP	:	Superior temporal polysensory area
STS	:	Sillon temporal supérieur
SU	:	Single-unit
TDAH	:	Trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité
TEO	:	Aire temporo-occipitale
TF	:	Aire temporelle TF
TH	:	Aire temporelle TH
TMS	:	Stimulation magnétique transcrânienne
TPO	:	Aire temporo-pariéto-occipitale
Tpt	:	Aire temporo-pariétale
TSA	:	Trouble du spectre autistique
VIP	:	Aire intrapariétale ventrale

1. Introduction

1.1 Inconvénients et avantages de la perception multisensorielle

Notre perception de l'environnement est multisensorielle : nous voyons les objets, entendons les sons, sentons les odeurs... Cette perception multisensorielle, qui met à contribution une majeure partie de notre cerveau, nécessite, pour une perception optimale, de lier ensemble les informations provenant d'un même évènement, et de séparer celles provenant de sources différentes. Lorsque cela est correctement réalisé, notre perception multisensorielle est de meilleure qualité que la perception unisensorielle, ce qui présente plusieurs avantages, tels qu'une détection plus rapide des stimuli. En revanche, cette perception multisensorielle peut parfois induire en erreur, dans le cas de la ventriloquie par exemple. Nous allons détailler plus amplement les inconvénients et avantages de cette perception multisensorielle (par rapport à une perception unisensorielle), puis nous nous intéresserons aux zones cérébrales impliquées et aux signaux permettant l'étude de ces zones et du fonctionnement neuronal de la perception multisensorielle.

1.1.1 Perception multisensorielle et illusions

Il arrive parfois que notre cerveau fusionne deux informations de deux sensorialités différentes ne provenant pourtant pas de la même source. Dans ce cas-là, une perception erronée a lieu, et génère des illusions. Les trois plus connues sont l'effet McGurk, le ventriloquisme et la « sound-induced flash illusion » (SIFI).

L'effet McGurk est un phénomène perceptif dans lequel la présentation simultanée de deux informations auditive et visuelle incongruentes (par exemple, les syllabes /ba/ en auditif et /ga/ en visuel) entraîne la perception d'une autre information, fusion des deux informations présentées (ici, la syllabe /da/) (McGurk and MacDonald, 1976)¹. Cet effet, variable selon les individus (Nath and Beauchamp, 2012; Mallick et al., 2015; Alsius et al., 2018), est sensible à plusieurs facteurs (Alsius et al., 2018 pour revue), dont la qualité des stimuli auditifs et visuels (Sekiyama et al., 2003; Stacey et al., 2020), la vitesse de parole et l'articulation (Munhall et al., 1996), les stimuli utilisés, les instructions données et la structure de réponse (ouverte ou fermée) (Mallick et al., 2015). D'autres facteurs ont été testés, notamment l'orientation du visage (augmentation de l'effet McGurk avec un visage en position « classique » ou « inversée », par rapport à un visage incliné (Jordan and Bevan, 1997)), ou l'ouverture des yeux (diminution de l'effet McGurk lorsque la personne qui parle a les yeux fermés (Wahn et al., 2021)).

1 Vidéo exemple de l'effet McGurk : <https://www.youtube.com/watch?v=aFPtc8BVdJK>

Au niveau cérébral, l'effet McGurk serait fortement lié au sillon temporal supérieur (STS), en particulier de l'hémisphère gauche (Sekiyama et al., 2003). Lors de l'application de TMS (stimulation magnétique transcrânienne) sur le STS entre 100 ms avant et 100 ms après le début du stimulus (Beauchamp et al., 2010) on observe une diminution de la probabilité d'effet McGurk. En imagerie, il y a corrélation entre l'activité du STS et la sensibilité à l'effet McGurk (Nath and Beauchamp, 2012). Il y a aussi activation plus forte du STS et du gyrus temporal supérieur (STG) postérieur gauches pour des stimuli audiovisuels (congruents ou McGurk) que pour des stimuli unisensoriels (Erickson et al., 2014b).

L'effet McGurk aurait une influence sur les perceptions futures (à très court terme) : le cerveau recalibrerait ses frontières phonétiques (auditives) afin de diminuer le conflit entre l'auditif et le visuel dans le cas de stimuli McGurk, ce qui modifie la perception auditive des syllabes dans les minutes qui suivent (Lüttke et al., 2016; Gonzales et al., 2021).

Enfin, des expériences avec l'illusion McGurk tendent à montrer que les individus à haut trait schizotypique auraient une plus forte intégration multisensorielle (Muller et al., 2021).

Dans le cas de la ventriloquie (spatiale), le ventriloque parle en minimisant les mouvements de sa bouche, et agite en même temps une poupée, qui devient alors la seule source possible des propos entendus. Il y a « capture visuelle » de la source auditive : le son est perçu comme provenant de la poupée et non de la personne qui parle réellement. Cet effet de capture visuelle a été reproduit en laboratoire avec divers stimuli auditifs (bips ou autres sons) et visuels (LED, flashes par exemple). Ces expériences ont permis de montrer que le ventriloquisme spatial est sensible à la distance entre les stimuli auditifs et visuels (Jack and Thurlow, 1973; Bertelson et al., 2000; Park and Kayser, 2021), leur synchronie (Jack and Thurlow, 1973) ainsi que la saillance des stimuli visuels (Bertelson et al., 2000). Aucun effet attentionnel affectant l'effet ventriloque n'a été trouvé (Bertelson et al., 2000), rendant plausible l'hypothèse d'un effet purement sensoriel pour le ventriloquisme (Stekelenburg and Vroomen, 2005).

On peut observer un après-effet ventriloque : dans le cas d'une exposition prolongée à des stimuli auditifs et visuels avec une disparité spatiale, il y a une recalibration cross-modale, qui induit des ajustements spatiaux des représentations auditives (Bosen et al., 2018). Cet après-effet dépend de la disparité entre les stimuli des deux modalités (Park and Kayser, 2021).

Les régions impliquées dans cet effet ventriloque sont assez mal connues. Néanmoins, on a retrouvé, pendant cet effet, des activations dans l'insula, et dans les lobes temporal et occipital, notamment dans le sillon pariéto-occipital et le sillon temporal supérieur (Bischoff et al., 2007; Zierul et al., 2017). On peut aussi observer un effet ventriloque temporel, pour lequel la temporalité du stimulus visuel est « capturée » par celle du stimulus auditif (Bertelson and Radeau, 1981; Vroomen et al., 2004).

Ces deux effets seraient liés, pour l'effet ventriloque spatial, à la plus forte précision du visuel par rapport à l'auditif pour les dimensions spatiales, et, pour l'effet ventriloque temporel, à la plus forte précision de l'auditif pour les dimensions temporelles (Kitagawa and Ichihara, 2002). Cette hypothèse est cohérente avec le fait que l'index de poids audiovisuel (qui indique la contribution relative des informations visuelles et auditives aux jugements perceptifs, notamment de localisation et de temporalité) soit corrélé avec le taux d'illusion ventriloque dans certains paradigmes expérimentaux (Kaiser et al., 2021).

Une autre illusion multisensorielle, audiovisuelle, est la SIFI (sound induced flash illusion) (Shams et al., 2000; Hirst et al., 2020; Keil, 2020). C'est une des rares illusions où l'auditif modifie la perception visuelle et non l'inverse. Cette illusion se découpe en deux sous-illusions, la fusion et la fission. Dans le cas de la fusion, deux flashes présentés simultanément à un bip auditif sont perçus comme un unique flash. Dans le cas de la fission, un flash présenté simultanément à deux bips est perçu comme deux flashes. Cette illusion peut se décliner avec plus de flashes/sons. Néanmoins, plus la différence est importante entre l'auditif (nombre de bips) et le visuel (nombre de flashes), moins l'illusion sera forte (Shams et al., 2005). Cette illusion est très robuste et persiste quand les sujets sont informés de la présence d'un unique flash pour la fission (Shams et al., 2000). Il a d'ailleurs été montré que les sujets ne sont pas conscients de leurs erreurs (Abadi and Murphy, 2014). La SIFI n'est que peu (voire pas) sensible aux paramètres des stimuli visuels (forme et excentricité du pattern présenté, durée du flash par exemple) (Shams et al., 2000). Le délai entre les stimuli auditifs et visuels a en revanche son importance : l'illusion fonctionne bien pour des SOA (stimulus onset asynchrony, délai temporel entre les stimuli des deux modalités sensorielles) jusqu'à 70 ms, puis diminue, et devient presque absente à partir de 100 ms (Shams et al., 2002). En revanche, la disparité spatiale aurait peu d'effet sur l'illusion, et ce, quel que soit l'âge des sujets (DeLoss and Andersen, 2015). Une étude s'est penchée sur les caractéristiques du flash supplémentaire (illusoire) dans le cas de la fission, et du flash unique dans le cas de la fusion, en particulier la couleur (Mishra et al., 2013). Les résultats montrent que dans le cas de la fusion, l'auditif impacte le nombre de percepts ainsi que leurs caractéristiques. Pour en terminer sur l'aspect comportemental, l'effet de « joint attention » (le fait d'être plusieurs à être attentifs aux mêmes signaux, y compris sans communiquer sur ces signaux) a été étudié sur cette illusion (Battich et al., 2021), mais ne semble pas à l'origine de différences de performance.

Plusieurs études se sont intéressées aux mécanismes cérébraux sous-jacents à ces illusions, par des expériences d'électroencéphalographie (EEG), magnétoencéphalographie (MEG) ou stimulation magnétique transcrânienne (TMS) (Kamke et al., 2012). Il a ainsi été établi que plusieurs régions cérébrales sont impliquées. Tout d'abord, plusieurs études ont lié l'activité oscillatoire gamma dans les régions occipitales et l'illusion SIFI (Bhattacharya et al., 2002; Kaiser et al., 2019). L'étude

simultanée des concentrations en GABA (acide gamma aminobutyrique) et glutamate dans le STS et des oscillations gamma sur l'ensemble du cerveau (EEG) a montré une plus forte activité gamma dans le STS (gauche) pendant l'illusion, ainsi qu'une corrélation entre la concentration GABA, l'activité gamma et le taux d'illusion (Balz et al., 2016). Une corrélation négative a aussi été établie entre l'IAF (individual alpha band frequency) et le taux d'illusion (Keil and Senkowski, 2017) : plus leurs cycles temporels alpha sont longs, plus les individus subissent l'illusion SIFI. Enfin, une étude en MEG (Keil et al., 2014) a montré que la SIFI est associée entre autres à une plus forte activité dans le cortex cingulaire, région qui nous intéressera dans cette thèse.

La SIFI étant bien connue et très robuste, elle permet d'étudier les effets de l'âge sur l'intégration multisensorielle. Ainsi, il semble que l'intégration multisensorielle soit de plus en plus bénéfique avec l'âge, permettant probablement de compenser les déficits unisensoriels progressifs (DeLoss et al., 2013). Tester la SIFI avec différentes SOA a aussi permis de constater que la fenêtre d'intégration multisensorielle augmente avec l'âge (effet significatif de fission pour des SOA allant jusqu'à 400 ms) (McGovern et al., 2014). Les résultats de comparaison entre sujets jeunes et âgés étant différents entre les deux illusions (fusion et fission), cela tend à indiquer que ces deux illusions reposent sur des mécanismes cérébraux au moins partiellement différents (McGovern et al., 2014).

1.1.2 Améliorations

Nous avons examiné plusieurs illusions, liées à la perception multisensorielle. Il faut néanmoins garder à l'esprit que cela se déroule rarement au quotidien : ces illusions fonctionnent très bien et sont d'excellents outils pour étudier l'intégration multisensorielle au laboratoire, mais en réalité la perception multisensorielle nous aide bien plus souvent qu'elle ne nous induit en erreur. L'intégration d'informations de plusieurs modalités sensorielles permet d'utiliser des informations plus fiables et plus rapidement, comme cela a été montré expérimentalement. Concernant tout d'abord la rapidité d'utilisation des informations et donc de réaction comportementale à ces informations, de nombreuses études chez le macaque et l'humain ont montré des temps de réaction plus courts à des stimuli bimodaux par rapport aux stimuli unimodaux correspondants. Par exemple, l'étude de Cappe et collaborateurs (Cappe et al., 2010) a enregistré les temps de réaction de deux macaques à des stimuli auditifs, visuels et audiovisuels, d'intensités variées. Les macaques devaient répondre par un mouvement du bras. Les temps de réaction (moment où le singe commence à bouger le bras) étaient plus courts pour les stimuli auditifs que visuels, mais encore plus courts pour les stimuli audiovisuels, avec des gains multisensoriels (diminution du temps de réaction moyen multisensoriel par rapport au temps de réaction moyen de la meilleure condition unisensorielle) de 4 % à 8 % pour un macaque et 15 % à 25 % pour le second. D'autres études ont mis en évidence ce bénéfice multisensoriel sur les temps de réaction, principalement dans des tâches de détection de stimuli (réponse à effectuer le plus

rapidement possible lors de la présentation d'un stimulus). Cela a été montré avec différents types de réponses et de tâches : saccades visuelles en tâche de détection et de localisation (Hughes et al., 1994), réponses motrices avec un joystick en tâche de détection et de localisation (Hughes et al., 1994), simple détection avec réponse motrice (Miller, 1982; Hughes et al., 1994; Molholm et al., 2002), réponse uniquement à des stimuli cibles (Miller, 1982). Une hypothèse sur ces gains est le coût de changement d'attention entre les modalités. En effet, dans ces études, les essais des différentes modalités et les essais bimodaux sont souvent mélangés. Par conséquent, lors de l'enchaînement d'un essai auditif et un essai visuel (ou l'inverse), il y a un coût attentionnel, qui peut retarder la réaction. Ce coût n'existe pas lors de l'enchaînement d'un essai unimodal et d'un essai bimodal puisque la modalité présente dans l'essai unimodal est forcément présente dans l'essai bimodal. Néanmoins, le gain multisensoriel a aussi été observé lors d'une tâche de détection de stimuli où les essais auditifs, visuels et audiovisuels étaient présentés en blocs, et non mélangés (Giray and Ulrich, 1993). Une autre étude de détection avec des séquencements d'essais partiellement contrôlés (permettant des comparaisons entre essais auditifs précédés ou non d'un essai auditif par exemple) a également conclu que le type d'essai précédent n'expliquait que 3 % à 9 % de la variance du gain multisensoriel (Plass and Brang, 2021). Néanmoins, ce gain n'est pas automatique. Il semble dépendre du délai entre les deux stimuli (Giray and Ulrich, 1993; Rimsky-Robert et al., 2019).

Ces latences de réactions ont aussi été observées au niveau neuronal, avec des réponses plus rapides chez le chat (anesthésié) lors de la présentation de stimuli bimodaux par rapport aux stimuli unimodaux (Rowland et al., 2007).

En plus de favoriser des réactions plus rapides, l'intégration multisensorielle permet d'obtenir des informations plus fiables et précises. Par exemple, dans une tâche de catégorisation (définir si l'objet présenté est l'objet A ou B), les sujets ont de meilleurs scores lorsque les objets sont présentés de manière multisensorielle (Giard and Peronnet, 1999). Dans une autre tâche de catégorisation, où les sujets devaient définir la catégorie d'images présentées, leurs performances étaient meilleures lorsqu'un son sémantiquement congruent était présenté en même temps que les images (Lu et al., 2018).

Un cas important d'intégration multisensorielle, avec des stimuli complexes, concerne la parole. En effet, dans le cas de la parole, nous pouvons en général voir et entendre le locuteur. Nous intégrons alors les informations auditives et visuelles (mouvements de la bouche notamment) afin d'en faire un percept global. De nombreuses études ont porté sur l'intégration audiovisuelle de la parole, et ont notamment mis en évidence de fortes améliorations de la compréhension de la parole avec l'ajout d'informations visuelles (par rapport à l'auditif seul, comme si nous étions au téléphone par exemple). Ce gain multisensoriel dépend de plusieurs paramètres. Tout d'abord, il n'apparaît que lorsque

l'information auditive est dégradée (bruit parasite), et, sauf avec des ratios de signal sur bruit trop faibles, il est de plus en plus important lorsque la parole est plus dégradée (Ross et al., 2007; van de Rijt et al., 2019; Yuan et al., 2021). Il peut même être non nul y compris lorsque les sujets ont des performances nulles en visuel seul (lecture labiale) (Grant et al., 1998). Ce gain dépend aussi du nombre de messages transmis possibles (Sumbly and Pollack, 1954). Un point intéressant est la corrélation observée (Rennig et al., 2020) entre le temps passé par des sujets à fixer la bouche pendant une présentation de stimuli audiovisuels simples (où le visuel est inutile) et le gain multisensoriel de ces mêmes sujets dans des conditions de parole dégradée. L'hypothèse avancée est que l'observation plus quantitative de la bouche des locuteurs en condition audiovisuelle parfaite permettrait un meilleur apprentissage des associations « sons – mouvements du visage », qui induirait ensuite de meilleurs bénéfices multisensoriels. Enfin, ce gain serait plus important pour les sujets déficients auditifs, ayant un implant cochléaire (Rouger et al., 2007).

Il est à noter que l'intégration multisensorielle de la parole ne serait pas uniquement audiovisuelle. Les indices somatosensoriels sont aussi importants, et ont permis de développer des méthodes d'aide pour les déficients visuels. Ces indices ne sont pas disponibles que pour les sujets entraînés. Les sujets non entraînés y ont aussi accès (Keough et al., 2019 pour revue).

1.2 Régions cérébrales impliquées dans l'intégration multisensorielle

1.2.1 Neurones unisensoriels et multisensoriels

Comme nous avons commencé à l'apercevoir, de nombreuses régions corticales et structures sous-corticales sont impliquées dans l'intégration multisensorielle. Cette implication est souvent mise en évidence par la présence de neurones multisensoriels dans la région étudiée. Un neurone unisensoriel est un neurone qui ne répond qu'à une seule modalité sensorielle, et dont la réponse n'est pas modulée lorsqu'une autre modalité est ajoutée. Dans le cas de stimuli auditif et visuel, on a, pour un neurone auditif $R_A=R_{AV}\neq 0$ et $R_V=0$, et pour un neurone visuel $R_V=R_{AV}\neq 0$ et $R_A=0$. Un neurone multisensoriel quant à lui, peut avoir plusieurs profils de réponse : réponse à tous les stimuli ($R_A\neq 0$, $R_V\neq 0$ et $R_{AV}\neq 0$), réponse uniquement au stimulus multisensoriel ($R_{AV}\neq 0$, $R_A=0$ et $R_V=0$), réponse aux deux stimuli unisensoriels ($R_A\neq 0$ et $R_V\neq 0$, $R_{AV}=0$), réponse à une seule modalité mais dont la réponse est modulée par l'ajout d'une autre modalité ($R_A\neq R_{AV}\neq 0$ et $R_V=0$ ou $R_V\neq R_{AV}\neq 0$ et $R_A=0$). Initialement, seuls les neurones répondant aux deux modalités sensorielles ou au stimulus multisensoriel étaient définis comme multisensoriels. Aujourd'hui, plus de neurones sont inclus dans cette définition, ce qui forme un continuum de l'unisensoriel vers « l'ancien » multisensoriel (Figure 1) (Allman et al., 2009; Kayser et al., 2011). Ces neurones ont été retrouvés dans de nombreuses régions corticales, ainsi que dans plusieurs structures sous-corticales. Néanmoins, pour être identifiés, ces neurones nécessitent

l'utilisation de stimuli multimodaux, et non simplement de stimuli unimodaux de plusieurs modalités. Cela peut expliquer leur découverte plus tardive que celle des neurones bimodaux.

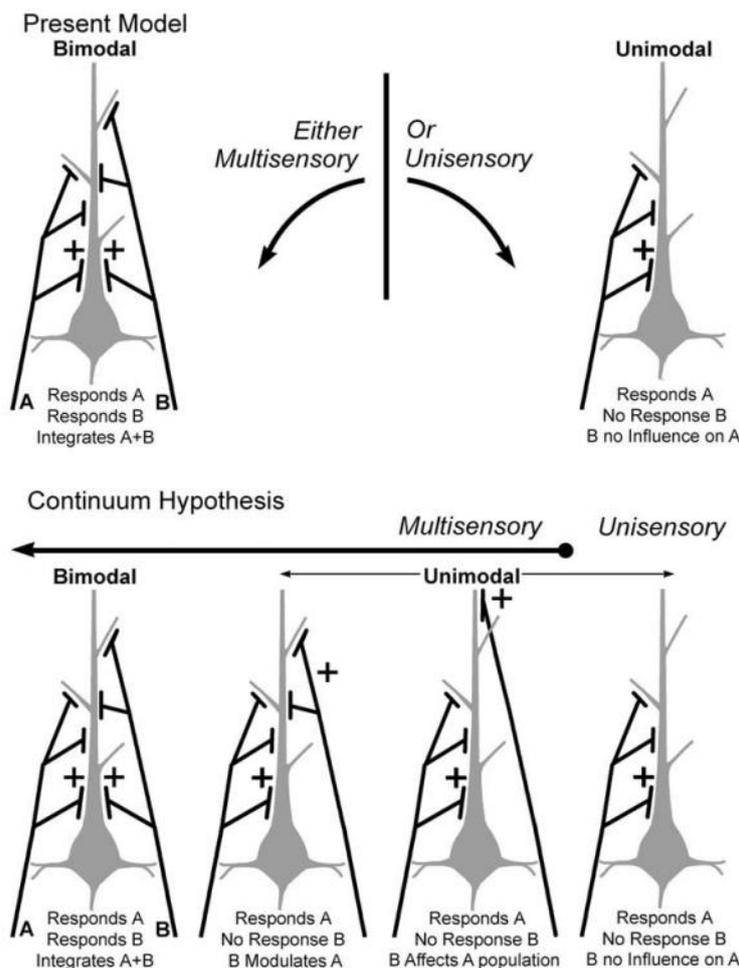


Figure 1 : schéma représentant les différents neurones sensoriels existants (repris de Allman et al. (2009))

Le « present model » correspond à l'hypothèse précédente : des neurones unisensoriels répondant à une seule modalité, et des neurones multisensoriels répondant à plusieurs modalités. La « continuum hypothesis » inclut les différents types de neurones multisensoriels aujourd'hui décrits : des neurones répondant à plusieurs modalités (neurones dits bimodaux) et des neurones ne répondant qu'à une seule modalité, mais dont la réponse est modulée par l'ajout simultané d'une autre modalité, à l'échelle d'un neurone ou de la population neuronale (neurones modulateurs).

Répondre de manière multisensorielle ne signifie pas pour autant réaliser de l'intégration multisensorielle. En effet, l'intégration multisensorielle se définit en comparant la réponse multisensorielle et la meilleure réponse unisensorielle (Stein et al., 2009). Cela est réalisé avec l'index d'amplification, calculé selon la formule suivante :

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

Cet index permet de déterminer si l'ajout d'une autre modalité sensorielle génère une diminution de réponse (intégration suppressive, index < 0), une augmentation (intégration « augmentatrice », index > 0) ou n'a pas d'effet (index = 0). La significativité statistique de cet effet peut être évaluée en comparant statistiquement les réponses au stimulus multisensoriel et celles au stimulus unisensoriel générant la plus forte réponse.

L'index d'amplification peut aussi être calculé selon la formule suivante, légèrement différente :

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

Cela change les valeurs (notamment, l'index n'est plus compris entre -100 et 100) mais pas le signe de l'index.

Un second index utilisé pour qualifier l'intégration multisensorielle est l'index d'additivité, calculé ainsi :

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

Il étudie la relation entre la réponse multisensorielle et la somme des réponses unisensorielles. Il permet, lorsque l'index d'amplification est positif, de déterminer si l'intégration est supra-additive (index > 0), additive (index = 0, relation linéaire entre la réponse multisensorielle et les réponses unisensorielles) ou sub-additive (index < 0). En cas d'index d'amplification négatif, l'index d'additivité est forcément négatif aussi. Néanmoins, le calculer renseignera sur l'intensité de la sub-additivité.

En combinant ces deux index, on obtient trois types d'intégration multisensorielle : suppressive et sub-additive (Figure 2.A), augmentatrice et sub-additive (Figure 2.B), augmentatrice et supra-additive (Figure 2.C). Les effets d'intégration multisensorielle sont d'intensités très variées, allant d'une très légère modulation multisensorielle à une suppression totale d'une réponse sensorielle par l'ajout d'une autre sensorialité ou la génération d'une réponse (Figure 3).

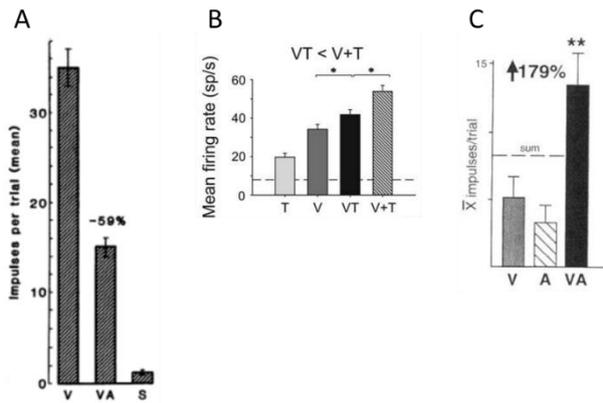


Figure 2 : exemples de neurones réalisant de l'intégration multisensorielle, repris de Meredith and Stein (1983)

(A), Avillac et al. (2007) (B), Wallace et al. (1996) (C)

A) Intégration multisensorielle suppressive et sub-additive dans le colliculus supérieur chez le chat. Le neurone présenté ici répond aux stimuli visuels (V), mais pas aux stimuli auditifs. L'ajout d'un stimulus auditif simultanément au stimulus visuel (stimulus audiovisuel, VA) diminue la réponse, qui demeure supérieure à l'activité spontanée du neurone (S). Il y a intégration multisensorielle suppressive.

B) Intégration multisensorielle augmentatrice et sub-additive dans l'aire VIP (aire intrapariétale ventrale) chez le primate. Le neurone présenté ici répond aux stimuli tactiles (T) et visuels (V). La combinaison des deux stimuli (stimulus visuo-tactile, VT) produit une réponse inférieure à la somme des réponses tactiles et visuelles (V+T) et supérieure à la plus forte réponse unisensorielle (visuelle). Il s'agit d'intégration augmentatrice et sub-additive.

C) Intégration multisensorielle augmentatrice et supra-additive dans le colliculus supérieur chez le primate. Le neurone présenté ici répond aux stimuli visuels (V) et auditifs (A). La combinaison des deux stimuli (stimulus audiovisuel, VA) produit une réponse supérieure à la somme des réponses auditives et visuelles (sum sur le schéma) et supérieure à la plus forte réponse unisensorielle (visuelle). Il s'agit d'intégration augmentatrice et supra-additive.

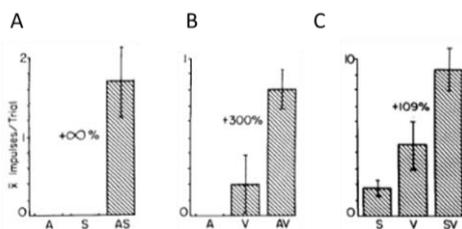


Figure 3 : exemple de neurone réalisant de l'intégration multisensorielle augmentatrice dans le colliculus supérieur chez le chat, avec différentes intensités d'intégration, repris de Meredith and Stein (1986)

Le neurone présenté ici répond aux stimuli visuels (V), à certains stimuli somatosensoriels (S), mais pas aux stimuli auditifs (A). Il réalise de l'intégration multisensorielle augmentatrice, avec différentes intensités selon les stimuli.

A) Production d'une réponse multisensorielle sans réponse unisensorielle. Les deux stimuli auditif et somatosensoriel ne produisent, séparément, pas de réponse. La combinaison de ces deux stimuli est un stimulus somato-auditif (AS) qui génère une réponse. Il y a intégration augmentatrice.

B) Production d'une réponse multisensorielle avec une seule réponse unisensorielle. La combinaison d'un stimulus auditif (ne produisant pas de réponse seul) et d'un stimulus visuel génère une réponse multisensorielle (au stimulus audiovisuel AV), supérieure à la réponse au stimulus visuel. Il y a intégration augmentatrice.

C) Réponses unisensorielles et multisensorielle. La combinaison d'un stimulus somatosensoriel et d'un stimulus visuel, qui produisent chacun une réponse, est un stimulus somato-visuel (SV) qui génère une réponse multisensorielle, supérieure à la meilleure réponse unisensorielle (visuelle). Il y a intégration augmentatrice.

1.2.2 Structures sous-corticales

Colliculus supérieur

Les colliculi sont situés au niveau du tectum et peuvent être divisés en deux paires : les colliculi inférieurs et les colliculi supérieurs. Le colliculus supérieur a été fortement étudié pour ses réponses (multi)sensorielles (Stein and Meredith, 1993). Ces études font partie des travaux pionniers sur l'intégration multisensorielle. Les auteurs ont notamment trouvé, dans les couches profondes du colliculus supérieur de chats anesthésiés, des neurones répondant à des stimuli visuels, auditifs et somatosensoriels, y compris des neurones multisensoriels (169 neurones sur 344 répondant à des stimuli sensoriels) (Meredith and Stein, 1986). Ils ont aussi montré que 88 de ces neurones réalisaient une intégration multisensorielle : 61 neurones présentaient une réponse plus forte au stimulus multisensoriel qu'au meilleur stimulus unisensoriel, tandis que 27 neurones présentaient une réponse diminuée.

Les travaux de ces auteurs sur l'intégration multisensorielle sont à l'origine des trois règles fondatrices de l'intégration multisensorielle : règle spatiale, règle temporelle, principe d'efficacité inverse (Meredith and Stein, 1983). Ces trois règles ont d'abord été définies au niveau neuronal, mais s'appliquent aussi au niveau comportemental. La règle spatiale stipule que pour être intégrés, deux stimuli doivent être proches géographiquement. Il paraît en effet pertinent écologiquement de n'associer que des stimuli proches (pouvant provenir d'une même source), et de séparer des stimuli ne provenant *a priori* pas du même événement. Similairement, la règle temporelle stipule que deux stimuli ne peuvent être intégrés que s'ils sont synchrones. Une synchronie parfaite n'est pas requise, mais les deux stimuli doivent avoir un écart temporel inférieur à la fenêtre d'intégration multisensorielle. Cette fenêtre permet d'intégrer ensemble des stimuli provenant d'une même source mais n'arrivant pas simultanément aux neurones intégrateurs en raison des différences de propagation dans l'environnement (les ondes lumineuses se propagent à environ 300 000 km/s tandis que les ondes sonores se propagent à 340 m/s dans l'air) et des temps de traitement cérébraux avant convergence multisensorielle qui diffèrent selon la modalité sensorielle.

Deux stimuli ayant exactement les mêmes relations temporelles et spatiales mais d'intensité variables ne généreront pas le même gain multisensoriel. C'est ce qu'exprime le principe d'efficacité inverse, qui stipule que le gain est plus important lorsque les stimuli sont faiblement détectables. En effet, des stimuli faiblement détectables vont fournir des informations relativement pauvres, et l'ajout d'un autre stimulus dans une autre modalité pourra d'autant plus améliorer cette information.

Colliculus inférieur

Tout comme le colliculus supérieur, le colliculus inférieur présente une activité multisensorielle (Gruters and Groh, 2012 pour revue). Bien que majoritairement auditif, le colliculus inférieur reçoit

des informations visuelles, somatosensorielles, sur la position de l'œil et sur le contexte comportemental. Des neurones unisensoriels (autres qu'auditifs) et multisensoriels ont également été enregistrés dans le colliculus inférieur : neurones visuels, neurones audiovisuels (neurones auditifs modulés par l'ajout d'un stimulus visuel), neurones somatosensoriels, neurones somato-auditifs. Certains neurones du colliculus inférieur ont aussi une activité visuo-motrice, notamment en lien avec les saccades réalisées. Enfin, l'état comportemental de l'animal, et notamment le niveau d'engagement dans une tâche ou le résultat espéré d'une action modulent l'activité neuronale du colliculus inférieur.

Les différents rôles de ces signaux ne sont pas encore bien connus, même si des hypothèses existent. Par exemple, les influences comportementales pourraient moduler l'attention à différents sons, permettant un focus sur les sons importants (éviter de prédateurs entre autres).

Noyaux thalamiques

Le thalamus est une structure sous-corticale, composée de plusieurs noyaux. Des neurones multisensoriels ont été trouvés dans plusieurs de ces noyaux. Des neurones répondant à plus d'une modalité (pour la plupart, somato-visuels, mais aussi quelques neurones audiovisuels et somato-auditifs) ont été enregistrés dans le complexe pulvinar-noyau latéral postérieur chez des chats anesthésiés. Quelques-uns de ces neurones étaient trimodaux (audio-visuo-somatosensoriels) (Avanzini et al., 1980). Ensuite, chez des pigeons anesthésiés, des noyaux somato-visuels et somato-auditifs ont été enregistrés dans le noyau dorsolatéral postérieur (Korzeniewska, 1987). Toujours sur l'animal anesthésié, des neurones répondant à des stimuli visuels et des stimulations des moustaches (neurones somato-visuels) ont été trouvés dans le noyau ventral postérieur médian de souris (Allen et al., 2017). De l'intégration visuo-tactile a été observée dans ce même noyau chez des rats (Bieler et al., 2018). Chez le singe capucin anesthésié, des neurones unisensoriels (auditifs, visuels, somatosensoriels et olfactifs) et multisensoriels (principalement somato-auditifs) ont été trouvés dans le pulvinar (Gattass et al., 1978).

Sur animal éveillé, on a trouvé chez le rat des noyaux audiovisuels (noyaux auditifs dont la réponse est influencée par des stimuli visuels) dans le noyau géniculé médian (Komura et al., 2005). Chez le primate, quelques neurones vestibulo-visuels ont été observés dans les noyaux ventro-postérieurs, même si la majorité des neurones était vestibulaire seulement (Meng and Angelaki, 2010), et des neurones trimodaux (audio-visuo-tactiles), bimodaux (audiotactiles, audiovisuels, visuo-tactiles) et unimodaux ont été observés dans le complexe CM-Pf (noyau central médian et parafasciculaire) (Matsumoto et al., 2001). Enfin, chez l'homme, lors d'une étude en IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), des influences multisensorielles ont été observées dans le thalamus postérieur (Bonath et al., 2013).

Ces études ont montré l'existence d'une activité multisensorielle dans plusieurs noyaux thalamiques. Des études anatomiques ont quant à elles examiné la connectivité thalamo-corticale et cortico-thalamique. Des traceurs rétrogrades, injectés dans six aires corticales (Cappe et al., 2009a) (cortex auditif rostral et caudal, subdivisions PE et PEa de l'aire 5, cortex prémoteur dorsal et ventral) chez deux macaques ont révélé de nombreuses projections thalamo-corticales. Plusieurs noyaux présentaient des superpositions des zones de projections vers plusieurs de ces aires. Le noyau possédant la connectivité la plus dense et aux zones de superposition prédominantes était le pulvinar médian (PuM). Une autre étude anatomique des mêmes auteurs (Cappe et al., 2007) avec des injections de traceurs rétrogrades et antérogrades dans l'aire 5 de deux macaques a aussi mis en évidence des connexions cortico-thalamiques et thalamo-corticales vers le PuM. Le PuM pourrait donc être un centre intégrateur de l'information multisensorielle.

Autres structures sous-corticales

En plus des colliculi (inférieurs et supérieurs) et du thalamus, quelques autres structures sous-corticales présentent une activité multisensorielle. C'est le cas par exemple du noyau cochléaire, dans lequel des interactions audiotactiles ont été observées chez la souris (Ansorge et al., 2021) et le cochon d'Inde (Heeringa et al., 2018).

1.2.3 Cortex associatifs

L'organisation des aires sensorielles a longtemps été vue comme hiérarchisée, avec des aires unisensorielles de bas niveau, transmettant progressivement vers des aires de haut niveau, où l'intégration multisensorielle aurait lieu. Par conséquent, l'intégration multisensorielle a particulièrement été étudiée dans les aires dites de haut niveau.

Sillon temporal supérieur

Le sillon temporal supérieur, localisé dans le lobe temporal, peut être découpé en plusieurs aires (Figure 4), dont les aires TAa, TPO (qui peut être subdivisée en TPO_c, TPO_i et TPO_r, respectivement TPO caudale, intermédiaire et rostrale) et PGa dans la bande supérieure du sillon (qui forment l'aire STP), les aires IPa, TEa, et TEm dans la bande inférieure du sillon, et, dans des portions plus caudales du sillon, les aires MT, MST et FST.

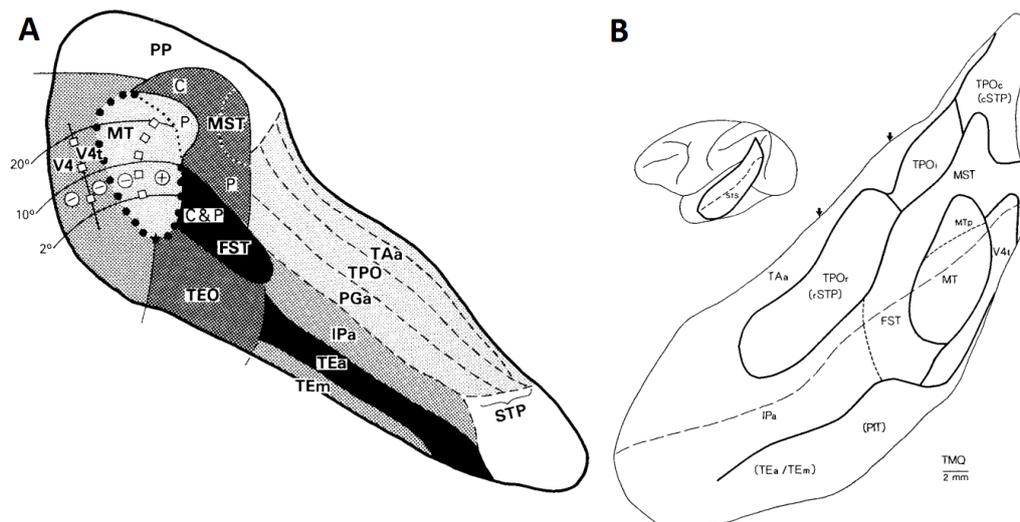


Figure 4 : deux subdivisions du STS : la première correspond aux études anatomiques de connectivité décrites (A), la seconde est plus récente (B), où l'aire IPa englobe aussi l'ancienne aire PGa notamment (repris de Boussaoud et al. (1990) (A) et Cusick et al. (1995) (B))

Des études d'anatomie avec injection de traceurs rétrogrades et antérogrades chez différents singes ont permis d'étudier la forte connectivité de ce sillon. On peut notamment retenir que les aires TPO et TAa reçoivent des afférences du gyrus cingulaire (aires 23, 24, 29 et 30) (Seltzer and Pandya, 1994) et de l'aire Tpt (Seltzer and Pandya, 1978, 1994). Tpt projette aussi vers PGa (Seltzer and Pandya, 1978). L'aire FST est réciproquement connectée avec TPO, PGa et IPa (dans le STS) et avec VIP et LIP (dans le sillon intrapariétal) (Boussaoud et al., 1990). MST et TPO sont aussi réciproquement connectées (Boussaoud et al., 1990), parmi d'autres nombreuses connexions internes au STS, y compris entre aires visuelles et polysensorielles (Seltzer and Pandya, 1994).

Plus généralement, le STS est connecté avec le cortex préfrontal (Cusick et al., 1995) et le cortex pariétal (Lewis and Van Essen, 2000a). Il est aussi connecté avec des aires « unisensorielles », telles que la parabelt du cortex auditif (Hackett et al., 1998a) et le cortex visuel (Seltzer and Pandya, 1978; Falchier et al., 2002). Concernant ses connexions avec des structures sous-corticales, on peut retenir des connexions avec le pulvinar (Romanski et al., 1997).

Ces études de connectivité ont aussi permis de préciser les différentes subdivisions cytoarchitectoniques. L'aire FST semble en fait être composée de deux aires distinctes, FST_v (FST ventrale) et FST_d (FST dorsale), puisque ces deux régions ont des patterns de connexions différents (par exemple, FST_d a une connexion réciproque avec MT, ce qui n'est pas le cas de FST_v) (Kaas and Morel, 1993). Enfin, ces connexions semblent distinguer les aires visuelles du STS (MT, MST, FST et V4) des aires polysensorielles du STS (TPO), qui ne reçoivent pas d'afférences des mêmes aires corticales (notamment dans le lobe frontal), ou pas avec les mêmes types de connexions (feedback, feedforward ou columnaires) (Cusick et al., 1995).

Comme indiqué ci-dessus, le sillon temporal supérieur est visuel et polysensoriel. En effet, l'aire MST (par exemple), possède des neurones uniquement visuels (Hikosaka et al., 1988). Au contraire, l'aire STP possède des neurones répondant à diverses modalités. Plusieurs études chez le macaque anesthésié ont mis en évidence des neurones unisensoriels répondant à des stimuli auditifs, visuels et audiovisuels, ainsi que des neurones bimodaux (audiovisuels, somato-visuels, somato-auditifs) et trimodaux (Desimone and Gross, 1979; Bruce et al., 1981, 1986; Hikosaka et al., 1988). Une de ces études s'est intéressée à deux sources potentielles d'inputs visuels à l'aire STP, en enregistrant des neurones avant et après lésion d'aires connectées anatomiquement. Elle a établi que le cortex strié et le colliculus supérieur contribuent tous deux aux réponses visuelles de l'aire STP. En effet, la lésion d'une de ces deux zones impactait les réponses visuelles (diminution forte du pourcentage de cellules uniquement visuelles après lésion du cortex strié par exemple), sans les supprimer complètement (Bruce et al., 1986).

Une autre étude, sur le macaque éveillé, a aussi démontré l'existence de neurones visuels et auditifs dans le STS (Barraclough et al., 2005). Cette étude, en utilisant des stimuli visuels représentant des actions et les stimuli auditifs correspondants (froisser un papier par exemple), a conduit à l'hypothèse que le STS intégrerait les images des actions avec les sons correspondants. Les réponses aux stimuli audiovisuels étaient en effet différentes des réponses aux stimuli auditifs ou visuels, et différentes selon que la paire de stimuli auditif et visuel était congruente ou non.

En outre, chez l'humain, plusieurs études ont impliqué le STS dans l'intégration multisensorielle. Il s'agit notamment de celles sur l'effet McGurk (Sekiya et al., 2003; Beauchamp et al., 2010; Nath and Beauchamp, 2012; Erickson et al., 2014a, 2014b) ou l'illusion SIFI (Balz et al., 2016), mais pas uniquement. Par exemple, une étude en IRMf a considéré les réponses cérébrales à des stimuli auditifs, tactiles et visuels (Bruce et al., 1986). Elle a démontré une triple activation dans le STS postérieur. Quant aux stimuli tactiles et auditifs, ils activent tous deux l'aire STSms (équivalent humain de l'aire STP du macaque). De plus, les réponses pour les stimuli auditifs et tactiles sont similaires, mais significativement plus fortes pour les stimuli multisensoriels.

Enfin, certaines études ont porté sur un possible rôle du STS dans l'intégration voix/visage, en particuliers sur les aspects prosodiques : identité de la personne et information émotionnelle (Campanella and Belin, 2007 pour revue). Plusieurs de ces études (Ghazanfar et al., 2008; Chandrasekaran and Ghazanfar, 2009) ont notamment porté sur l'intégration multisensorielle des voix et des visages lors de cris affiliatifs (coos et grunts) chez les macaques. Elles ont confirmé l'implication du STS dans l'intégration multisensorielle, pour des stimuli particuliers (à forte valeur éthologique), avec des enregistrements de LFP (local field potentials). Cette implication est variable selon les fréquences étudiées dans les LFP : les auteurs ont trouvé peu d'interactions multisensorielles à faible fréquence (4 Hz à 8 Hz), mais des interactions importantes à plus hautes fréquences (8 Hz à 14 Hz et

60 Hz à 95 Hz), qui peuvent dépendre du délai entre son et image (dans la bande 8 Hz à 14 Hz). Ils ont aussi montré une augmentation des interactions fonctionnelles entre le STS et le cortex auditif (belt) pendant cette intégration multisensorielle (visibles dans la bande gamma), dépendant de la significativité comportementale de l'association auditif-visuel présentée. Enfin, ces interactions influenceraient les taux de décharge (donc l'output) des neurones du cortex auditif.

Plusieurs études ont également examiné le rôle du STS dans la compréhension de la parole, en condition auditive (Bishop and Miller, 2009) mais aussi audiovisuelle, avec alors un rôle d'intégration multisensorielle (Erickson et al., 2014a, 2014b).

Cortex préfrontal

Le cortex préfrontal est situé sur la partie antérieure du lobe frontal, et peut être divisé de différentes manières.

Le cortex basoventral (aires de Brodmann 11, 12, 46 ventrale) reçoit des informations visuelles du cortex temporal inférieur tandis que le cortex médiodorsal (aires 8 et 32) reçoit des informations principalement des aires visuelles dorsolatérale et dorsomédiane (Barbas, 1988). Cela suggère que le cortex préfrontal basoventral serait connecté aux aires visuelles impliquées dans la reconnaissance et l'identification de patterns, tandis que le cortex préfrontal médiodorsal serait connecté avec les aires associées aux fonctions visuospatiales (aires occipitales médiales et dorsolatérales, aires pariétales) (Barbas, 1988).

À une échelle plus précise, les aires orbitales 11, 12 et 13 reçoivent des afférences de la portion rostrale du gyrus temporal supérieur (STG) (Chavis and Pandya, 1976; Petrides and Pandya, 1988). Cela a été montré avec des injections de traceurs (acides aminés marqués radioactifs) ainsi qu'avec des expériences de lésion. Dans ces dernières, on réalise une lésion sur une région du cerveau et on observe les zones contenant des fibres dégénérées. Le STG rostral projette aussi vers les aires préfrontales médianes 9, 10 et 14 (Petrides and Pandya, 1988). La partie centrale du STG projette quant à elle vers le cortex frontal latéral (aires 12 et 46 notamment) ainsi que vers la partie dorsale du lobe frontal médian (aires 9 et 10) (Petrides and Pandya, 1988), tandis que le STG postérieur projette vers le cortex frontal latéral (aire 46, portion dorsale de l'aire 8 et portion rostrale dorsale de l'aire 6) (Petrides and Pandya, 1988).

Le cortex orbitofrontal est réciproquement connecté avec l'aire pariétale 7a (Cavada and Goldman-Rakic, 1989), qui est aussi réciproquement connectée, dans le cortex préfrontal, avec la convexité préfrontale dorsolatérale (Cavada and Goldman-Rakic, 1989) et l'aire 45 (cortex préfrontal ventrolatéral) (Cavada and Goldman-Rakic, 1989). Sa voisine, l'aire 7b, est elle aussi réciproquement connectée avec l'aire 45 (Cavada and Goldman-Rakic, 1989). Le cortex pariétal projette également vers l'aire 46 (cortex préfrontal dorsolatéral) (Bullier et al., 1996).

Des injections de traceurs ont permis de montrer que les cortex préfrontaux médian et orbital sont tous deux connectés avec le cortex prémoteur ventral et l'aire cingulaire 24c (Carmichael and Price, 1995).

Le cortex préfrontal dorsal envoie des projections vers de nombreuses régions corticales, dont des régions motrices (cortex prémoteur), les cortex cingulaires antérieur et postérieur, le cortex temporal supérieur, le gyrus parahippocampal et le cortex préstrié médian (Selemon and Goldman-Rakic, 1988). Il projette aussi vers des régions sous-corticales, incluant le claustrum, l'amygdale et plusieurs noyaux thalamiques, dont le pulvinar médian (Selemon and Goldman-Rakic, 1988).

Concernant les connexions avec des régions sensorielles, la région orbitofrontale reçoit des informations des aires olfactives (Barbas, 1993), du cortex somatosensoriel (Barbas, 1988; Carmichael and Price, 1995) et d'aires visuelles (cortex temporal, aires TE et TEO) (Webster et al., 1994; Carmichael and Price, 1995). L'aire visuelle TEO est également connectée avec le cortex préfrontal latéral (aire 45) (Webster et al., 1994). Le cortex préfrontal est réciproquement connecté avec le cortex auditif, avec la belt antérieure pour les régions ventrales (aire 45) (Romanski et al., 1999) et avec la belt caudale pour l'aire dorsale 46 (Romanski et al., 1999). L'aire médiane 32 reçoit des informations du cortex auditif (Barbas, 1988). En plus de ces informations unisensorielles, le cortex préfrontal recevrait des informations multisensorielles du STS (Romanski, 2007). Enfin, le cortex préfrontal est connecté avec les cortex limbiques (Barbas, 1988).

Le cortex préfrontal a plusieurs fonctions, toutes cognitives. Tout d'abord, le cortex préfrontal est impliqué dans plusieurs fonctions dont des déficits génèrent de l'impulsivité, présente dans de nombreux troubles psychiatriques (Brevet-Aeby et al., 2016). Des expériences par stimulation non invasive du cerveau (non invasive brain stimulation, NIBS) ont permis de montrer ces implications. Premièrement, le cortex préfrontal est impliqué dans le contrôle cognitif (Rushworth et al., 2004; Diamond, 2011; Brevet-Aeby et al., 2016), qui permet notamment le contrôle attentionnel, l'auto-régulation et l'inhibition. Des perturbations de ces fonctions sont retrouvées dans de nombreux troubles mentaux, tels que la dépression ou l'hyperactivité (trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité, TDAH) (Diamond, 2011). Deuxièmement, le cortex préfrontal modulerait certaines fonctions telles que la planification et la prise de risque : en effet, une hypoactivité du cortex préfrontal induit des déficits de ces fonctions (Brevet-Aeby et al., 2016), ce qui mène ensuite à une impulsivité cognitive et motrice élevées. Troisièmement, le cortex préfrontal est impliqué dans la modulation de l'attention soutenue (Brevet-Aeby et al., 2016). Tous ces rôles sont cohérents avec des études du volume cortical. En effet, une corrélation positive a été constatée entre les performances sur des tests des fonctions exécutives (contrôle cognitif) et le volume et l'épaisseur du cortex préfrontal (Yuan and Raz, 2014). Cette association est robuste, bien que variable en valeur en fonction de plusieurs

paramètres tels que l'âge du sujet, le type de test utilisé et la sous-région du cortex préfrontal étudiée (Yuan and Raz, 2014). En plus de ces fonctions liées à l'impulsivité, le cortex préfrontal est impliqué dans le traitement de l'information émotionnelle (Kuo and Nitsche, 2015).

Si l'on s'intéresse aux sous-régions du cortex préfrontal, le cortex préfrontal dorsolatéral est impliqué dans des fonctions cognitives, dont la mémoire de travail (Rushworth et al., 2004; Kuo and Nitsche, 2015), la prise de décision (Kuo and Nitsche, 2015), la résolution de problème (Kuo and Nitsche, 2015), la prise de risque (Brevet-Aeby et al., 2016), le contrôle inhibiteur (Brevet-Aeby et al., 2016) et la planification (Brevet-Aeby et al., 2016). Le gyrus frontal supérieur aurait un rôle dans la sélection et l'actualisation de sets de règles (quelle action entraîne quel résultat) (Rushworth et al., 2004). Le cortex frontal inférieur (notamment droit) serait nécessaire pour l'inhibition. Cela a été montré avec des études de neuro-imagerie et est cohérent avec les déficits de patients ayant des lésions au cortex préfrontal droit (Aron et al., 2004). Néanmoins, le rôle du cortex frontal inférieur ne se borne pas à l'inhibition : il est aussi impliqué dans l'apprentissage visuomoteur conditionnel et dans la mémoire (Aron et al., 2004). Le cortex frontal médian est quant à lui impliqué dans l'initiation volontaire d'actions, notamment dans des situations où plusieurs réponses en conflit sont possibles (Rushworth et al., 2005), ainsi que dans le comportement de peur (encodage, régulation et expression de ce comportement pour les régions dorsales du cortex préfrontal médian, inhibition et consolidation de l'extinction de ce comportement pour les régions ventrales) (Courtin et al., 2013). Enfin, le cortex orbitofrontal a un rôle dans le comportement social. De plus, des expériences chez le rat ont montré que même si le cortex orbitofrontal est endommagé tôt, il n'y a pas de réorganisation plastique permettant de compenser ce rôle (Kolb et al., 2004).

Des études d'enregistrements électrophysiologiques chez le macaque ont permis de montrer la présence de neurones auditifs, visuels et audiovisuels dans le cortex orbital latéral (Benevento et al., 1977) et dans le cortex préfrontal dorsolatéral (Joseph and Barone, 1987; Fuster et al., 2000). La majorité de ces cellules était spatialement sélective (Joseph and Barone, 1987).

Dans une autre étude (Wilson Fraser A. W. et al., 1993), deux macaques ont été entraînés à une tâche oculomotrice, afin d'étudier les mécanismes de traitement des informations visuelles dans la convexité inférieure préfrontale. L'analyse des réponses neuronales enregistrées a permis aux auteurs de montrer notamment que les informations sur l'identité de l'objet et sur sa localisation sont traitées séparément.

Le cortex préfrontal ventrolatéral a été étudié pour ses réponses visuelles, auditives et audiovisuelles à des stimuli complexes, de communication. Il a ainsi été établi que certaines cellules répondent spécifiquement à des visages et/ou vocalisations, spécifiques de l'espèce (Romanski et al., 2005; Romanski, 2007). Les cellules répondant aux vocalisations répondent en général à plusieurs

vocalisations (entre 2 et 5), mais sont parfois sélectives d'un type de vocalisation (Romanski et al., 2005). De plus, les neurones encodent le type de vocalisation (Plakke et al., 2013), ce qui a été démontré en s'appuyant sur des calculs de théorie de l'information (Romanski et al., 2005), et parfois l'auteur de la vocalisation (Plakke et al., 2013). Lorsque ces stimuli (visages et vocalisations) sont présentés de manière multisensorielle, il y a intégration multisensorielle, en général sous la forme de suppression (la réponse multisensorielle est inférieure à la plus forte réponse unisensorielle) (Sugihara et al., 2006). La combinaison des stimuli auditifs et visuels permet de réduire la latence par rapport aux réponses visuelles : en effet, pour la plupart des neurones, la latence la plus courte correspond à la modalité auditive (vocalisations), puis à la présentation multisensorielle, et la plus longue à la modalité visuelle (visage) (Romanski and Hwang, 2012). Ces stimuli ont aussi été présentés en condition multisensorielle, mais asynchrone. Environ un tiers des cellules présentaient des réponses différentes pour la présentation asynchrone, amenant les auteurs à conclure que les neurones du cortex préfrontal ventrolatéral sont sensibles aux propriétés temporelles des stimuli audiovisuels (Romanski and Hwang, 2012).

D'autres études électrophysiologiques ont mené à l'hypothèse d'une distinction entre le cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral. Il est supposé que le cortex ventrolatéral serait spécialisé dans le traitement des stimuli auditifs et multisensoriels et dans des opérations cognitives sur ces stimuli, tandis que le cortex dorsolatéral serait plutôt impliqué entre autres dans la localisation auditive (Plakke and Romanski, 2014 pour revue).

Chez l'homme, plusieurs études en imagerie ont mis en évidence le rôle du cortex frontal dans la communication audiovisuelle. Lors d'une étude sur l'effet McGurk (Jones and Callan, 2003), plusieurs régions cérébrales étaient activées pendant la présentation du stimulus audiovisuel incongruent, dont le gyrus frontal inférieur.

Le gyrus frontal inférieur (notamment dans l'hémisphère gauche) a aussi, lors de plusieurs études en IRMf, été impliqué dans la sélection et l'intégration d'information sémantique (Homae et al., 2002) et dans l'encodage phonétique et les gestes articulatoires (Papoutsis et al., 2009). Le gyrus frontal inférieur est aussi activé lors de communication gestuelle (Xu Jiang et al., 2009).

Tout ceci a conduit à l'hypothèse que le cortex préfrontal est impliqué dans la communication et dans le développement du langage (Hickok et al., 2003).

Sillon intrapariétal (IPS)

Connectivité

Le sillon intrapariétal (IPS), localisé dans le lobe pariétal, peut être divisé en plusieurs régions. Plusieurs subdivisions ont été proposées (Lewis and Van Essen, 2000b). Dans les divisions les plus récentes, IPS

contient notamment l'aire postérieure PIP, l'aire médiane MIP, l'aire ventrale VIP, l'aire latérale LIP et l'aire antérieure AIP (dont le nom fait référence à leur position dans le sillon), ainsi que l'aire 7 et ses subdivisions (7a, 7b). Plusieurs de ces aires sont multisensorielles.

Tout d'abord, d'un point de vue anatomique, l'IPS possède de nombreuses connexions internes, ainsi qu'avec différentes régions cérébrales. Pour les connexions internes, on peut notamment citer des connexions entre les aires LIP et VIP et entre LIP et 7a, qui sont réciproques (Andersen et al., 1990; Blatt et al., 1990), et entre VIP et MIP (VIP reçoit de MIP) (Lewis and Van Essen, 2000a). Les connexions avec le reste du cerveau peuvent être classées selon le type d'information échangée. VIP reçoit des afférences d'aires visuelles (notamment MST dans le STS) (Lewis and Van Essen, 2000a), somatosensorielles (Lewis and Van Essen, 2000a), polysensorielles (aire TPO du STS) (Lewis and Van Essen, 2000a) et motrices (aires M2 et 4 par exemple) (Lewis and Van Essen, 2000a). LIP reçoit des afférences visuelles (des aires V2, V3, V4 et MST par exemple) (Blatt et al., 1990; Lewis and Van Essen, 2000a). Enfin, AIP reçoit des afférences essentiellement somatosensorielles et un peu visuelles (Lewis and Van Essen, 2000a). LIP projette aussi vers le cortex préfrontal et vers les aires visuelles du STS (MT, MST) (Andersen et al., 1990; Blatt et al., 1990).

Pour ce qui est des autres aires du sillon intrapariétal, on peut noter de fortes connexions des aires 7a et 7b avec le STS, le cortex cingulaire et le lobe frontal (Andersen et al., 1990).

Enfin, le lobule pariétal inférieur, adjacent au sillon intrapariétal, reçoit des afférences des cortex préfrontal, occipital et temporal, du thalamus et d'autres structures telles que le *locus coeruleus* (Divac et al., 1977).

Aire VIP

Les neurones de VIP répondent à plusieurs modalités sensorielles : ils sont sensibles aux inputs somatosensoriels (Duhamel et al., 1998; Bremmer et al., 2002b; Avillac et al., 2005), vestibulaires (Bremmer et al., 2002b) et visuels (Colby et al., 1993; Duhamel et al., 1998; Bremmer et al., 2002a, 2002b; Avillac et al., 2005). Ces neurones sont unimodaux ou bimodaux, mélangés. Parmi les neurones répondant visuellement, la majorité est sélective à la direction du mouvement (Colby et al., 1993; Duhamel et al., 1998; Bremmer et al., 2002b) et éventuellement à sa vitesse (Colby et al., 1993), voire répond à des mouvements de type flux optique (Bremmer et al., 2002a). Les neurones répondant aux stimulations vestibulaires et tactiles peuvent aussi être sélectifs à la direction du stimulus (Duhamel et al., 1998; Bremmer et al., 2002b). En cas de neurones bimodaux visuo-tactiles, sélectifs à la direction dans les deux modalités, la direction de sélectivité est souvent congruente (Duhamel et al., 1998). Les neurones visuels peuvent aussi être sélectifs à la distance du stimulus (Colby et al., 1993). La majorité de ces neurones préfère les stimuli proches du visage : dans une étude avec des enregistrements unitaires dans VIP, sur 41 neurones testés, 22 présentaient une sélectivité à la distance de présentation

du stimulus visuel, dont 14 préférant les stimuli très proches (moins de 5 cm d'éloignement du visage) et 6 les stimuli proches (5 cm à 20 cm d'éloignement du visage). Enfin, les neurones de VIP présentent aussi une activité liée à la position des yeux (Bremmer et al., 1999, 2002b). La position des yeux influencerait la force de réponse aux stimuli de nombreux neurones VIP, mais pas leur latence de réponse (Avillac et al., 2005).

Ces réponses sensorielles des neurones de VIP sont évidemment liées à des champs récepteurs : ce sont les zones de l'espace pour lesquelles un stimulus, s'il est présenté dedans, va modifier l'activité d'un neurone (générer une réponse). Les champs récepteurs des neurones tactiles de VIP sont de taille très variable, allant de quelques cm² au corps entier. Néanmoins, la majorité inclut la tête (Duhamel et al., 1998). La majorité est aussi contralatérale (un stimulus appliqué sur la gauche du corps génère une réponse sur un neurone dans l'hémisphère droit, et inversement). La majorité des neurones visuels présente une forte composante contralatérale, même s'ils incluent souvent une partie du champ visuel ipsilatéral (Duhamel et al., 1998). Dans le cas de neurones bimodaux visuo-tactiles, les champs récepteurs visuels petits et centraux sont associés à de petits champs récepteurs tactiles centrés sur le museau, et des champs visuels larges et périphériques sont plutôt associés à de grands champs récepteurs tactiles (Duhamel et al., 1998). De même, des champs récepteurs visuels contralatéraux sont associés à des champs récepteurs tactiles contralatéraux (Duhamel et al., 1998). Enfin, en plus des champs récepteurs, le référentiel d'encodage des positions des stimuli a été étudié : il serait centré sur la tête pour les stimuli tactiles, et varierait pour les stimuli visuels, sur un continuum entre référentiel centré sur la tête et référentiel centré sur les yeux (Avillac et al., 2005).

Tous ces résultats ont mené à la conclusion que VIP est multisensorielle. Elle serait impliquée dans l'analyse multisensorielle du mouvement de soi et des objets (Colby et al., 1993; Duhamel et al., 1998; Bremmer et al., 2002b), en particulier l'analyse de l'espace extrapersonnel proche. Elle jouerait aussi un rôle dans la détection et la localisation de stimuli, notamment près du visage (Colby et al., 1993), voire elle guiderait les mouvements vers des objets d'intérêt proches (Bremmer et al., 2002a).

Aire LIP

L'aire LIP a surtout été étudiée, avec des enregistrements neuronaux chez le singe, pour ses réponses visuelles, et leurs modulations en fonction des stimuli et de la tâche. En effet, les réponses visuelles des neurones de LIP sont augmentées quand le stimulus apparaît abruptement (Gottlieb et al., 1998; Kusunoki et al., 2000) ou que sa saillance est augmentée pour d'autres raisons. La saillance peut être liée au stimulus lui-même, par exemple une couleur différente des autres stimuli (Arcizet et al., 2011), ou au comportement, par exemple si le stimulus est la cible d'une saccade (Colby et al., 1996). Ainsi, un neurone répond à un stimulus stable dans son champ récepteur uniquement si ce stimulus est saillant ou utile pour le comportement (Gottlieb et al., 1998). Bien que beaucoup étudiée avec des

tâches de saccade visuelle, l'augmentation d'activité liée à la pertinence du stimulus pour le comportement n'est pas liée à la saccade en elle-même. Cette augmentation d'activité est aussi observée lors de tâches manuelles, par exemple lorsque le singe doit relâcher un levier en réponse à un changement de luminosité d'un stimulus stable (Colby et al., 1996). Les auteurs de cette étude ont calculé un « index d'enhancement », qui renseigne sur l'augmentation de réponse au stimulus visuel liée à la pertinence comportementale. Cet index est calculé à partir des réponses à un stimulus donné lors d'une tâche de fixation (stimulus non pertinent) et lors d'une tâche où le singe doit répondre à ce stimulus (saccade ou levier à relâcher). Les cellules dont la réponse est modulée par la pertinence tendent à être modulées avec les deux tâches, et de façon similaire. Ainsi, l'augmentation de réponse liée à la pertinence comportementale est en fait indépendante de la réponse motrice à venir, et c'est bien la présence du stimulus (et non la génération de la saccade) qui augmente cette activité (Kusunoki et al., 2000). Néanmoins, de nombreux neurones de LIP présentent, en plus de l'activité liée au stimulus visuel, une activité liée à la réalisation d'une saccade (Colby et al., 1996). Le lien à la saccade de cette activité a été vérifié en apprenant à des singes à réaliser des saccades en l'absence de stimulus cible : le singe réalise plusieurs essais où, après extinction du point de fixation, un stimulus cible apparaît toujours au même endroit, ce qui lui permet de savoir où la saccade doit être réalisée. Il réalise ensuite des essais où aucune cible n'apparaît après extinction du point de fixation, en faisant les saccades là où apparaissait la cible auparavant. L'activité liée à la saccade était toujours observée dans les neurones pendant ces essais. Il existe donc une activité motrice dans LIP, indépendante d'une stimulation visuelle, mais moins forte que l'activité visuelle (Colby et al., 1996).

Deux autres éléments qui impactent la force des réponses visuelles sont la couleur des stimuli et leur nombre. Une étude (Arcizet et al., 2011) a porté sur la saillance des stimuli, de par leur couleur. Les auteurs ont montré que la couleur pouvait rendre un stimulus saillant et ainsi augmenter la réponse à ce stimulus. En présentant plusieurs stimuli simultanément, les auteurs ont aussi pu montrer que les neurones de LIP répondent plus fortement lorsqu'un seul stimulus est présent dans leur champ récepteur que lorsque ce stimulus est entouré de distracteurs. Les auteurs ont également étudié la sélectivité à la couleur des neurones, et ont trouvé que de nombreux neurones y sont sélectifs, répondant plus fortement à des stimuli d'une couleur particulière. Cette sélectivité aurait un effet supérieur à la modulation liée à la saillance. Néanmoins, la sélectivité serait répartie à peu près équitablement (autant de neurones préférant les stimuli rouges que de neurones préférant les stimuli verts par exemple) et n'impacterait donc pas, à l'échelle de la population (ensemble des neurones pouvant être activés par le stimulus), les réponses aux stimuli saillants. Il s'agit toutefois de résultats provenant d'une seule étude, à confirmer par conséquent.

Enfin, on peut observer dans les neurones de LIP une augmentation de l'activité spontanée pendant les essais où les singes doivent réaliser une saccade par rapport à des essais de fixation simple (Colby

et al., 1996). Cette activité anticipatoire, malgré un temps de fixation pré-saccade aléatoire, reflète l'anticipation d'un évènement sensoriel important (car utile pour le comportement). Cette augmentation d'activité est aussi observée dans les essais où le singe répond manuellement.

En résumé, les neurones de LIP répondent aux stimuli visuels saillants (de par leurs propriétés ou de par leur utilité comportementale). Leur activité, modulée par l'attention portée à ces stimuli, reflète aussi l'anticipation de ces stimuli à venir. LIP est également activé, mais de manière moindre, par l'activité oculomotrice. Une hypothèse est que LIP aurait un rôle dans le comportement visuospatial, et encoderait des évènements liés à une localisation spatiale particulière (Colby et al., 1996).

Les réponses auditives des neurones de LIP ont été moins étudiées. Deux premières études (Grunewald et al., 1999; Linden et al., 1999) ont porté sur les réponses auditives avant et après entraînement à des saccades sur stimuli auditifs (saccades réalisées à la position où un stimulus auditif a été présenté). Deux macaques n'ayant jamais participé à une expérience avec des stimuli auditifs ont appris une tâche de fixation passive pendant laquelle des stimuli auditifs ou visuels étaient présentés. Ces animaux ont ensuite été entraînés à réaliser des saccades sur des stimuli auditifs ou visuels. Les réponses de neurones dans LIP ont été enregistrées avant l'entraînement, pendant l'entraînement puis après l'entraînement, c'est-à-dire lorsque les singes maîtrisaient la tâche et réalisaient en alternance des blocs d'essais de fixation et des blocs d'essais de saccades. Avant l'entraînement, les neurones ne répondaient pas aux stimuli auditifs, mais répondaient aux stimuli visuels (45 % des neurones). Des analyses de théorie de l'information ont montré que les taux de décharge des neurones ne comportaient pas d'information sur la position du stimulus auditif (mais en comportaient sur la position du stimulus visuel) (Grunewald et al., 1999). Après l'entraînement, on trouve des neurones répondant aux stimuli auditifs et aux stimuli visuels, et les taux de décharge des neurones portent de l'information sur la position des stimuli auditifs et visuels. L'entraînement aurait augmenté la sensibilité de LIP aux stimuli auditifs (Grunewald et al., 1999). Lorsqu'on compare les réponses après entraînement pendant la tâche de fixation et pendant la tâche avec saccade, on trouve des réponses auditives beaucoup plus fortes pendant la tâche avec saccade, mais pas de différence pour les stimuli visuels (Linden et al., 1999). Il a ainsi été observé que les réponses auditives de LIP sont modulées par la tâche. Elles dépendraient de l'entraînement et du contexte comportemental (Grunewald et al., 1999; Linden et al., 1999).

Une autre étude, plus récente (Gifford and Cohen, 2004), s'est intéressée aux réponses auditives et visuelles dans les neurones de LIP, dans trois tâches différentes, sans saccade auditive : fixation passive, saccade visuelle, fixation passive avec extinction du point de fixation mais maintien de la fixation (dite gap-fixation). Des stimuli auditifs et visuels sont présentés pendant la fixation dans les deux tâches de fixation. Les neurones de LIP répondaient aux stimuli auditifs uniquement dans la tâche

de gap-fixation, et pas dans la tâche de fixation basique. Ces neurones portaient aussi une information liée à la position du stimulus auditif (et ce uniquement en gap-fixation). Les auteurs ont conclu que les réponses spatiales auditives de LIP ne dépendent pas de l'entraînement auditif mais uniquement du contexte dans lequel les stimuli auditifs sont présentés. Ils ont relié cela à la saillance des stimuli : les stimuli auditifs seraient saillants de par leur présentation abrupte, mais moins que le point de fixation qui est important pour réaliser la tâche demandée (pour obtenir une récompense).

En lien avec ces résultats sur les stimuli auditifs, qui présentent des réponses de LIP à l'auditif beaucoup plus faibles et variables qu'au visuel, il a été proposé que LIP ne traite pas les signaux auditifs et visuels identiquement (Cohen, 2009 pour revue). Selon cette hypothèse, l'aire LIP serait essentiellement visuelle, et utiliserait les signaux auditifs (voire d'autres signaux non visuels) pour moduler les signaux visuels, afin de préciser la représentation visuelle de l'espace extrapersonnel réalisée par LIP.

Au vu de ces résultats, plusieurs rôles ont été proposés pour l'aire LIP. LIP pourrait notamment agir comme une carte de priorité (Bisley et al., 2011 pour revue), qui guide l'attention et les mouvements des yeux. Une carte de priorité combine des entrées ascendantes (inputs bottom-up, stimuli) et descendantes (top-down, informations cognitives) afin de créer une carte de l'espace visuel, dans laquelle l'activité en un point indique la priorité attentionnelle en ce point. Cette carte est ensuite utilisée pour guider l'attention, et sélectionner les saccades à effectuer vers un but. Cette hypothèse est cohérente avec les connexions de LIP et surtout avec la forte modulation des réponses neuronales en fonction de la pertinence des stimuli, ainsi qu'avec les informations motrices (saccades) trouvées. En lien avec ce rôle, le cortex pariétal joue un rôle important dans les comportements dirigés vers un but (Cohen, 2009), et une activité liée à l'intention de mouvements des yeux a été observée dans les neurones de LIP (Andersen, 1995). Il a été ainsi émis l'hypothèse que l'activité dans LIP refléterait le passage de signaux sensoriels à la décision de réaliser des mouvements oculaires (Andersen, 1995 pour revue).

Aires 7a et 7b

L'aire 7a, adjacente à LIP et fortement interconnectée avec elle, possède des similarités au niveau des réponses neuronales avec cette dernière : des neurones sensibles à la position de l'œil et présentant une activité liée à la saccade ont été trouvés dans ces deux régions (Andersen et al., 1990). Tout comme pour l'aire LIP, des enregistrements de neurones dans l'aire 7 (sans préciser s'il s'agit des aires 7a ou 7b) ont montré des réponses visuelles augmentées quand le stimulus est la cible de la saccade ou lorsque le singe doit répondre à ce stimulus, y compris autrement que par une saccade (Bushnell et al., 1981). Les cellules enregistrées tendaient à voir leur réponse augmentée dans les deux tâches, ou dans aucune.

Les aires 7a et LIP diffèrent en revanche pour les champs récepteurs des neurones : les champs récepteurs visuels des neurones de l'aire 7a sont assez grands (couvrant 15° à 25° visuel) et bilatéraux, tandis que les neurones de LIP ont des champs récepteurs plus petits (couvrant environ 5° autour de la fovea et jusqu'à 15° au niveau de la périphérie) et unilatéraux (souvent contralatéraux à la rétine stimulée) (Blatt et al., 1990).

Dans l'aire 7b, des réponses à des stimuli somatosensoriels tactiles (Leinonen et al., 1979; Andersen et al., 1990) et visuels (Leinonen et al., 1979) ont été enregistrées. Des neurones multisensoriels somato-visuels ont aussi été enregistrés (Leinonen et al., 1979).

Cortex insulaire

L'insula, située sur le sillon latéral, serait également multisensorielle. En effet, une étude (Rodgers et al., 2008) a révélé des potentiels évoqués auditifs et somatosensoriels dans l'insula postérieure de rats anesthésiés. De plus, les potentiels évoqués par les deux stimulations combinées étaient différents de la somme des potentiels évoqués par chaque stimulation. Il y aurait donc une région multimodale dans l'insula postérieure du rat.

Chez le macaque (Shinder and Newlands, 2014), des enregistrements de single-units dans la région PIVC (parieto-insular vestibular cortex) pendant des stimulations vestibulaires et visuelles ont montré la présence de neurones répondant aux stimulations vestibulaires et visuelles (cible en mouvement). Enfin, chez l'humain, une étude a été réalisée en IRMf (Frank et al., 2014) avec des stimulations vestibulaires et visuelles (de mouvement). Cette étude a montré qu'une région dans le cortex insulaire postérieur était activée par les deux types de stimuli. Ce serait donc une région multisensorielle, répondant à des stimulations visuelles et vestibulaires.

Ces quelques résultats, qui suggèrent des interactions multisensorielles dans l'insula, sont parfaitement cohérents avec les études anatomiques, selon lesquelles l'insula est fortement connectée, y compris avec des régions multisensorielles (cortex préfrontal et sillon temporal supérieur par exemple) (Augustine, 1996 pour revue sur la connectivité de l'insula).

Sillon ectosylvien antérieur (AES) chez le chat

Le sillon ectosylvien antérieur (AES) chez le chat est localisé à la jonction entre les régions frontale, temporale et pariétale du cerveau. AES a été subdivisé en trois sous-régions, *a priori* modalités spécifiques : une partie visuelle dans la portion ventrale du sillon (aire AEV), une partie somatosensorielle dans la partie rostrale de la bande dorsale de AES (SIV) et une partie auditive dans les portions caudales de la bande dorsale (FAES).

Des enregistrements électrophysiologiques chez le chat anesthésié ont permis d'observer des neurones unimodaux (auditifs, visuels, somatosensoriels), bimodaux (audiovisuels, somato-auditifs, somato-visuels) et trimodaux (audio-visuo-somatosensoriels) dans AES (Minciacchi et al., 1987; Wallace et al., 1992, 2006; Jiang et al., 1994; Kimura et al., 1996). Même si l'on trouve chaque type de neurone partout dans le sillon, on observe une certaine tendance des neurones avec des réponses auditives à être localisés dans les portions postérieures du sillon, dans les deux bandes (ventrale et dorsale) et dans le fond du sillon (Jiang et al., 1994; Kimura et al., 1996) et des neurones avec des réponses visuelles à être regroupés dans la bande ventrale du sillon (Minciacchi et al., 1987; Jiang et al., 1994; Kimura et al., 1996). Les neurones avec des réponses somatosensorielles sont plus nombreux dans la bande dorsale (Minciacchi et al., 1987; Jiang et al., 1994). Les neurones multisensoriels, quant à eux, sont majoritairement situés aux frontières entre les différentes régions unisensorielles correspondantes (Wallace et al., 1992). Par exemple, les neurones audiovisuels se trouvent principalement à la bordure entre AEV et FAES.

Une étude (Wallace et al., 2006) avec des enregistrements de neurones unitaires à différents âges chez le chat a permis de montrer que la sensorialité de AES se développe progressivement. Les neurones somatosensoriels sont les premiers, présents dès 4 semaines d'âge. Viennent ensuite les neurones auditifs vers 8 semaines et, en même temps, les premiers neurones multisensoriels, somato-auditifs. Enfin, à 12 semaines, les premiers neurones visuels sont enregistrés, ainsi que les neurones bimodaux audiovisuels et somato-visuels, et les premiers neurones trimodaux (audio-visuo-somatosensoriels). Néanmoins les neurones multisensoriels ne sont pas matures immédiatement, même s'ils sont présents tôt.

AES et le colliculus supérieur semblent très liés. Tout d'abord, des influences auditives, visuelles et somatosensorielles de AES et des influences visuelles du cortex suprasylvien latéral convergent sur les neurones multisensoriels du colliculus supérieur (Wallace et al., 1993). FAES présente aussi de fortes projections vers le colliculus supérieur (Alex Meredith and Ruth Clemo, 1989). Par ailleurs, il a été montré que les neurones auditifs de FAES projettent vers le colliculus supérieur, et que les neurones auditifs du colliculus supérieur répondent lors de stimulations de FAES (Alex Meredith and Ruth Clemo, 1989). AEV projette aussi vers le colliculus supérieur (Norita et al., 1986), ainsi que SIV (McHaffie et al., 1988).

En plus du colliculus supérieur, AEV projette vers le noyau caudé, le putamen, le noyau amygdaloïde latéral et les noyaux pontins (Norita et al., 1986). AEV est réciproquement connecté avec plusieurs noyaux thalamiques : le complexe latéromédian-supragéniculé (Norita et al., 1986; Olson and Graybiel, 1987), la subdivision médiane du noyau latéro-postérieur (Norita et al., 1986; Olson and Graybiel, 1987) et le noyau ventral médian (Norita et al., 1986). Enfin, AEV reçoit des afférences du noyau latéral

postérieur-complexe pulvinar (Mucke et al., 1982). Au niveau cortical, AEV est réciproquement connecté avec plusieurs régions corticales : les aires latérales suprasylviennes visuelles (Mucke et al., 1982; Norita et al., 1986; Olson and Graybiel, 1987), l'aire 20 (Norita et al., 1986; Olson and Graybiel, 1987), l'insula granulaire (Olson and Graybiel, 1987), le cortex périrhinal (Olson and Graybiel, 1987), le sillon présylvien, le sillon splénial et le sillon rhinal postérieur (Norita et al., 1986).

Le cortex SIV, quant à lui, est connecté avec le thalamus ipsilatéral (groupe postérieur de noyaux, noyau supragéniculé, complexe ventrobasal) (McHaffie et al., 1988).

1.2.4 Aires corticales sensorielles de bas niveau

Plus récemment, on a constaté que des aires de bas niveau, dont les cortex unisensoriels, sont aussi impliquées dans l'intégration multisensorielle. Tout d'abord, certaines de ces aires sont connectées entre elles. Des études anatomiques avec injections de traceurs ont révélé la présence de connexions hétéromodales entre les cortex auditif, visuel et somatosensoriel (Falchier et al., 2002; Rockland and Ojima, 2003; Cappe and Barone, 2005; Cappe et al., 2009b).

Cortex auditif

Le cortex auditif reçoit des informations somatosensorielles notamment des aires S2 (Cappe and Barone, 2005) et S3b (Iyengar et al., 2007), mais aussi du cortex rétro-insulaire (Smiley et al., 2007) et du complexe géniculé médian dans le thalamus (Hackett et al., 2007). Il reçoit des informations visuelles de l'aire FEF (directement et via le STS) (Schall et al., 1995; Hackett et al., 1999; Cappe et al., 2009b; Kayser et al., 2009). Enfin, il reçoit des inputs multisensoriels de noyaux thalamiques (Hackett et al., 1998b), du STS (Cappe and Barone, 2005) et du cortex temporo-pariétal (Smiley et al., 2007).

Dans le cortex auditif, une convergence somato-auditive a été trouvée dans la région CM de la belt du cortex auditif avec des enregistrements d'activité multi-unitaire et des calculs de CSD (current source density) laminaire (Schroeder et al., 2001) chez le macaque. Des neurones (étude de single-units) ont de même été trouvés dans cette zone, répondant à des stimuli auditifs et somatosensoriels (Fu et al., 2003), ou dont la réponse est modulée par l'ajout d'un stimulus somatosensoriel simultané (Lakatos et al., 2007). Une étude (Kayser et al., 2010) avec des enregistrements de neurones dans le cortex auditif pendant la présentation de stimuli auditifs ou audiovisuels et des méthodes de théorie de l'information a montré que la modulation de réponse multisensorielle peut augmenter la fiabilité de la réponse neuronale et fournir plus d'informations sur le stimulus. Des résultats similaires ont été obtenus chez le furet : des neurones ont été enregistrés dans plusieurs cortex auditifs pendant la présentation à différentes positions de stimuli auditifs, visuels et audiovisuels (congruents spatialement). Des calculs d'information mutuelle (entre les réponses neuronales et la position du

stimulus) ont montré que chez certains neurones, la combinaison du stimulus auditif et du stimulus visuel permettait une augmentation de l'information spatiale disponible (par rapport à l'information disponible avec un seul stimulus unisensoriel). Cette information était portée par le nombre de potentiels d'action (spikes) et leur temporalité (Bizley et al., 2007; Bizley and King, 2008). De plus, deux études en IRMf ont conclu à la convergence d'entrées auditives et somatosensorielles dans certaines régions du cortex auditif (Fuxe et al., 2002; Schürmann et al., 2006).

Cortex visuel

Des projections du cortex auditif vers le cortex visuel ont été mises en évidence chez le primate (Falchier et al., 2002; Rockland and Ojima, 2003), le chat (Ruth Clemo et al., 2008) et le furet (Allman et al., 2008). Le cortex visuel reçoit aussi des afférences multisensorielles, par exemple de l'aire STP (Falchier et al., 2002).

Dans le cortex visuel primaire, la réponse visuelle de neurones est modulée par l'ajout d'un stimulus auditif simultané (Wang et al., 2008). Une étude IRMf a aussi montré des activations du cortex visuel et du cortex auditif par des stimuli visuels et auditifs, révélant une convergence multisensorielle dans ces deux cortex unisensoriels. Il a été observé une facilitation multisensorielle, les latences de réponses BOLD (blood-oxygen-level dependent) étant diminuées (Martuzzi et al., 2007).

Cortex somatosensoriel

Enfin, dans le cortex somatosensoriel, quelques neurones répondent à des stimuli auditifs, qui sont importants pour le comportement et la tâche en cours (signal de début d'essai d'une tâche haptique) (Zhou and Fuster, 2004).

Tous ces résultats et ces nombreuses études, montrant des implications multisensorielles dans de nombreuses régions cérébrales et structures sous-corticales, ont mené à la suggestion que l'ensemble du cortex serait multisensoriel (Figure 5) (Ghazanfar and Schroeder, 2006). Néanmoins, plusieurs zones restent à étudier, dont le gyrus cingulaire postérieur (GCP) et le pulvinar médian.

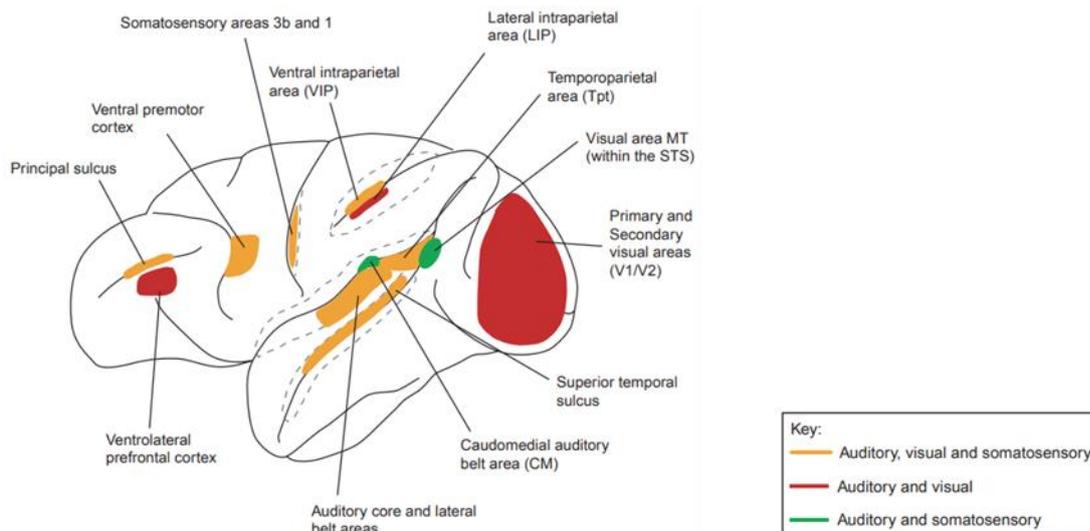


Figure 5 : schéma des aires corticales multisensorielles chez le primate non humain (repris de Ghazanfar & Schroeder (2006))

1.3 Signaux cérébraux étudiés

Les expériences qui vont être présentées dans ma thèse sont basées sur l'enregistrement de deux signaux intracérébraux chez le macaque : les enregistrements unitaires (single-units) et les potentiels de champs locaux (local field potentials, LFP).

Ces deux signaux sont enregistrés simultanément, en introduisant une électrode dans la structure dont on souhaite enregistrer l'activité. Néanmoins, ce sont deux signaux très différents, qui fournissent des informations complémentaires.

1.3.1 Single-units

Les single-units (SU) correspondent à l'activité d'un unique neurone, à ses potentiels d'action. C'est donc l'information de sortie d'un neurone (output) (Buzsáki, 2004). On obtient ce signal en filtrant avec un filtre passe-haut (en général, au moins à 500 Hz) l'activité enregistrée avec l'électrode.

C'est une information très locale (correspondant au neurone précisément aux coordonnées de l'électrode).

Parfois, on enregistre plusieurs neurones simultanément, sans pouvoir les séparer ensuite. Cela se repère à des temps entre spikes trop courts pour pouvoir être émis par un seul neurone. On a alors des multi-units (MU) (même signal et information, mais pour plusieurs neurones ensemble).

Les SU et MU sont en général analysés en calculant des PSTH (peri stimulus time histogram) : on calcule le nombre de potentiels d'action (spikes) émis par seconde sur des périodes courtes (par exemple 20 ms), avant la stimulation (baseline) et après la stimulation. On peut ensuite comparer ces deux activités, ce qui nous renseigne sur les réponses du neurone enregistré. On peut aussi comparer les

réponses entre différentes stimulations. Faire cela pour de nombreux neurones nous permet d'avoir une vision plus globale de l'activité dans la région étudiée.

1.3.2 Local field potentials

Les LFP correspondent au champ électrique enregistré dans l'espace extracellulaire, autour de l'électrode (Sharott, 2013; Bozer et al., 2017). On obtient ce signal en filtrant l'activité enregistrée avec un filtre passe-bas, en général en dessous de 300 Hz. De multiples processus neuronaux contribuent aux LFP, mais on peut en général considérer qu'il s'agit de l'information d'entrée dans la région (input) (Pesaran, 2010; Einevoll et al., 2013). C'est ce que l'on fera dans cette thèse.

D'un point de vue localisation, les LFP sont conduits volumiquement dans le cerveau. Leur extension spatiale est assez variable, de quelques μm à quelques mm (principalement selon la zone où le signal est enregistré, son intensité et les facteurs géométriques et anatomiques locaux) (Kajikawa and Schroeder, 2011; Herreras, 2016).

Les LFP peuvent être analysés dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel. Dans les deux cas, on peut distinguer l'activité induite de l'activité évoquée. L'activité induite correspond à toute l'activité obtenue après la présentation du stimulus (liée au stimulus). L'activité évoquée correspond aussi à l'activité obtenue en réponse au stimulus, mais avec une « latence constante » (activité « time-locked »), c'est-à-dire toujours exactement au même délai après le stimulus. Dans ma thèse, l'activité évoquée et l'activité induite sont étudiées ensemble, comme un tout.

Dans le domaine temporel, on va généralement comparer l'activité pré-stimulus (baseline) et l'activité post-stimulus afin de voir s'il y a réponse à la stimulation. Tout comme pour les SU, on peut aussi comparer les différentes réponses.

Pour le domaine fréquentiel, on peut étudier les représentations temps-fréquence (puissance de chaque fréquence en fonction du temps) ou étudier la puissance au cours du temps de certaines bandes de fréquences. C'est ce que nous avons choisi de faire ici. Ensuite on peut comparer la puissance pendant la baseline et après le début du stimulus, et pendant les différents stimuli.

L'analyse des LFP dans le domaine fréquentiel renseigne aussi sur le type de communication. On distingue la communication feedforward de la communication feedback. La communication feedforward, ou ascendante (bottom-up) correspond à la transmission d'informations qui remontent le long de la hiérarchie des aires cérébrales. Dans le cas de la communication visuelle par exemple, il s'agit des signaux qui sont transmis de la rétine au thalamus (noyau géniculé latéral) puis au cortex visuel primaire V1 puis à d'autres aires visuelles telles que V2, V3 ou V5 puis aux cortex associatifs. Il s'agit donc de signaux (presque) exclusivement sensoriels. Anatomiquement, les connexions permettant cette communication s'identifient parce qu'elles proviennent des couches

supragranulaires et se terminent dans la couche 4 (granulaire). Au niveau des LFP, les communications feedforward se retrouvent dans les fréquences gamma (entre 30 Hz et 80 Hz, même si de légères variations de définition s’observent entre les études) (Bastos et al., 2014; Jensen et al., 2015). Ces signaux sont modulés par exemple selon la difficulté de la tâche (Senkowski and Herrmann, 2002; Simos et al., 2002) ou la pertinence des signaux sensoriels pour la réalisation de la tâche (van Kerkoerle et al., 2014). La communication feedback, ou descendante (top-down), quant à elle, correspond aux informations qui redescendent des cortex associatifs vers les régions sensorielles primaires. Il s’agit ainsi d’informations plus diverses et, notamment, des informations sensorielles modulées en fonction du contexte comportemental. Anatomiquement, ces connexions proviennent des couches infragranulaires et se terminent dans les couches supragranulaires et infragranulaires (mais pas dans la couche 4). Au niveau fréquentiel, ces informations sont transmises dans les fréquences alpha et beta (autour de 5-18 Hz) (Jensen et al., 2015). La signature fréquentielle des interactions feedforward et feedback pourrait être liée aux préférences laminaires des projections anatomiques (Mejias et al., 2016). Ainsi, étudier les informations véhiculées par chaque fréquence des LFP (et non simplement par l’ensemble des fréquences) renseigne sur le sens de transmission de cette information. Néanmoins, ces interactions sont toutes deux modulées par l’attention (Bastos et al., 2014).

1.3.3 Complémentarité entre les single-units et les local field potentials

Nous avons vu que les SU et les LFP sont deux signaux cérébraux, qui peuvent être enregistrés simultanément (par la même électrode), aux caractéristiques personnelles, qui peuvent être résumées ainsi (Figure 6) :

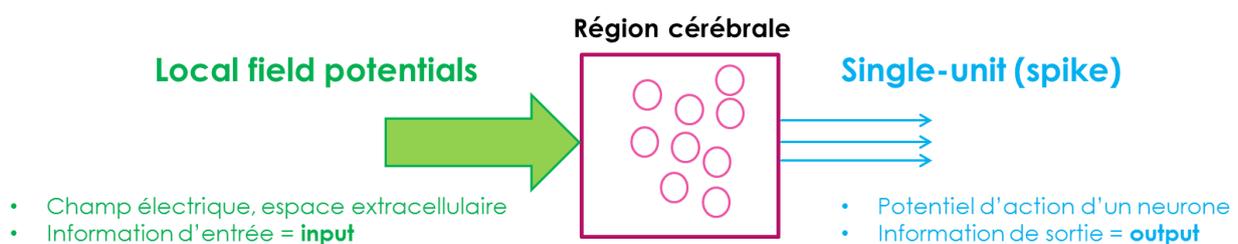


Figure 6 : schéma résumant les informations des local field potentials et single-units

Ainsi, ces deux signaux sont complémentaires : les LFP renseignent sur les informations qui arrivent à la région d’enregistrement, et les SU renseignent sur les informations envoyées par cette région. Enregistrer les deux signaux simultanément va ainsi permettre, en les comparant, de savoir comment les informations sont traitées par la région étudiée.

1.4 Problématique

Dans cette introduction, nous avons vu que la perception multisensorielle, bien que parfois source d'illusions, est globalement bénéfique. Elle est permise par plusieurs régions corticales et structures sous-corticales, impliquées dans l'intégration multisensorielle, qui est gouvernée par trois règles : règle spatiale, règle temporelle et principe d'efficacité inverse. Cette implication se repère, dans le cas d'enregistrements neuronaux unitaires, par la présence de neurones multisensoriels (neurones bimodaux ou modulateurs), pour lesquels on peut étudier l'intégration multisensorielle avec l'additivité et l'amplification de la réponse multisensorielle par rapport aux réponses unisensorielles. Les structures multisensorielles, de par leur nombre et leur diversité (structures sous-corticales, aires supposées unisensorielles, cortex associatifs) ont mené à l'hypothèse provocatrice de Ghazanfar et Schroeder (Ghazanfar and Schroeder, 2006) qu'une grande partie du cerveau pourrait être multisensorielle. Plusieurs zones n'ont néanmoins pas encore été étudiées à ce propos. Par conséquent, plusieurs questions demeurent sur l'intégration multisensorielle : quelles (autres) régions ? Quel rôle ? Quelle communication entre ces régions ? Pour tenter d'apporter des débuts de réponse, deux axes composeront ma thèse.

Tout d'abord, comme cela sera détaillé plus tard, le gyrus cingulaire postérieur pourrait être un centre intégrateur multisensoriel. Il possède de nombreuses connexions avec des régions corticales et structures sous-corticales, dont plusieurs multisensorielles, telles que le sillon temporal supérieur. Fonctionnellement, le cortex cingulaire postérieur (CCP) aurait un premier rôle central dans l'évaluation de l'environnement, permettant ainsi de détecter les changements environnementaux et d'adapter le comportement à ces changements. Par exemple, ses neurones encodent la valeur de la récompense (lors d'une tâche), ainsi que la décision de continuer à exploiter une ressource ou d'explorer l'environnement pour trouver d'autres ressources. Un second rôle du GCP est un rôle d'orientation dans l'environnement, notamment en réponse à des stimuli sensoriels. Enfin, le GCP possède un rôle attentionnel et fait partie du default mode network, réseau constitué d'aires cérébrales dont l'activité varie selon que la tâche en cours est liée ou non au soi. Les fonctions du GCP nécessitent l'utilisation de stimuli sensoriels. Pourtant, très peu de choses sont connues de ce point de vue sur le GCP : il a uniquement été testé, positivement, sur des stimulations visuelles. Ses connexions anatomiques, ses fonctions et le peu de connaissances sur ses réponses sensorielles font du GCP un très bon candidat à étudier pour compléter les régions corticales multisensorielles. C'est pourquoi il a été décidé de réaliser des enregistrements électrophysiologiques chez le macaque éveillé, pendant la présentation de stimuli unisensoriels visuels et auditifs, et multisensoriels audiovisuels. Ces enregistrements ont été réalisés lors d'une thèse précédente. L'analyse des single-units, réalisée lors de cette même thèse, a permis de voir que le GCP envoie des informations unisensorielles (auditives

et visuelles) et multisensorielles (audiovisuelles). J'ai analysé les LFP enregistrés simultanément à ces SU, permettant de savoir quelles informations sensorielles le GCP reçoit.

Deuxièmement, le pulvinar médian est aussi un excellent candidat multisensoriel, de par ses très nombreuses connexions réciproques avec le reste du cerveau, que ce soient des zones unisensorielles (visuelles, auditives, somatosensorielles) ou multisensorielles (par exemple l'insula, le cortex préfrontal, le sillon temporal supérieur ou le colliculus supérieur). Ces connexions sont notamment à l'origine du principe de réplication et de boucles cortico-thalamo-corticales, qui seraient plus rapides que les connexions cortico-corticales directes. Toujours d'un point de vue anatomique, le pulvinar médian est le noyau thalamique présentant la plus forte connectivité sensorielle, et avec la superposition la plus importante entre les zones d'afférences de modalités sensorielles différentes. Concernant ses fonctions, le pulvinar médian pourrait donc tout d'abord avoir un rôle sensoriel. Toutefois, les réponses sensorielles ont surtout été étudiées à l'échelle du pulvinar complet (et non spécifiquement du pulvinar médian), sans que les zones d'enregistrement soient toujours clairement définies parmi les subdivisions du pulvinar. De plus, ces études ont principalement enregistré des single-units, et non des LFP. Le pulvinar serait aussi impliqué dans diverses fonctions, en lien avec ce rôle sensoriel, telles que la sélection visuelle, l'attention spatiale visuelle ou les mouvements visuellement guidés (des yeux et des membres). Les boucles cortico-pulvino-corticales confèrent au pulvinar un possible rôle dans la communication entre aires corticales. Néanmoins, on peut se demander ce que ce rôle implique réellement : s'agit-il uniquement de réguler la transmission d'information, ou y a-t-il aussi un impact sur l'information elle-même ? Cette information, dans le cadre sensoriel, est-elle uniquement unisensorielle ou peut-elle être multisensorielle intégrée, avec un rôle du pulvinar dans cette intégration ? Enfin, le pulvinar médian (spécifiquement) serait impliqué dans le traitement de l'émotion et la détection de prédateurs et menaces diverses, ce qui nécessite aussi des informations sensorielles, voire multisensorielles pour des détections plus rapides. Tout ceci nous a amenés à nous demander quel rôle sensoriel peut avoir le pulvinar médian, et s'il a un rôle d'intégration multisensorielle. C'est pour cela qu'il a été décidé de réaliser des enregistrements électrophysiologiques dans le pulvinar médian, toujours pendant la présentation de stimuli auditifs, visuels et audiovisuels. Ces enregistrements ont été réalisés lors d'une thèse précédente. L'analyse conjointe de single-units et LFP, rarement réalisée, permettra de plus de renseigner sur de potentiels traitements sensoriels internes au pulvinar médian, possiblement en lien avec son rôle de communication entre aires corticales et ses boucles cortico-pulvino-corticales : l'utilisation de ces voies de communication, par rapport aux connexions directes cortico-corticales, pourrait alors permettre de traiter et modifier l'information dans le pulvinar pendant sa transmission d'une aire à l'autre. J'ai finalisé l'analyse des SU enregistrés et j'ai analysé les LFP correspondants.

2. Méthodes

Les deux études ont été réalisées de la même manière. La seule différence est la position des électrodes d'enregistrement : elles sont dans le gyrus cingulaire postérieur dans la première étude et dans le pulvinar médian dans la deuxième.

2.1 Animaux

Deux macaques rhésus adultes (*Macaca mulatta*), Haribo et Choco, pesant 7 kg et 5 kg et âgés de cinq ans ont participé à cette expérience. Ils étaient logés ensemble en enclos la nuit et séparément le jour, pour la nourriture et l'eau. L'eau était disponible à volonté, tandis que la nourriture (céréales, fruits et légumes) était distribuée après les séances d'entraînement/d'enregistrement électrophysiologique. Les animaux étaient pesés quotidiennement, et un critère de perte de poids supérieure à 10 % choisi comme arrêt de l'expérience. Néanmoins, ce n'est pas arrivé.

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).

2.2 Procédures expérimentales

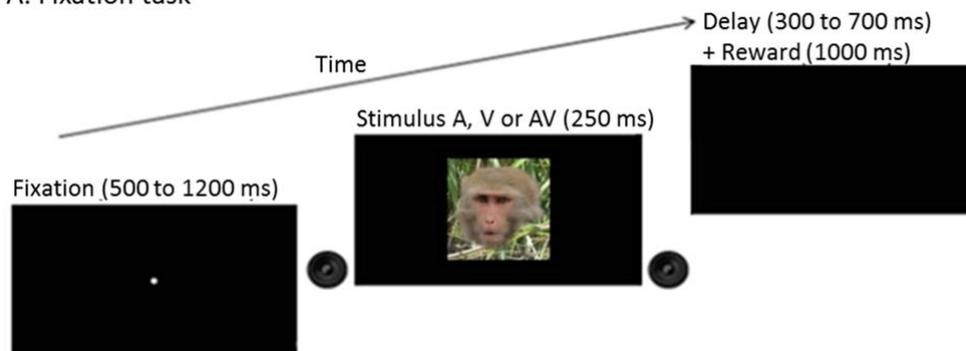
Les singes ont été entraînés à une tâche de fixation. Ils étaient assis dans une chaise pour primate (Crist instruments), tête fixe, dans un box sombre et isolé phoniquement. Ils étaient à 31 cm, en face d'un écran (BenQ, 60 cm diagonal, 1920 × 1080 pixels, 120 Hz). Deux haut-parleurs (Creative Gigaworks t20 serie II) étaient positionnés à gauche et à droite de cet écran.

L'entraînement des singes avait lieu le matin, cinq jours par semaine. Chaque essai correct était récompensé par de la compote diluée (0,05 mL/essai), et la nourriture était aussi donnée après chaque session (en fonction du comportement de l'animal).

La tâche se déroulait de la manière suivante (Figure 7.A). L'animal devait tout d'abord fixer un point de 0,5 ° (dans un carré de 2*2 °), pendant une durée aléatoire comprise entre 500 ms et 1200 ms. Un stimulus (auditif, visuel ou audiovisuel) était ensuite présenté pendant 250 ms. L'animal devait maintenir une fixation centrale pendant la présentation du stimulus. Ensuite, si la fixation était correctement maintenue, l'animal était récompensé, après un délai aléatoire (compris entre 300 ms et 700 ms). Sinon, l'essai était arrêté. L'intervalle inter-essai était de 1000 ms. Le suivi de l'œil (eye tracking) était réalisé avec un eye-tracker (ISCAN ETL 200, Woburn, MA 01801), et la tâche était contrôlée avec le logiciel EventIDE (Okazolab Ltd).

Neuf stimuli étaient utilisés : trois pour la modalité auditive, trois pour la modalité visuelle et trois pour l'audiovisuel. Les stimuli auditifs étaient du bruit blanc, le son « coo » d'un macaque et le son d'un serpent à sonnettes. Ils étaient présentés à 60 dB. Les stimuli visuels (Figure 7.B) correspondaient à ces stimuli auditifs : carré gris, image d'un macaque, image d'un serpent à sonnettes. Ils étaient présentés à 19*19 ° d'angle visuel (453 pixels de côté, résolution de 72*72 dpi), au centre de l'écran. Les stimuli audiovisuels correspondaient à la combinaison congruente (sémantiquement et temporellement) de deux stimuli auditifs et visuels. Tous les stimuli étaient présentés en ordre aléatoire, environ 20 fois chacun.

A. Fixation task



B. Visual stimuli



Figure 7 : tâche de fixation (A) et stimuli visuels utilisés (B)

2.3 Procédures chirurgicales

Chaque macaque a subi deux chirurgies, afin d'implanter sur son crâne un implant tête fixe et une chambre d'enregistrement, tous deux en titane (Crist Instrument). Ces deux chirurgies ont été réalisées en condition aseptique et sous anesthésie.

L'implant tête fixe, choisi IRM compatible, qui permet de maintenir le singe immobile au niveau de la tête pendant les séances d'entraînement, a été implanté lors d'une première chirurgie. Cette chirurgie a été suivie d'un mois de repos, puis les séances d'entraînement des animaux pour apprendre la tâche ont commencé. Lorsque les singes maîtrisaient la tâche (90 % à 95 % d'essais corrects), une seconde chirurgie était réalisée, afin d'implanter la chambre d'enregistrement. Les chambres ont été placées sous cadre stéréotaxique, au-dessus du cortex somatosensoriel droit (S2) (coordonnées AP = 6,5 et ML

= 0,75), ce qui permettait des enregistrements tant dans le gyrus cingulaire postérieur que dans le pulvinar. Après cette chirurgie, les séances d'enregistrements pouvaient commencer.

Une IRM anatomique a été réalisée avant cette chirurgie, et les images IRM ont été comparées aux atlas stéréotaxiques du cerveau du macaque *Macaca mulatta* (Paxinos et al., 2000; Saleem and Logothetis, 2007) afin de définir la localisation de la chambre d'enregistrement. Après la chirurgie, les positions d'enregistrement ont été confirmées par une nouvelle IRM, réalisée avec une électrode en place, aux coordonnées cibles.

2.4 Enregistrements

L'activité neuronale a été enregistrée avec des microélectrodes en tungstène (5-7 M Ω at 1 kHz, rederick Haer Company, Bowdoinham, ME), insérées quotidiennement avec un micro-descendeur hydraulique à huile (Narishige MO-972), attaché à la chambre d'enregistrement.

Pendant la première étude (GCP), les électrodes étaient insérées à des coordonnées variables dans la région suivante (Figure 8.A) : ML (médiolatéral) entre -1 mm et +5 mm, AP (antéro-postérieur) entre 0 mm et 3 mm, profondeur entre 16,1 mm et 29,7 mm sous la surface corticale.

Pendant la seconde étude (pulvinar médian), les électrodes étaient insérées à des coordonnées variables dans la région suivante (Figure 8.B) : ML entre 5 mm et 9 mm, AP entre 2 mm et 7 mm, profondeur entre 17,9 mm et 23,8 mm sous la surface corticale.

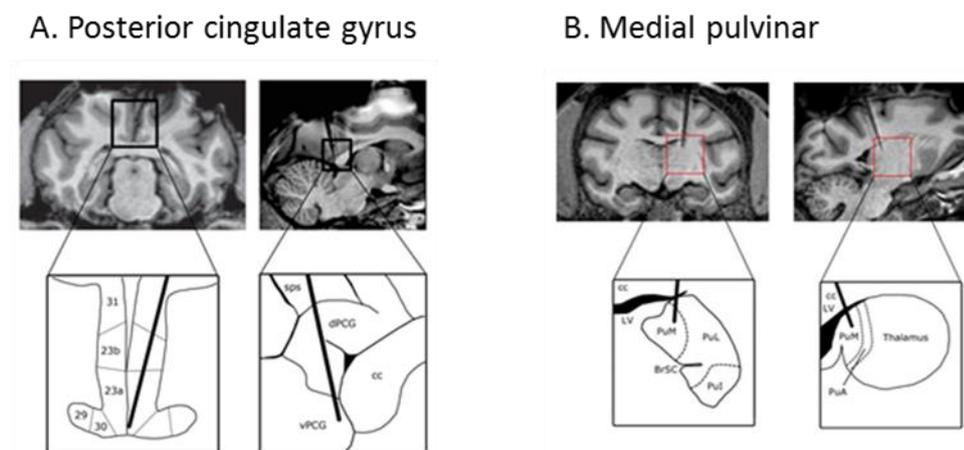


Figure 8 : position de l'électrode d'enregistrement dans le gyrus cingulaire postérieur (A) et dans le pulvinar médian (B)

vPCG : partie ventral du PCG ; dPCG : partie dorsale du PCG ; sps : sillon pariétal supérieur ; cc : corpus callosum

PuM : pulvinar médian ; PuL : pulvinar latéral ; PuI : pulvinar inférieur ; PuA : pulvinar antérieur ; BrSC : brachium du colliculus supérieur ; LV : ventricule latéral ; cc : corpus callosum.

Le signal enregistré était échantillonné à 40 kHz, avec une interface d'acquisition 1401 power (CED, Cambridge, UK), amplifié avec un gain de 1000 (NL104) puis, pour les single-units, filtré entre 200 Hz et 8 kHz (NL125) avec un système Neurolog (Digitimer, Hertfordshire, UK). Un Humbug (Digitimer) éliminait le bruit à 50 Hz (lié à l'alimentation électrique). Le signal était enfin récupéré et enregistré par le logiciel Spike2 (CED).

2.5 Analyses

Deux types de signaux ont été enregistrés : les single-units (SU) et les local field potentials (LFP).

2.5.1 Single-units

Les single-units ont été analysés lors d'une thèse précédente (Juan, 2017). Les principaux résultats seront redonnés pour pouvoir faire le lien entre single-units et LFP.

Brièvement, pour chaque présentation de stimulus et chaque neurone, le taux de décharge moyen était calculé pendant la présentation du stimulus et pendant la baseline (période de fixation précédant le stimulus). Les distributions des taux de décharge spontanés (baseline) et évoqués (stimulus) étaient ensuite comparées avec un test de Wilcoxon, afin de déterminer si le neurone répond à certains stimuli. Les différentes activités pendant les présentations des stimuli étaient comparées (test de Kruskal-Wallis puis de Mann-Whitney). Pour tous les tests statistiques, le seuil de p-value était 0,05 et une correction de Bonferroni était appliquée en cas de comparaisons multiples. Ces tests permettaient de classer les neurones en 5 catégories : auditif (réponse au stimulus auditif), visuel (réponse au stimulus visuel), multisensoriel classique (réponse au stimulus audiovisuel, ou aux stimuli auditifs et visuels, ou à tous les stimuli, ou à un stimulus unisensoriel et multisensoriel mais avec des réponses différentes), multisensoriel complexe (réponses aux stimuli auditifs, visuels ou audiovisuels, variables selon le stimulus présenté), non-spécifique (réponse quand on prend tous les stimuli ensembles).

Deux index d'intégration multisensorielle ont été calculés pour les neurones multisensoriels, l'index d'additivité et l'index d'amplification. L'index d'additivité est calculé ainsi :

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

Avec A, V et AV les taux de décharge moyens pour les stimuli auditifs, visuels et audiovisuels. Cet index permet de déterminer si l'intégration multisensorielle réalisée par le neurone est sub-additive (index<0), additive (index=0) ou supra-additive (index>0).

L'index d'amplification est calculé ainsi :

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

Avec U_{max} le taux de décharge pour la meilleure condition unisensorielle. Cet index indique si l'addition d'une autre modalité augmente (index>0) ou diminue (index<0) la réponse par rapport à la réponse unisensorielle la plus forte.

2.5.2 Local field potentials

Les LFP ont été analysés dans le domaine temporel et le domaine fréquentiel. Ces analyses sont détaillées dans les articles correspondants (parties 3.4 et 4.5).

Dans le domaine temporel, les enregistrements ont été formatés en essais de 1,05 s : 500 ms de fixation (baseline), 250 ms de présentation du stimulus et 300 ms d'attente de la récompense. Les LFP ont ensuite été moyennés pour chaque modalité, sur chaque session d'enregistrement. Un test de Wilcoxon a permis de déterminer s'il y avait réponse à une modalité donnée (comparaison de l'activité pendant la baseline et pendant la présentation du stimulus) et un test de Kruskal-Wallis (suivi de tests de Wilcoxon en cas de différence statistique) a permis de déterminer si les réponses à chaque modalité étaient différentes entre elles. Les tests statistiques sont réalisés à chaque temps d'enregistrement (time-point), et le seuil est $p\text{-value} < 0,05$. Une correction pour comparaisons multiples est réalisée en demandant au moins 80 % de tests positifs sur 15 ms consécutives. Les tests statistiques ont permis de classer les enregistrements en quatre catégories : auditif, visuel, audiovisuel et ne répondant pas (Figure 9). Cette analyse a aussi été réalisée sur la moyenne de l'ensemble des enregistrements.

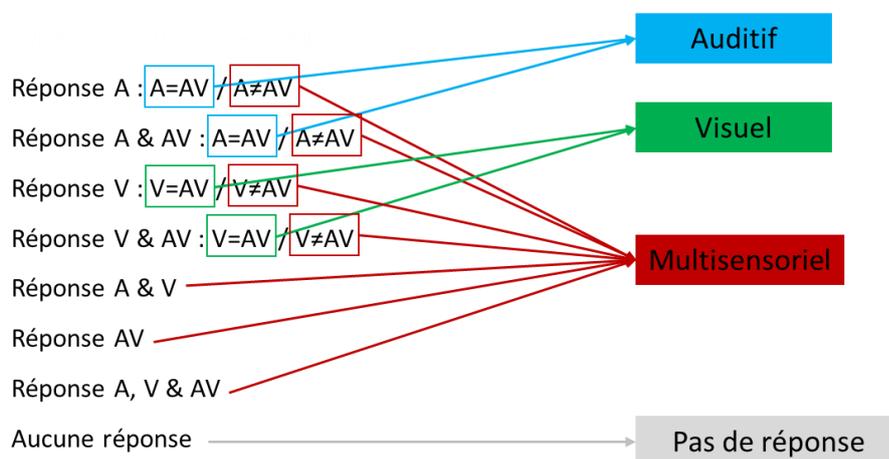


Figure 9 : classification des enregistrements selon leurs réponses

Dans le domaine fréquentiel, une analyse similaire a été réalisée : les puissances ont été calculées sur quatre bandes de fréquences : 4,5 Hz à 8,5 Hz, 8,5 Hz à 20 Hz, 35 Hz à 60 Hz, 60 Hz à 120 Hz. Les puissances ont ensuite été analysées comme les LFP temporels, pour chaque enregistrement et pour la moyenne de tous les enregistrements : comparaison des valeurs de baseline et pendant la

présentation du stimulus, et comparaison des réponses entre elles. Les enregistrements ont ainsi été à nouveau classés selon leurs réponses, dans chaque bande de fréquences.

Ces analyses (domaine temporel et fréquentiel) ont été réalisées en prenant tous les stimuli puis en les séparant (macaque, bruit, serpent) afin d'observer la présence ou non de différences de réponses selon le stimulus présenté.

Enfin, les LFP et multi-units ont été comparés, afin de caractériser les différences entre les informations reçues (LFP) et envoyées (multi-units).

3. Enregistrements de local field potentials pendant une tâche multisensorielle dans le gyrus cingulaire postérieur

3.1 Introduction

3.1.1 Anatomie

Le cortex cingulaire peut être divisé en plusieurs régions (Vogt et al., 2004) : le cortex cingulaire antérieur (CCA), le cortex cingulaire médian (CCM), le cortex cingulaire postérieur (CCP) et le cortex rétrosplénial (CRS). Chacune de ces régions est elle-même composée de plusieurs aires. Pour le CCP, ces aires sont les aires de Brodmann 23 et 31. Pour le CRS, il s'agit des aires 29 et 30. Le gyrus cingulaire postérieur (GCP) est constitué du CCP et du CRS, soit des aires 23, 29, 30 et 31.

3.1.2 Connectivité

Le GCP possède de nombreuses connexions avec l'ensemble du cerveau (cortex et structures sous-corticales), dont beaucoup ont été mises en évidence par des études avec des traceurs ou de l'autoradiographie chez le macaque (Figure 10). Tout d'abord, au niveau cortical, le cortex cingulaire postérieur (CCP) possède des connexions réciproques avec le CCA (Baleydier and Mauguière, 1980; Pandya et al., 1981), le sillon principal (Vogt et al., 1979; Baleydier and Mauguière, 1980; Pandya et al., 1981), le cortex orbitofrontal (Vogt et al., 1979; Baleydier and Mauguière, 1980), le cortex pariétal postérieur (Vogt et al., 1979; Baleydier and Mauguière, 1980) et le cortex pariéto-temporal (Pandya et al., 1981) ainsi que le sillon temporal supérieur (Baleydier and Mauguière, 1980; Pandya et al., 1981), le cortex temporal ventromédian et le gyrus parahippocampique, avec les aires TF et TH (Vogt et al., 1979; Baleydier and Mauguière, 1980) et l'aire TA du cortex auditif associatif (Yukie, 1995). Le CCP envoie aussi des projections vers l'aire motrice supplémentaire (aire 6) (Baleydier and Mauguière, 1980). Au niveau sous-cortical, le CCP est réciproquement connecté avec le pulvinar médian (Baleydier and Mauguière, 1980, 1985), ainsi que d'autres noyaux thalamiques (Vogt et al., 1979; Baleydier and Mauguière, 1980; Aggleton et al., 2014), et reçoit des afférences du claustrum (Vogt et al., 1979).

Chez l'humain, une étude de la connectivité fonctionnelle (corrélation du métabolisme du glucose au repos) a permis de mettre en évidence certaines connexions déjà présentées ci-dessus, mais spécifiques aux différentes sous parties du CCP : le CCP dorsal est connecté avec le cortex cingulaire médian, le cortex pariétal inférieur et l'aire pariétale supérieure, tandis que le CCP ventral est connecté avec l'aire ventrale 31, le thalamus "médian" et le CCA (Vogt et al., 2006). Une autre étude chez l'humain, avec des expériences en DTI (imagerie du tenseur de diffusion) et d'IRMf (imagerie à résonance magnétique fonctionnelle) a permis de montrer des connexions entre le CCP et le cortex pariétal inférieur, et entre le CCP et le cortex préfrontal médian (Khalsa et al., 2014).

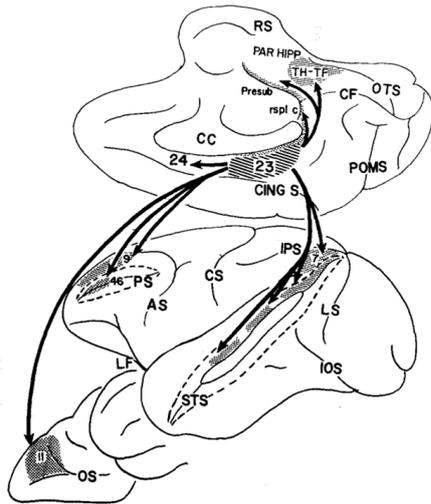


Figure 10 : projections de l'aire 23 (cortex cingulaire postérieur), repris de Pandya et al. (1981)

3.1.3 Fonctions

Plusieurs fonctions du GCP sont aujourd'hui connues, notamment grâce à des expériences chez l'animal (lésions, électrophysiologie). Un premier rôle connu du CCP est un rôle d'évaluation de l'environnement (contrairement à sa région voisine le CCA, qui serait plutôt exécutive qu'évaluative) (Vogt et al., 1992 pour revue). Ce rôle se perçoit déjà par le monitoring des mouvements des yeux : des expériences d'enregistrements de single-units ont permis de montrer que les neurones du CCP enregistrent les mouvements des yeux, avec divers paramètres encodés après des saccades visuelles (Olson et al., 1993, 1996). Ces études ont aussi montré que les neurones du CCP sont sensibles aux stimulations visuelles. En lien avec ce rôle d'évaluation de l'environnement, des enregistrements de single-units chez le macaque pendant une tâche de choix parmi deux cibles (chacune associée à une récompense) ont permis de démontrer que les neurones du CCP sont sensibles à la taille de la récompense après des mouvements oculaires. Les neurones du CCP encoderaient la valeur de la récompense, ce qui contribuerait à de potentiels changements de comportement. En effet, une autre expérience chez le macaque (Pearson et al., 2009) a révélé que les taux de décharge des neurones du CCP codent le choix entre exploiter une ressource alimentaire ou explorer une autre ressource. Ainsi, les neurones du CCP portent des paramètres de mouvements oculaires, de valeur de récompense liée à ces mouvements et enfin de décision de comportement à appliquer ensuite. Le CCP permettrait donc d'évaluer l'environnement et les changements environnementaux (changement de récompense par exemple), et d'adapter le comportement à ces changements (Pearson et al., 2011). En lien avec ce rôle d'adaptation à l'environnement, le CCP serait aussi impliqué dans l'orientation personnelle dans l'environnement et notamment l'orientation visuospatiale et l'orientation du corps en réponse à des stimuli sensoriels (Vogt, 2005).

L'autre rôle majeur du CCP est un rôle attentionnel, avec son implication dans le DMN (default mode network). Le DMN est un réseau constitué d'aires cérébrales qui diminuent leur activité pendant la réalisation d'une tâche non auto-centrée (tâche n'impliquant pas de jugement personnel par exemple) (Raichle, 2015). En effet, des enregistrements de LFP, single-units et multi-units, dans le CCP (aires 23 et 31) chez le macaque, pendant la réalisation de tâches de mémoire de travail et d'attention ont montré des taux de décharge élevés au repos, qui disparaissent pendant que les macaques réalisent la tâche (Hayden et al., 2009). Ces taux de décharge seraient associés au niveau d'engagement dans la tâche, annonçant des performances faibles lorsqu'ils sont élevés. Néanmoins, ces régions cérébrales (ou *a minima*, le CCP) peuvent être activées lorsque la tâche réalisée est liée à la personne qui la réalise (Brewer et al., 2013). Par exemple, une expérience a été mise en place où des adjectifs étaient affichés sur un écran, et le sujet devait indiquer s'ils étaient exacts ou non, dans deux conditions : soi (l'adjectif me décrit ou non) et autre (l'adjectif décrit ou non telle personne). L'activité dans le CCP (observée en IRMf) était plus forte en condition soi (Brewer et al., 2013). De manière similaire, lors d'une tâche réalisée en IRM chez l'humain, l'activité cérébrale observée dans le CCP était plus forte lorsque les participants devaient faire attention aux paroles diffusées que lorsqu'ils devaient porter leur attention sur d'autres éléments tels que la croix de fixation. Les auteurs ont émis l'hypothèse que cela serait lié au rôle social de la parole (Leminen et al., 2020). En lien avec ce rôle attentionnel, deux expériences (avec une tâche attentionnelle) en IRM chez l'humain (Mesulam et al., 2001; Su et al., 2020) ont montré que l'activité du CCP permettrait d'anticiper les temps de réaction. De même qu'une activité plus élevée annoncerait des performances plus faibles, l'activité pré-stimulus élevée serait un indicateur de temps de réaction plus longs.

En accord avec l'implication du CCP dans le DMN et son rôle attentionnel, le modèle ABBA (arousal, balance and breadth of attention) a été proposé (Leech and Sharp, 2013). Ce modèle explique la fonction et l'activité du CCP en fonction de l'état d'éveil, la balance entre attention interne et externe et l'ampleur de l'attention. Selon ce modèle, le CCP aurait un rôle clé dans la gestion de l'attention (attention interne ou externe et niveau d'attention) et participerait au traitement de l'information et à la gestion du flux d'information dans le cerveau.

Malgré de nombreuses connexions anatomiques, y compris avec des aires multisensorielles, et des rôles nécessitant des informations sensorielles (évaluation de l'environnement, gestion de l'attention interne et externe), les fonctions sensorielles du CCP ne sont pas connues : il a seulement été montré que le CCP est sensible aux stimuli visuels, avec des enregistrements de single-units. C'est pourquoi il a été décidé d'étudier l'intégration multisensorielle dans le gyrus cingulaire postérieur, avec des stimuli auditifs, visuels et audiovisuels, et des enregistrements de single-units et de LFP.

Les single-units ont été précédemment analysés (Juan, 2017), révélant la présence de neurones auditifs, visuels et audiovisuels. L'analyse des single-units a aussi permis de montrer que le gyrus cingulaire postérieur réalise de l'intégration multisensorielle, majoritairement sub-additive et suppressive.

3.2. Résultats local field potentials

Les LFP ont été enregistrés dans 242 sessions d'enregistrement, et analysés dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel.

3.2.1. Domaine temporel : potentiels évoqués

La moyenne de tous les enregistrements (Figure 11) montre des potentiels évoqués en réponse aux stimuli auditifs, visuels et audiovisuels, qui sont tous les trois statistiquement différents. Cela indique que le GCP reçoit des informations unisensorielles (auditives et visuelles) et multisensorielles, à l'échelle de la population.

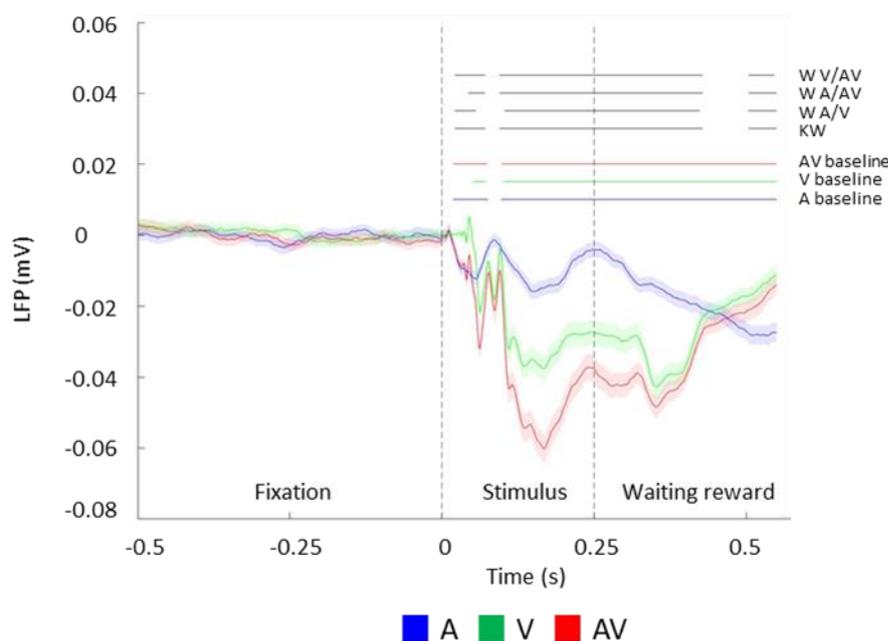


Figure 11 : potentiels évoqués auditifs, visuels et audiovisuels, moyennés sur tous les enregistrements

Les traits horizontaux indiquent les temps où les tests statistiques sont positifs (tests de comparaison de chaque réponse à la baseline en bleu, vert, rouge, tests de comparaisons des trois réponses ensemble (Kruskal-Wallis, KW) puis des réponses deux à deux (Wilcoxon, W: W A/V, W A/AV, W V/AV) en noir).

À l'échelle individuelle, les réponses dépendent des enregistrements. Les enregistrements ont ainsi été groupés selon leur profil de réponse. On obtient la répartition suivante : 2 % des enregistrements

sont auditifs, 6 % sont visuels et 91 % sont multisensoriels (1 % des enregistrements ne répond à aucun stimulus) (Figure 12).

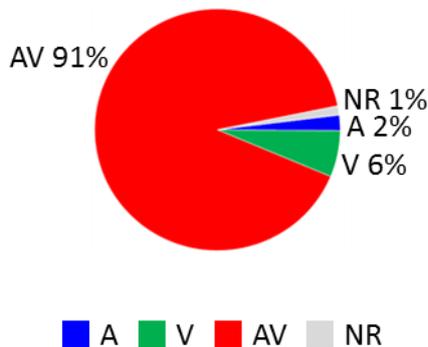


Figure 12 : proportion d'enregistrements auditifs (A), visuels (V), audiovisuels (AV) et ne répondant pas (NR)

3.2.2. Domaine fréquentiel

Dans le domaine fréquentiel, nous avons tout d'abord représenté la puissance en fonction du temps et de la fréquence (représentation temps-fréquence), de chaque enregistrement, pour les stimuli auditifs, visuels et audiovisuels. Cela nous a permis de déterminer quatre bandes de fréquences d'intérêt, dans lesquelles l'activité semblait varier après la présentation du stimulus : 4,5-8,5 Hz, 8,5-20 Hz, 35-60 Hz, 60-120 Hz. Nous avons ensuite calculé la moyenne de la puissance sur ces bandes de fréquences puis analysé ces courbes de puissance (puissance sur une bande de fréquences en fonction du temps) comme les potentiels évoqués dans le domaine temporel, à l'échelle de la population (moyenne de tous les enregistrements) et pour chaque enregistrement.

À l'échelle de la population, nous obtenons des réponses auditives, visuelles et audiovisuelles dans les quatre bandes de fréquence, et ces réponses sont à chaque fois différentes entre elles. A cette échelle, le GCP reçoit donc des informations unisensorielles et multisensorielles dans toutes les bandes de fréquence retenues entre 4,5 Hz et 120 Hz (Figure 13.A).

Néanmoins, les résultats diffèrent entre les enregistrements. De nouveau, les enregistrements ont été classés en fonction de leur profil de réponse, dans chaque bande de fréquences. Nous observons que les réponses sont variables selon les bandes de fréquences : un même enregistrement ne répond pas aux mêmes modalités dans les quatre bandes de fréquences. Ces différences de réponses peuvent prendre à peu près toutes les formes possibles : réponse unisensorielle à deux modalités différentes, réponse unisensorielle dans une bande de fréquences et multisensorielle dans l'autre, pas de réponse dans une bande... Par exemple, l'enregistrement présenté en Figure 13.B répond aux stimuli visuels et audiovisuels, avec des réponses différentes dans les bandes 4,5-8,5 Hz et 8,5-20 Hz. Dans ces deux bandes de fréquences, il est classé comme multisensoriel. Dans la bande 35-60 Hz, il répond aussi à

ces stimuli, mais les réponses ne sont pas différentes : il est visuel. Enfin, en 60-120 Hz, il ne répond à aucun stimulus.

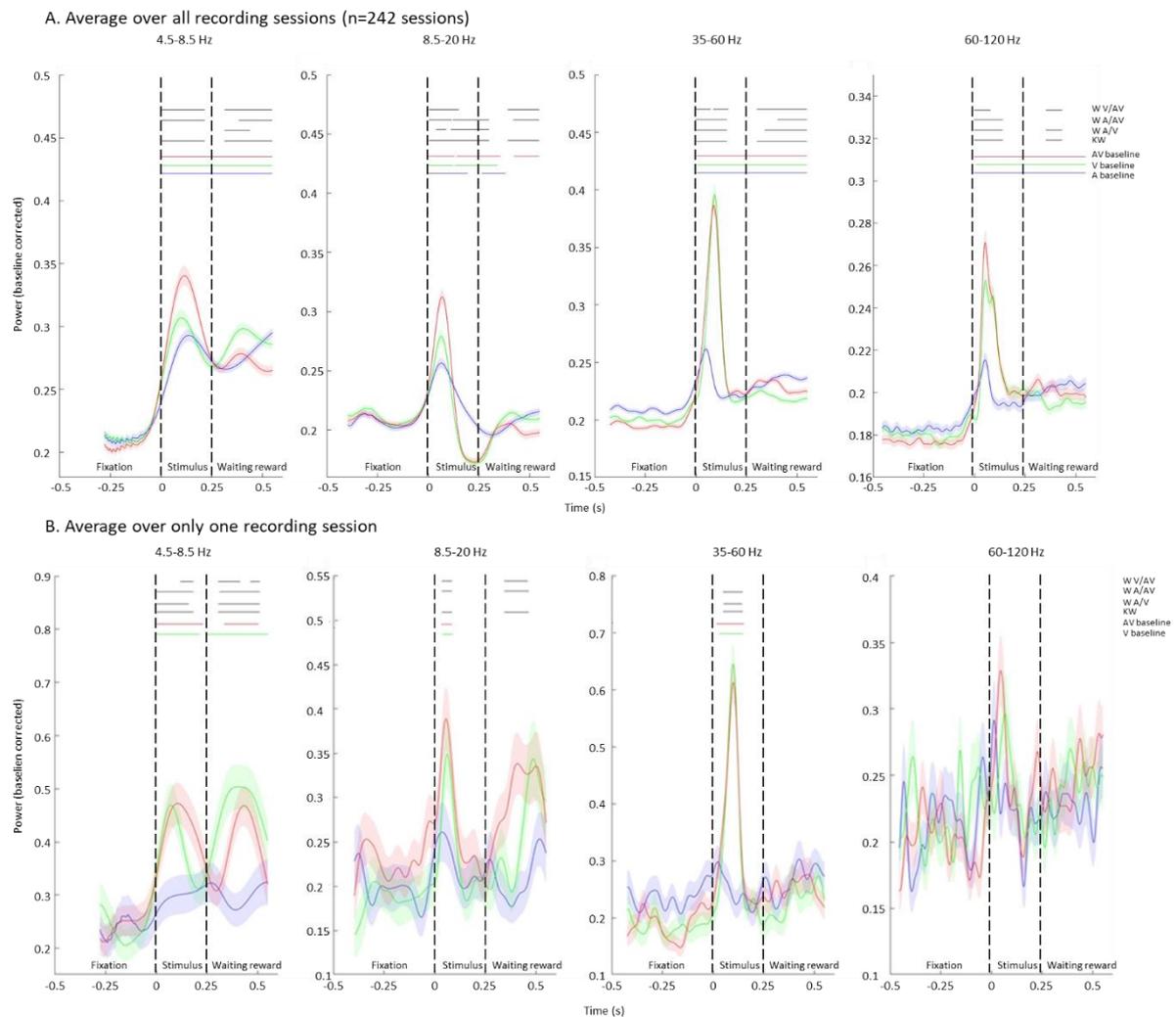


Figure 13 : puissance dans chaque bande de fréquences pour chaque modalité, pour tous les enregistrements moyennés ensemble (A) ou pour un seul enregistrement (B)

Les traits horizontaux indiquent les temps où les tests statistiques sont positifs (tests de comparaison de chaque réponse à la baseline en bleu, vert, rouge, tests de comparaisons des trois réponses ensemble (Kruskal-Wallis, KW) puis des réponses deux à deux (Wilcoxon, W : W A/V, W A/AV, W V/AV) en noir).

Des tendances sont observées. La grande majorité des enregistrements répond de manière multisensorielle dans au moins une bande de fréquences (240/242 enregistrements), et 64 enregistrements sont multisensoriels dans toutes les bandes de fréquences. 176 enregistrements sont « mixtes » : réponse unisensorielle dans certaines bandes de fréquences et multisensorielle dans les autres.

Malgré des différences de répartition sur toutes les bandes de fréquences, les basses fréquences (4,5-8,5 Hz et 8,5-20 Hz) et les hautes fréquences (35-60 Hz et 60-120 Hz) semblent se distinguer : il y a une

forte majorité d'enregistrements multisensoriels dans les basses fréquences, et cette proportion diminue dans les hautes fréquences, au profit des enregistrements visuels. De plus, les hautes fréquences sont relativement proches, avec 65 enregistrements classés dans le même groupe en 35-60 Hz et 60-120 Hz (Figure 14).

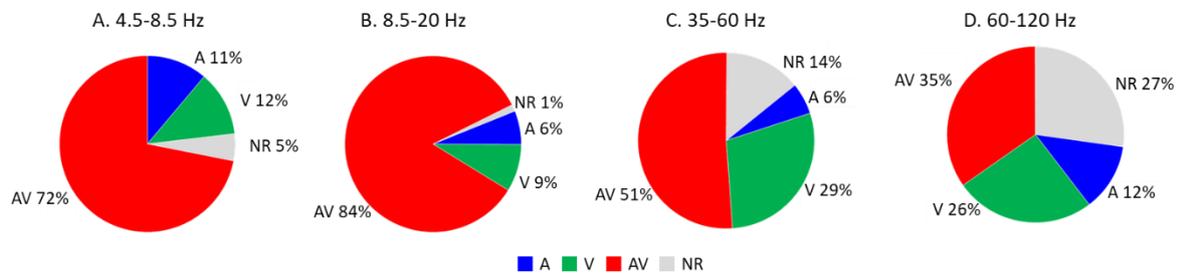


Figure 14 : proportion d'enregistrements auditifs, visuels et audiovisuels dans chaque bande de fréquences

3.2.3. Lien avec les multi-units

Nous avons ensuite essayé de relier les multi-units (information de sortie) et les LFP (information d'entrée). Nous avons tout d'abord, pour chaque enregistrement, comparé la classification du LFP avec la classification des multi-units correspondants (multi-units enregistrés au même endroit, en même temps). Cela a été fait pour 107 enregistrements (nombre d'enregistrements où nous avons les deux enregistrements) et tendait à indiquer que les MU sont plus proches du domaine temporel que du domaine fréquentiel (54 % des enregistrements classés identiquement en LFP temporel et MU). Dans le domaine fréquentiel, les MU seraient plus proches de la bande 8,5-20 Hz, avec 48 % des enregistrements classés identiquement, soit moins que dans le domaine temporel.

À l'échelle de la population (comparaison statistique de la distribution des enregistrements en LFP et MU), les résultats indiquent que les MU et les LFP sont toujours différents, sauf dans la bande 60-120 Hz. Cela signifie que les informations reçues (LFP) et envoyées (MU) par le GCP sont différentes. Le GCP reçoit, traite, transforme et envoie des informations unisensorielles et multisensorielles.

3.2.4. Comparaison des résultats entre stimuli

Les analyses présentées ci-dessus dans le domaine temporel et fréquentiel ont été réalisées de nouveau mais en ne prenant en compte qu'un seul stimulus (bruit, macaque, serpent) à chaque fois. Cela a permis de confirmer les résultats car les mêmes tendances sont observées. Nous obtenons pour chaque stimulus une majorité d'enregistrements multisensoriels dans le domaine temporel (84 % pour le stimulus bruit, 76 % pour le stimulus macaque, 82 % pour le stimulus serpent) (Figure 15). De même, dans le domaine fréquentiel, les enregistrements multisensoriels sont plus nombreux dans les basses fréquences (respectivement, pour les bandes 4,5-8,5 et 8,5-20 Hz, 58 % et 64 % pour le stimulus bruit,

49 % et 53 % pour le stimulus macaque, 55 % et 50 % pour le stimulus serpent). La proportion d'enregistrements visuels augmente dans les hautes fréquences par rapport aux basses fréquences, surtout dans la bande 35-60 Hz (pour la bande 35-60 Hz, 28 % pour le stimulus bruit, 30 % pour le stimulus macaque, 26 % pour le stimulus serpent) (Figure 16).

Néanmoins, lors de la comparaison statistique des distributions des enregistrements sur ces trois stimuli, nous obtenons quelques différences significatives. Dans le domaine temporel, il y a légèrement plus d'enregistrements auditifs pour le stimulus serpent que macaque, et légèrement moins d'enregistrements visuels pour le stimulus bruit que serpent ou macaque. Dans la bande 8,5-20 Hz, il y a légèrement plus d'enregistrements visuels pour le serpent que pour le bruit.

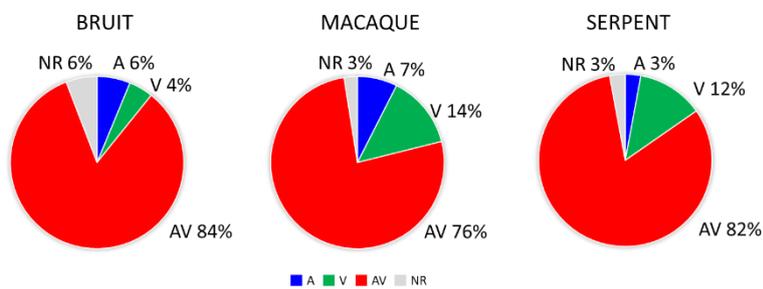


Figure 15 : proportion d'enregistrements auditifs, visuels, audiovisuels et ne répondant pas, dans le domaine temporel, pour chaque stimulus (bruit, macaque, serpent)

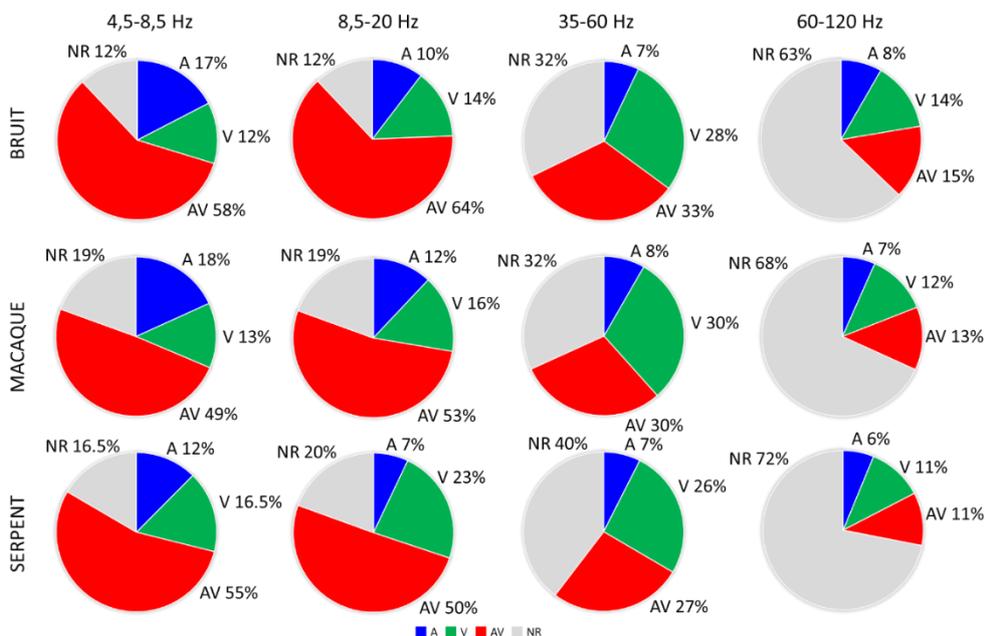


Figure 16 : proportion d'enregistrements auditifs, visuels, audiovisuels et ne répondant pas, dans le domaine fréquentiel (4,5-8,5 Hz, 8,5-20 Hz, 35-60 Hz, 60-120 Hz), pour chaque stimulus (bruit, macaque, serpent)

3.3. Discussion

Cette étude (avec l'analyse des single-units réalisée précédemment, Juan, 2017) est la première à montrer que le GCP répond à des stimuli auditifs, visuels et audiovisuels. Les LFP ici étudiés révèlent que le GCP reçoit des informations unisensorielles et multisensorielles, avec une forte majorité d'enregistrements multisensoriels (91 %).

L'analyse fréquentielle révèle que les réponses sensorielles des enregistrements dépendent des fréquences étudiées : pour un enregistrement donné, la réponse est différente selon la bande de fréquences étudiée. En particulier, on observe une forte majorité de réponses multisensorielles dans les basses fréquences, et une diminution de ces réponses au profit de réponses unisensorielles (surtout visuelles) dans les hautes fréquences. Les fréquences gamma (entre 30 Hz et 80 Hz, légèrement variable selon les études) sont en effet associées aux signaux feedforward (Bastos et al., 2014), et souvent au système visuel (Martinovic and Busch, 2010; Bosman et al., 2014). L'activité gamma serait aussi présente dans le système auditif (Fontolan et al., 2014), mais nous avons assez peu de réponses auditives dans notre étude. Plusieurs facteurs influencent les oscillations gamma, qui peuvent expliquer nos résultats : la pertinence pour la tâche (van Kerkoerle et al., 2014) et la complexité de la tâche (Senkowski and Herrmann, 2002; Simos et al., 2002). La tâche était assez facile (simple fixation passive), et l'auditif inutile pour la réalisation de la tâche.

Un autre point intéressant de la variabilité des réponses sensorielles selon la bande de fréquences est l'hypothèse du codage fréquentiel. D'après cette hypothèse, les différentes fréquences des LFP encoderaient des informations différentes et assez peu redondantes. Cette hypothèse a d'abord été émise pour les informations visuelles, suite à des enregistrements de LFP et SU dans le cortex visuel primaire (V1) de macaques anesthésiés, pendant la présentation de films visuels. Les auteurs (Belitski et al., 2008), par des calculs d'information mutuelle et de redondance, ont montré l'existence de deux bandes de fréquences informatives : 1-8 Hz et 60-100 Hz. Il n'y avait quasiment pas de redondance entre ces deux bandes de fréquences. Une même expérience a donné des résultats assez similaires plus tard (Mazzoni et al., 2013), trouvant cette fois comme bandes informatives les fréquences inférieures à 10 Hz et entre 40 Hz et 100 Hz. Selon cette étude, deux hautes fréquences (dans la même bande informative donc) seraient fortement redondantes. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'enregistrements électrophysiologiques dans le cortex auditif de macaques éveillés, entendant passivement différents sons (Belitski et al., 2010). Les auteurs ont évalué l'information portée par toutes les bandes de fréquences d'une plage de 4 Hz entre 4 Hz et 100 Hz (4-8 Hz, 8-12 Hz...) et la synergie entre ces bandes. Ils ont trouvé que les fréquences portent des informations indépendantes sur les stimuli, mais fortement redondantes entre hautes fréquences voisines. Des simulations de réseaux neuronaux ont également suggéré que les basses et hautes fréquences des LFP du cortex visuel agiraient comme deux canaux indépendants de transmission de l'information (Mazzoni et al.,

2008). Ces études sont différentes de la nôtre puisque concentrées sur l'information unisensorielle, et que les enregistrements sont effectués dans des cortex sensoriels primaires (visuel ou auditif), voire chez des animaux anesthésiés. Néanmoins, il est possible d'étendre l'hypothèse du codage fréquentiel à l'information multisensorielle et à nos données. Nous pouvons imaginer que différentes bandes de fréquences encodent des informations différentes du stimulus, dont des informations sur la modalité sensorielle, y compris dans des régions cérébrales autres que les cortex sensoriels. En accord avec cette éventualité, des enregistrements de LFP dans le STS sur des macaques réalisant une tâche de fixation ont été réalisés pendant la présentation de stimuli auditifs, visuels et audiovisuels (Chandrasekaran and Ghazanfar, 2009). Les auteurs ont trouvé des effets multisensoriels variables selon les bandes de fréquences : faibles à 4-8 Hz, intégration multisensorielle dépendant de la latence entre son et image à 8-14 Hz et réponse audiovisuelle plus forte que la réponse unisensorielle entre 60 et 95 Hz. Ils ont donc conclu que ces trois bandes de fréquences intègrent les voix et visages de manière différente. Leurs résultats sont assez différents des nôtres, mais plusieurs éléments peuvent expliquer cet écart. Tout d'abord, leurs stimuli sont des « coo » et « grunts » (vocalises sociales chez le macaque) de macaques congénères, soit des stimuli avec une forte valence émotionnelle. Deuxièmement, ils appellent « intégration multisensorielle » une différence significative entre la réponse aux stimuli multisensoriels et la plus forte réponse unisensorielle. L'absence d'intégration multisensorielle n'exclut donc pas la présence d'une réponse multisensorielle. Enfin, les enregistrements sont réalisés dans le STS, qui aurait un rôle dans le langage. Il est possible que les résultats soient différents avec des stimuli plus neutres, qui ne seraient pas des stimuli de communication.

Les deux fonctions principales connues du gyrus cingulaire postérieur sont son rôle d'évaluation et d'adaptation à l'environnement et son rôle dans le DMN. Concernant son rôle d'évaluation de l'environnement, il a été montré que les neurones du CCP surveillent les mouvements des yeux (Olson et al., 1993, 1996) et encodent la valeur des récompenses qui suivent ces mouvements (McCoy et al., 2003). Les neurones du CCP encoderaient aussi les décisions d'exploration ou exploitation des ressources (Pearson et al., 2009). Toutes ces expériences ont mené à l'hypothèse d'un rôle central du CCP dans la détection des changements environnementaux, et l'adaptation du comportement à ces changements (Pearson et al., 2011). Cette fonction est tout à fait cohérente avec les réponses du GCP à des stimuli sensoriels. En effet, évaluer l'environnement et adapter son comportement nécessite d'avoir des informations (multi)sensorielles. C'est aussi cohérent avec nos résultats de comparaison entre les LFP et les multi-units : traiter les informations sensorielles reçues puis renvoyer de nouvelles informations permet d'adapter le comportement.

Le rôle attentionnel du GCP, avec son implication dans le DMN, a mené à la proposition d'un nouveau modèle, le modèle ABBA (Leech and Sharp, 2013). D'après ce modèle, le CCP régulerait le niveau

d'attention ainsi que la balance entre attention interne et externe et participerait au traitement de l'information. Il est très probable que le CCP régule le niveau d'attention interne et externe en fonction de l'environnement et donc des stimuli qu'il reçoit et de leur importance. De même, en accord avec ce possible rôle de traitement de l'information, nous avons vu que les informations sensorielles reçues et émises par le GCP sont différentes, ce qui implique que les informations ont effectivement été traitées avant d'être renvoyées, et pas simplement transmises à d'autres régions cérébrales.

3.4. Article : le gyrus cingulaire postérieur du macaque : une structure multisensorielle

Vittek A-L, Juan C, Gaillard C, Mercier M, Girard P, Ben Hamed S, Cappe C (in preparation). *The macaque posterior cingulate gyrus: a multisensory structure*

The macaque posterior cingulate gyrus: a multisensory structure

Anne-Laure Vittek¹, Cécile Juan¹, Corentin Gaillard^{2, 3, 4}, Manuel Mercier⁵, Pascal Girard^{1, 6}, Suliann Ben Hamed², Céline Cappe,^{1, 7 *}

¹ Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), CNRS UMR 5549, Université de Toulouse, UPS, Toulouse, France

² Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, CNRS UMR 5229, Université Claude Bernard Lyon I, Bron, France

³ Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Germany

⁴ Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Germany

⁵ INSERM, INS UMR 1106, Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université, Marseille, France

⁶ INSERM, Toulouse, France

⁷ Lead contact

* Correspondence: celine.cappe@cnrs.fr

Fundings: This work was supported by the French National Research Agency (ANR) ANR IBM 12PDOC-0008-01 and ANR-16-CE37-0009 NeuroCim.

Abstract

The posterior cingulate gyrus (PCG) is a well-connected area of the cortex. It is reciprocally connected with the medial pulvinar, a multisensory thalamic nucleus. It receives inferences from the claustrum, which relays multimodal information and send inferences to multisensory associative cortices, like the superior temporal sulcus, the prefrontal cortex and the posterior parietal cortex. However, despite these connections, almost nothing is known about its sensory functions. The PCG was mainly studied for its cognitive functions. It was therefore shown to be an evaluative region, which also monitors eye movements and the reward value of oculomotor movements. Thanks to that, it would be involved in decision making, to adapt oneself to the environment. Concerning sensory processing, only visual processing was tested, successfully.

That is why we decided to explore multisensory integration in the PCG, with two awake macaque monkeys trained in a multisensory fixation task. Single-units and local field potentials were recorded while the animals maintained fixation on a screen, during the presentation of visual, auditory and audiovisual stimuli. Single-units, already studied, revealed unisensory and multisensory outputs in this area. Local field potentials, analyzed here, reveal that the PCG also receives and processes both

unimodal and multimodal information. It is involved in multisensory integration too, as all these information are differently processed.

Keywords: posterior cingulate gyrus, local field potentials, multisensory, audiovisual, visual, auditory

Introduction

Our brain is able to perceive multisensory stimuli, and to integrate them into one unique percept, when relevant. This is permitted by all the cortical areas and subcortical structures involved in sensory perception, and in multisensory integration. The first subcortical structure to be shown to be multisensory was the superior colliculus, with the work of Stein and Meredith (Meredith and Stein, 1986). The pulvinar was also shown to be multisensory (Gattass et al., 1978), in particular the medial pulvinar (Vittek et al, under review). In the cortex, the associative cortices were the first areas shown to be multisensory, responding to stimuli from several sensory modalities (Barraclough et al., 2005; Benevento et al., 1977; Bruce et al., 1981; Falchier et al., 2011 for a review; Leinonen et al., 1979). During the two last decades, unisensory cortical areas were also reported to have multisensory properties (Cappe et al., 2009 for a review). Anatomical connections between unisensory areas of different modalities exist (Falchier et al., 2002, 2011; Cappe and Barone, 2005). Neurons were found in the auditory (Lakatos et al., 2007; Kayser et al., 2008), visual (Wang et al., 2008) and somatosensory (Zhou and Fuster, 2004) cortices to have sensory responses modulated by adding another modality. This modulation can affect the firing rate or the response's latency ((Wang et al., 2008). This led Ghazanfar and Schroeder to propose that the whole cortex might be multisensory (Ghazanfar and Schroeder, 2006).

However, some areas have not been tested for multisensory processing, and the posterior cingulate gyrus (PCG) is one of them. PCG anatomical connections and already known functions make PCG a good candidate for playing a role in multisensory integration. First, it is reciprocally connected with the superior temporal sulcus (Baleydier and Mauguière, 1980; Pandya et al., 1981), the prefrontal cortex (McCoy and Platt, 2005; Khalsa et al., 2014) and the posterior parietal cortex (Vogt et al., 1979; McCoy and Platt, 2005; Hayden et al., 2008), which are all multisensory regions (e.g., Benevento et al., 1977; Bruce et al., 1981, 1986; Desimone and Gross, 1979; Falchier et al., 2011 for review; Fuster et al., 2000; Hikosaka et al., 1988; Joseph and Barone, 1987) . It is also connected with the medial pulvinar (Baleydier and Mauguière, 1980, 1985). Moreover, it receives afferences from the claustrum (Vogt et al., 1979) and several thalamic nuclei (Vogt et al., 1979; Baleydier and Mauguière, 1980), subcortical structures relaying sensory information. Concerning its known functions, it was reported to be an evaluative region, involved in the orientation in the space (Vogt et al., 1992; Vogt, 2005). It also

monitors eyes movements (Vogt et al., 1992; Olson et al., 1993, 1996) and records reward value, after oculomotor movements (McCoy et al., 2003). All that allow it to take a role in decision making, and particularly in changing decisions when the environment changes, to adapt oneself to the environment (Pearson et al., 2009, 2011). Concerning its sensory responses, very few things are known: it was only tested for visual stimulations, positively (Vogt et al., 1992).

This led us to explore multisensory integration in the PCG. For this purpose, single-units and local field potentials were recorded in the PCG of two awake macaque monkeys, performing a visual, auditory and audiovisual fixation task. Single-units were already analyzed, revealing unisensory (auditory, visual) and multisensory (audiovisual) outputs in this area (Juan et al, submitted). We now focus on the local field potentials. They were studied in the time domain and the frequency domain, revealing that the PCG receives and processes unimodal and multimodal information.

Materials and methods

Animals

Two adult male rhesus monkeys, weighting 7 and 5 kg and 5-years-old participated to this experiment. They were naïve to all procedures. 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

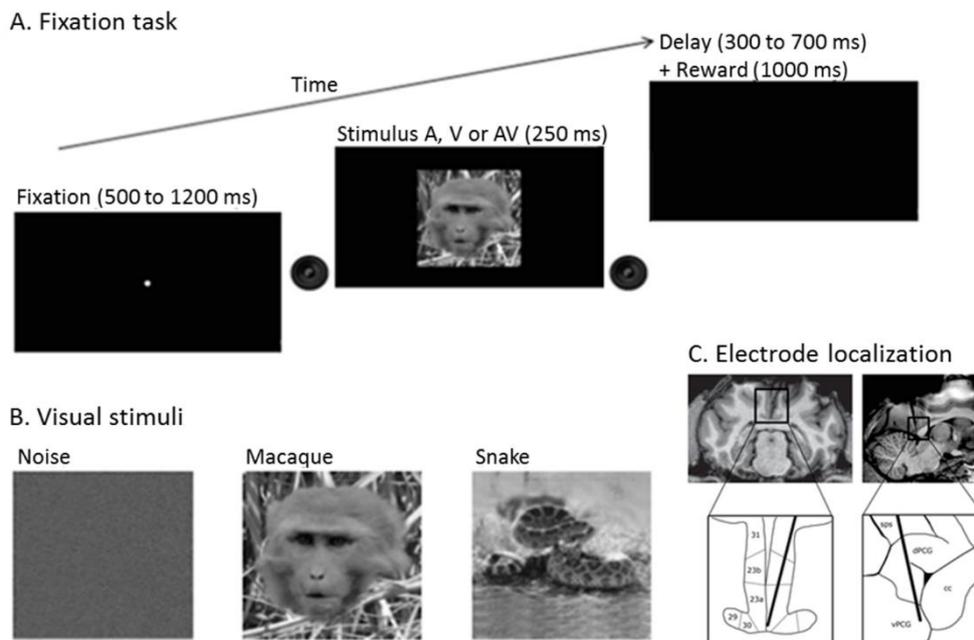
Monkey were trained to a fixation task. They were sitting in a primate chair (Crist instruments), head-fixed, in a darkened and sound-attenuated box. They were in front of a 31 cm distant screen (BenQ, 60 cm diagonal, 1920 × 1080 pixels, 120 Hz). Two loudspeakers (Creative Gigaworks t20 serie II) were at the left and right of the screen. Monkeys were trained on the morning, five days a week. They were food deprived. Each correct trial was rewarded with diluted compote (0.05 mL/trial). Food (fruits, vegetables and cereals) were also given after each training session.

For the task, the monkey first had to fixate a 0.5° point (into a square fixation window of 2×2°) during 500 to 1200 ms. After that, an auditory, visual or audiovisual stimulus was presented for 250 ms. The monkey had to maintain central fixation during the stimulus presentation, to be rewarded. If the fixation was broken, the trial was aborted. The intertrial interval was 1000 ms. Eye tracking was performed with an eye-tracker (ISCAN ETL 200, Woburn, MA 01801), and the task was controlled with EventIDE software (Okazolab Ltd).

Nine stimuli were used, three for each modality. The auditory stimuli consisted in white noise, a macaque “coo” and a rattlesnake rattle. They were stereo 44-48 kHz waves normalized to 60 dB, with a 3 ms fading-in and fading-out. The visual stimuli were a picture of random dots, a rhesus macaque

head picture and a rattlesnake picture. All 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°), with a mean luminance of 120 cd/m², and presented in the center of the screen. The audiovisual stimuli were the temporally and semantically congruent combination of an auditory and a visual stimulus. All stimuli were randomly presented, about 20 times each. A 4×4° white square appeared in the upper right corner of the screen (hidden from the monkey's view by black tape) at the same time as the stimulus presentation, to precisely indicate onset and offset of the stimulus.

Figure 1: experimental design and recordings localization



A) Schematic representation of the behavioral task. The monkey sat in a primate chair in front of a computer screen. After fixation of the central point (during a random time between 500 and 1200 ms), an auditory, visual or audiovisual stimulus was presented for 250 ms. The monkey had to maintain fixation during stimulus presentation to get a reward (compote drop).

B) Visual stimuli. Three visual stimuli were presented: a picture of random dots (always the same picture), a macaque face and a rattlesnake.

C) Schematic frontal view showing recordings localizations. T3 MRI slices of monkey H brain in a frontal (top, left) and a sagittal (top, right) showing electrode position. Bottom pictures show cerebral regions delimited by the boxes in MRI slices, drawn and labeled according to Paxinos et al (2000) and Saleem and Logothetis (2007) macaque brain atlases. Areas 23a, 23b and 31 correspond to the posterior cingulate cortex. 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.

Surgical procedures

Monkeys had two surgeries. During the first one, an MRI-compatible headpost (Crist Instrument) was implanted to the skull. The surgery was followed by one month of recovery. Monkeys were then trained to the fixation task. The second surgery happened when the monkeys reached 90-95% correct trials. It was performed 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. All surgeries were performed under anesthesia, 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 were administered (Tolfedine 4 mg/kg and buprenorphine chlorhydrate (Vetergesic®) 0.01 mg/kg) during surgery and the following days. An antibiotic treatment (Amoxicillin (Clamoxyl® LA, 15 mg/kg)) was administered during the first week.

Stereotaxic 3T anatomical MRI scans and sections of the stereotaxic atlas of the brain of *Macaca mulatta* (Paxinos et al., 2000; Saleem and Logothetis, 2007) were compared to determine the location of the recording chamber, before the surgery. The locations of the recording sites were confirmed by comparing the atlas sections to stereotaxic anatomical MRI scans of the monkeys' head with a tungsten microelectrode inserted at target coordinates (see Figure 1C). The locations of the recording sites are relative to the zero coordinates defined in the stereotaxic atlas.

Recordings

To record the neuronal activity, tungsten microelectrodes (5-7 MΩ at 1 kHz, Frederick Haer Company, Bowdoinham, ME) were inserted daily into the PCG, at coordinates varying in this area: ML between -1 and +5 mm, AP between 0 and 3 mm, depth between 16.1 and 29.7 mm below the cortical surface. Electrode insertion was performed with an oil hydraulic micromanipulator (Narishige MO-972) attached to the recording chamber.

The recorded signal was sampled at 40 kHz, with a 1401 power acquisition interface (CED, Cambridge, UK), amplified with a gain of 1000 (NL104) by a Neurolog system (Digitimer, Hertfordshire, UK). A Humbug device (Digitimer) eliminated the 50 Hz noise. The signal was displayed and recorded with Spike2 software (CED).

Data analysis

Local field potentials in the time domain (evoked potentials)

Records of local field potentials were divided into trials of 1.05 s: the last 500 ms of fixation, 250 ms of stimulus presentation and 300 ms prior to reward. Trials with artefact were eliminated from the

dataset with a filter which detected and removed trials with values out of $[- 2; + 2 \text{ mV}]$. Local field potentials were then averaged across one session, for each modality, and stimulus. Mean baseline, corresponding to the fixation, was calculated for each session and modality and a Kruskal-Wallis test confirmed that baseline was not different across condition. After baseline verification, records were baseline corrected: mean baseline for the session was subtracted to the trial value, at each timepoint. Two kinds of statistical comparison were performed: comparison between the baseline and the values during stimulus presentation and waiting the reward, to indicate to which stimuli there was a response (Wilcoxon rank sum test) and comparison between conditions (auditory, visual and audiovisual), to check for differences of responses between the different modalities (Kruskal-Wallis test, with a post-hoc Wilcoxon test when a difference was detected with the Kruskal-Wallis test). Statistical tests were made timepoint by timepoint. Difference was declared when p-value was inferior to 0.05. They were validated over a time window if at least 80% of p-values were inferior to 0.05 on 15 consecutive ms of that time window.

Statistical tests allowed to classify the sessions in four classes. The “non-response” group includes the sessions not responding to auditory, visual, or audiovisual stimuli. The group “visual” corresponds to sessions that respond only to visual or to visual and audiovisual stimuli, with no differences between visual and audiovisual activities. Similarly, the group “auditory” contains the sessions that respond only to auditory or to auditory and audiovisual stimuli, with no differences between auditory and audiovisual activities. Finally, the group “audiovisual” groups many types of sessions: sessions that respond only to visual or to visual and audiovisual stimuli, with different activities, sessions that respond only to auditory or to auditory and audiovisual stimuli, with different activities, sessions that respond only to audiovisual stimuli, sessions that respond to auditory and visual stimuli, and sessions that respond to all stimuli.

This analysis was also performed on the global average, obtained by averaging the average of all sessions, for each condition.

This analysis was first performed with all stimuli (macaque, snake, noise) pooled together, and then with taking one stimulus. The classification of the sessions with each stimulus was compared with a Chi-squared test, and multiple comparisons when necessary. Statistical threshold for considering distributions as significantly different was set at $p\text{-value} < 0.05$.

Local field potentials in the frequency domain

To analyze the frequency content of the evoked potential, a time-frequency analysis was performed with wavelet, between 4.5 and 120 Hz, with a step of 0.5 Hz. It was baseline corrected (baseline was subtracted at each timepoint and values were then divided by the baseline). By looking to time-frequency maps for each modality, averaged on each session, four frequency bands of interest were

determined: 4.5-8.5 Hz, 8.5-20 Hz, 35-60 Hz and 60-120 Hz. Frequency powers were averaged over these four frequency bands. Power on these bands were then analyzed in the time domain, for each session (and for the global averaged session): comparison of values before and after onset of stimulus presentation, and comparison of values between modalities, in order to classify the sessions, for each frequency band, in the four previously defined groups (no-response, auditory, visual, audiovisual). The smoothing was adapted to the frequency bands: 7 ms in 4.5-8.5 Hz, 15 ms in 8.5-20 Hz, 25 ms in 35-60 Hz and 60-120 Hz. Appropriately, statistical tests were adapted by considering significant at least 80% of p -values <0.05 on 20 ms for the 4.5-8.5 Hz frequency band, 50 ms for 8.5-20 Hz, 75 ms for 35-60 Hz and 60-120 Hz.

This analysis was also performed with all stimuli pooled together and with only one stimulus. The classification of the sessions with each stimulus was compared with a Chi-squared test, and multiple comparisons when necessary. The threshold for statistical tests was p -value <0.05 .

Local field potentials and multi-units links

Links between multi-units and local field potentials were also studied, with two methods. The first one consisted in comparing, session by session, if the local field potentials (time and frequency domains) and the corresponding multi-units were classified identically. The second consisted in comparing the distribution of each category in the local field potentials and in the multi-units, with a chi squared test.

Data availability

The datasets supporting the current study have not been deposited in a public repository because there are still under investigation but are available from the corresponding author on request.

Results

1. Auditory, visual and audiovisual evoked potentials in the time domain

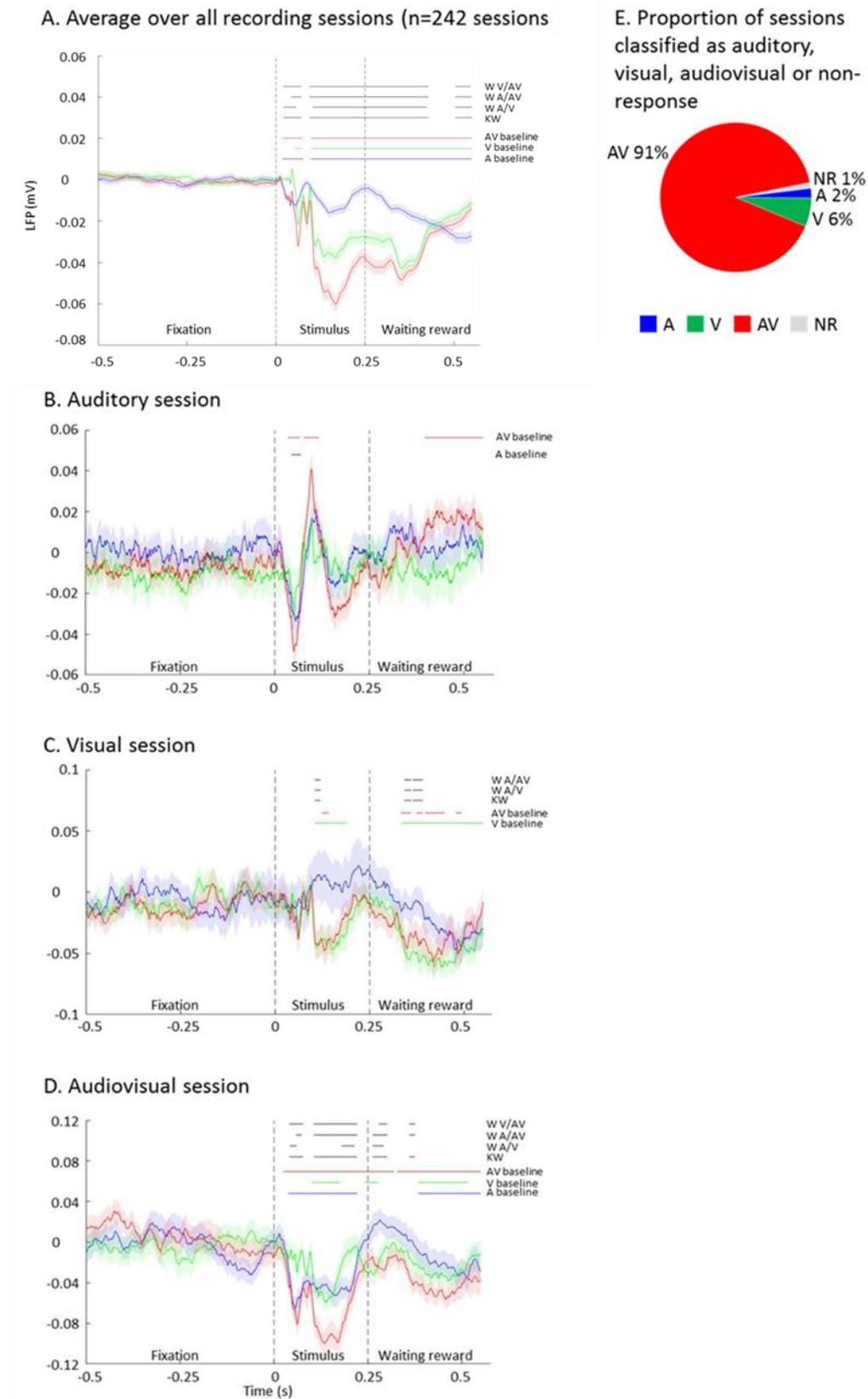
Local field potentials were recorded in the PCG (figure 1.C), during the presentation of visual, auditory and audiovisual stimuli to two macaque monkeys performing a fixation task (figure 1.A, B).

The grand-average of all trials of all 242 recording sessions revealed auditory, visual and audiovisual evoked potentials after stimulus onset (statistical differences between the activity after and before stimulus onset, for each condition), all significantly different from each other (figure 2.A).

At the individual level, sessions were classified in four categories (auditory, visual, audiovisual and no response), depending on their responses to stimuli. Unisensory sessions responded to only one modality, and respond identically to audiovisual stimuli. Unisensory auditory sessions (Figure 2B) responded to auditory and audiovisual stimuli, without any difference between the two responses. This group represents 2% of the recorded sessions. Similarly, unisensory visual sessions (Figure 2C)

responded to visual and audiovisual stimuli, without any difference. This group constitutes 6% of the recorded stimuli. The third group corresponds to audiovisual sessions. An exemplar is depicted in figure 2.D: the session responded to auditory, visual and audiovisual stimuli, with differences between all these responses. All multisensory sessions account for 91% of the sessions. Finally, only 1% of the session doesn't respond to any stimuli. We thus have a strong majority of audiovisual sessions (figure 2.E).

Figure 2: auditory, visual and audiovisual evoked potentials



Average over all recording sessions (n=242 sessions, A) and example of a session classified as auditory (B), visual (C) and audiovisual (D).

Evoked potentials were calculated over all trials for a given modality (auditory in blue, visual in green and audiovisual in red) with a 3 ms smoothing. The coloring around evoked potentials corresponds to the Standard Error of the Mean (SEM), using the same color as for evoked potentials.

Activity after stimulus onset was compared to baseline (500 ms of fixation before stimulus onset) with a Wilcoxon test for each modality. Colored lines above the graphics indicate timing at which there is statistical difference (in blue for the auditory, green for visual and red for audiovisual).

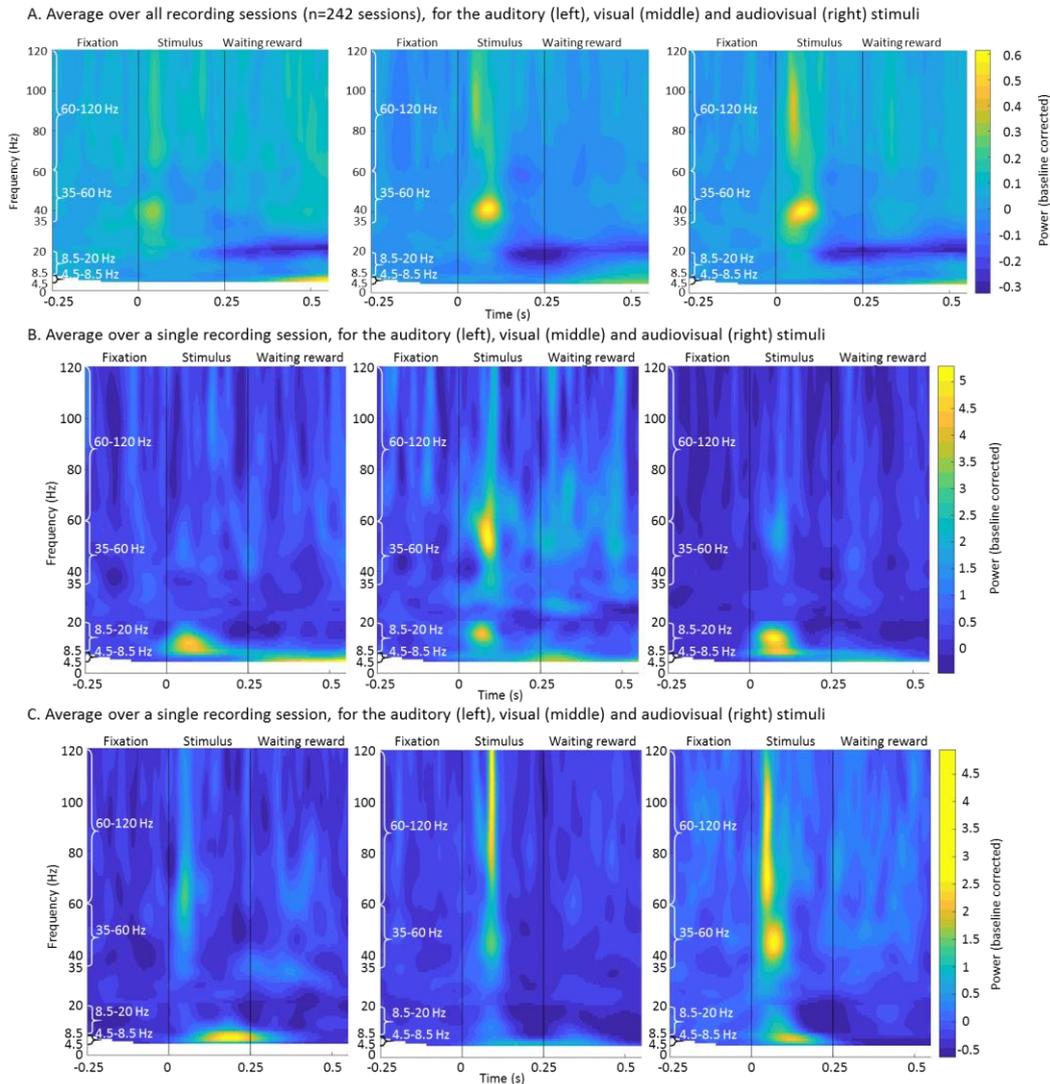
Responses to each modality were compared with a Kruskal-Wallis and, if pertinent, pairs Wilcoxon test. Timing of statistical differences are indicated with black lines above graphics, in this order: Kruskal-Wallis test (bottom line), Wilcoxon between auditory and visual responses, Wilcoxon between auditory and audiovisual responses, Wilcoxon between visual and audiovisual responses (top line).

E) Pie chart representing the proportions of recordings sessions classified in the time domain as auditory only (A, blue), visual only (V, green), audiovisual (AV, red) and non-response (NR, grey).

2. Responses are different depending on the frequency band

Local field potentials were then studied in the frequency domain. Time frequency maps were first done, for all sessions together (Figure 3A) and individually (figure 3.B and C). Even if individual maps were various, they revealed increased power in four frequency bands (FB): 4.5-8.5 Hz (FB 1), 8.5-20 Hz (FB 2), 35-60 Hz (FB 3) and 60-120 Hz (FB 4). Average powers were calculated for these bands and the sessions were classified as in the time domain for each frequency band.

Figure 3: time-frequency analysis



A) Time-frequency activity for the auditory (left), visual (middle) and audiovisual (right) stimuli, averaged over all recording sessions (n=242 sessions).

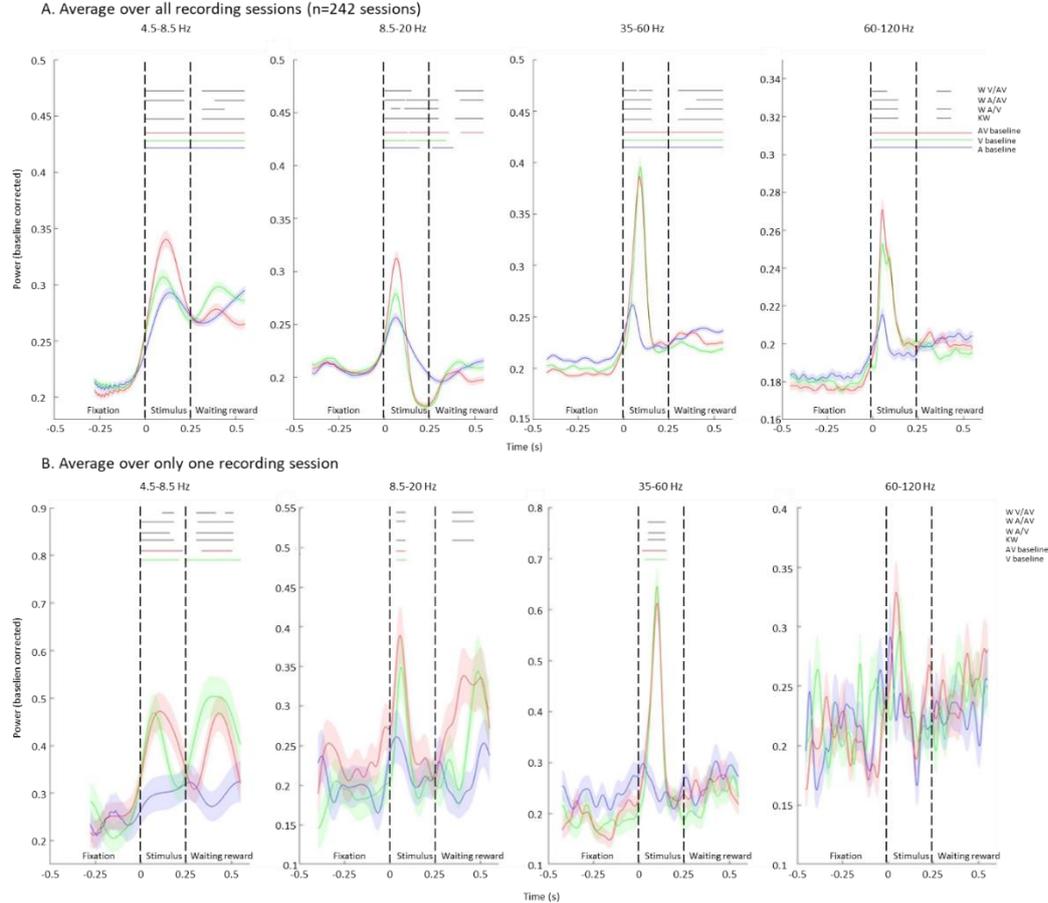
B) Time-frequency activity for the auditory (left), visual (middle) and audiovisual (right) stimuli, averaged over only one recording session.

C) Time-frequency activity for the auditory (left), visual (middle) and audiovisual (right) stimuli, averaged over only one recording session.

The grand-average of each session was multisensory, for each frequency band (figure 4.A): in each frequency band, it responded to auditory, visual and audiovisual stimuli. Also, responses were different depending on the modality. However, individual analysis revealed diversity and many individual sessions (96%) had responses different depending on the frequency band. This is the case of the session presented in figure 4.B for example. This session responded to visual and audiovisual stimuli, with differences between these responses in 4.5-8.5 Hz and 8.5-20 Hz: it was classified as multisensory

for these two frequency bands. In 35-60 Hz, it responded to visual and audiovisual stimuli, without any difference between the two responses: it was classified as visual only. In 60-120 Hz, it was classified as non-responding, because it doesn't respond to any stimulus.

Figure 4: frequency bands average



A) Frequency-band averaged activity for the auditory (blue), visual (green) and audiovisual (red) stimuli, averaged over all recording sessions (n=242 sessions)

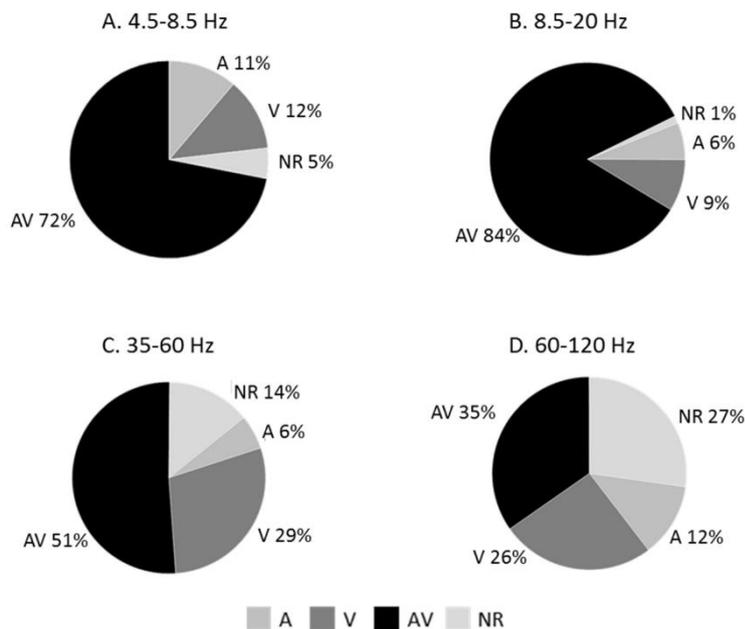
B) Frequency-band averaged activity for the auditory (blue), visual (green) and audiovisual (red) stimuli, averaged over only one recording session

Graphics were calculated averaging time-frequency power over four frequency bands (4.5-8.5 Hz, 8.5-20 Hz, 35-60 Hz and 60-120 Hz) and applying a smoothing (7 ms for 4.5-8.5 Hz, 15 ms for 8.5-20 Hz, 25 ms for 35-60 Hz and 60-120 Hz). Values of power after stimulus onset were compared to baseline (500 ms of fixation before stimulus onset) with a Wilcoxon test for each modality. Colored lines above the graphics indicate timing at which there is statistical difference (in blue for the auditory, green for visual and red for audiovisual). Responses to each modality were compared with a Kruskal-Wallis and, if pertinent, pairs Wilcoxon test. Timing of statistical differences are indicated with black lines above graphics, in this order: Kruskal-Wallis test (bottom line), Wilcoxon between auditory and visual

responses, Wilcoxon between auditory and audiovisual responses, Wilcoxon between visual and audiovisual responses (top line).

There is a strong majority of multisensory sessions in low frequencies (72% in 4.5-8.5 Hz, 84% in 8.5-20 Hz), diminishing in favor of visual sessions in higher frequencies (29% of visual sessions in 35-60 Hz, 26% in 60-120 Hz) (figure 5).

Figure 5: proportions of recording sessions classified by sensory modalities in each frequency band (n=242 sessions)



A-D. Pie charts representing the proportions of sessions classified in respectively 4.5-8.5 Hz (A), 8.5-20 Hz (B), 35-60 Hz (C), 60-120 Hz (D) as auditory only (A, gray) visual only (V, dark gray), audiovisual (AV, black) and non-response (NR, light gray)

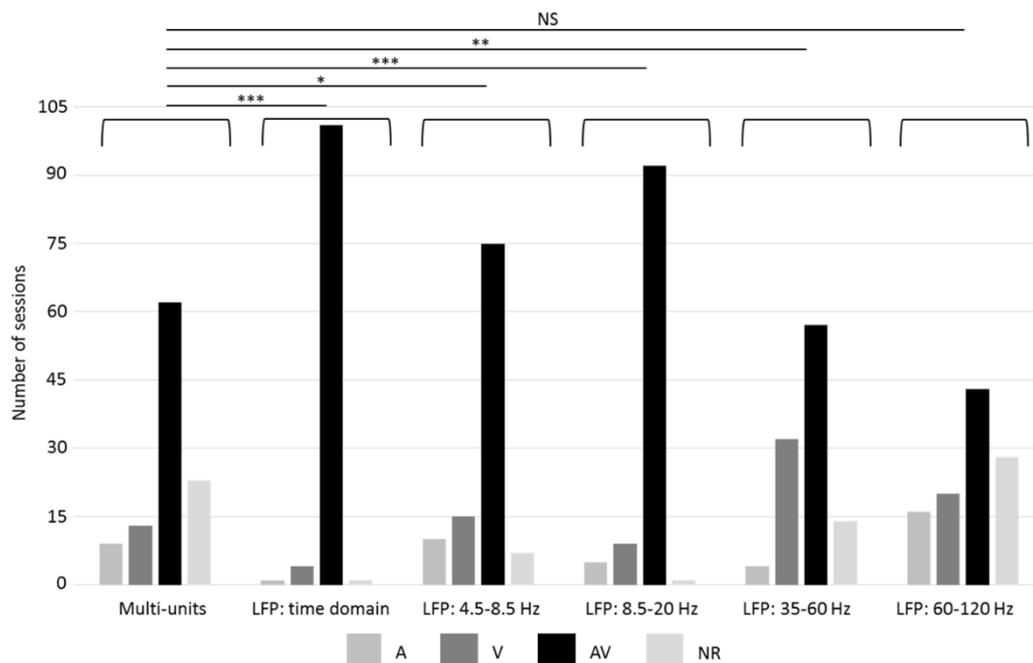
Even if responses varied depending on frequency bands, quite all sessions had a multisensory response in at least one frequency band, and 72.7% of sessions had mixed responses (multisensory and unisensory, depending on the frequency band). Differences were more important between low and high frequencies than between two low or two high frequencies.

3. Population multi-units information is close related to high-frequencies

We also studied the link between the multi-units and the local field potentials, individually and at the population level. Individually, multi-units are closer related to the local field potentials in the time domain, with 54% of session classified in the same category as the corresponding multi-units (recorded at the same time, at the same place).

Conversely, at the population level, the information in the multi-units is closer to the information in high frequencies. The distribution of all sessions among the four groups (auditory, visual, audiovisual, non-response) is not statistically different between multi-units and 60-120 Hz (chi squared test, $p=0.06$). There are the same proportions of each group of sessions in these two signals. However, when compared to time domain or other frequency bands, the distribution in the multi-units is different (chi squared test, $p=7.7 \times 10^{-9}$ for time domain, $p=0.02$ for 4.5-8.5 Hz, $p=3.8 \times 10^{-6}$ for 8.5-20 Hz, $p=0.006$ for 35-60 Hz). Concerning the differences between multi-units and time domain (LFP), it is easily visible (figure 6) and statistically significant that there is more audiovisual sessions ($P=0.004$) in the LFP than in the multi-units, and that there are less auditory ($P=0.02$), visual ($P=0.04$) and non-responsive sessions ($P=1.5 \times 10^{-5}$) in the LFP. Concerning the 4.5-8.5 Hz frequency band, there is less non-responsive session in this frequency band than in the multi-units ($P=0.008$), and, even if not statistically significant, there seem to be more audiovisual sessions in this frequency band. Concerning the 8.5-20 Hz frequency band, there are less non responsive sessions ($P=1.7 \times 10^{-5}$) and more audiovisual sessions ($P=0.02$) in the LFP than in the multi-units, which is clearly visible (figure 6). Finally, there is more visual sessions in the 60-120 Hz frequency band than in the multi-units ($P=0.008$).

Figure 6: number of recording sessions classified by sensory modalities for the local field potentials (time and frequency domains) and the simultaneously recorded multi-units (n=107 sessions)



Histograms representing the number of recording sessions classified as auditory only (A, gray), visual only (V, dark gray), audiovisual (AV, black) and non-response (NR, light gray), in the multi-units and in the local field potentials simultaneously recorded, in the time domain and the frequency domain (four frequency bands: 4.5-8.5 Hz, 8.5-20 Hz, 35-60 Hz, 60-120 Hz).

4. Response trends are identical for all stimuli

Tendencies are similar when performing analysis with all stimuli or when separating them. Multisensory sessions were always preponderant in the time domain (83.5% for the noise stimulus, 76.4% for the macaque stimulus, 81.8% for the snake stimulus). Multisensory sessions were also more numerous in the low frequencies (respectively, for the 4.5-8.5 Hz and 8.5-20 Hz frequency bands, 58.3% and 63.6% for the noise stimulus, 49.2% and 52.9% for the macaque stimulus, 54.5% and 50.4% for the snake stimulus) and the proportion of visual sessions increased in higher frequencies, in the 35-60 Hz band (28.1% for the noise stimulus, 30.2% for the macaque stimulus, 26.0% for the snake stimulus). However, when analyzing the stimuli separately, there is a strong increase of non-responsive sessions in the 60-120 Hz frequency band (27% of the sessions with all stimuli, 63% of the sessions with the noise stimulus, 68% with the macaque stimulus and 72% with the snake stimulus).

Statistically, there were four differences between these three stimuli. In the time domain, there is a bit less auditory sessions with the snake (3% of the sessions) compared to the macaque (7%) stimulus ($P=0.04$) and a bit less visual sessions with the noise (4%) compared to the snake (12%) ($P=0.006$) or macaque (14%) ($P=0.002$) stimulus. In the 8.5-20 Hz frequency band, there is a bit more visual sessions with the snake (23%) compared to the noise (14%) stimulus ($P=0.04$).

Discussion

In our study, we recorded local field potentials in the posterior cingulate gyrus of macaques, while they were performing a fixation task. Auditory, visual and audiovisual stimuli were presented during this task. This revealed auditory, visual and audiovisual evoked potentials in this area, in the time domain. In the frequency domain, we also observed this three responses, but with variability according to the frequency band. Low frequencies are strongly multisensory, while high frequencies vehicle more unisensory information.

Auditory, visual and audiovisual inputs to the posterior cingulate gyrus

We recorded local field potentials during auditory, visual and audiovisual stimuli in the PCG. Sensory responses have not been extensively tested in this area. Only one article reported sensory responses, to visual stimuli (Olson et al., 1993), and some articles reported monitoring of eye movements (Olson et al., 1996; McCoy et al., 2003). To our knowledge, this study is the first to record sensory local field potentials in the posterior cingulate gyrus. It is also only recently that auditory and multisensory stimuli have been used, in our experiment. Single-units revealed unisensory (visual and auditory) and multisensory responses (Juan et al., in prep). With the local field potentials analysis, we observed a diversity in our session's responses, with sessions classified as auditory only (2%), visual only (6%) and, mostly, audiovisual (91%). We confirmed that this area is sensitive to visual stimuli, by receiving visual

inputs. Our study also added to the knowledge of this structure that it receives auditory and audiovisual inputs, with a strong majority of multisensory inputs.

More visual responses in the gamma band frequency

The analysis in the frequency domain revealed that responses depended on the frequency band. We observed in particular an increase in visual responses in high frequencies (35-60 Hz and 60-120 Hz), to the detriment of multisensory responses. Indeed, gamma frequencies (varying between 30 and 80 Hz, depending on studies) are associated with feedforward (sensory) signals, (Bastos et al., 2014). They are very often associated with the visual system (Martinovic and Busch, 2010; Bosman et al., 2014) and these results were confirmed with computational model (Mejias et al., 2016). Gamma band activity would also be present in the auditory system (Fontolan et al., 2014), but we did not find many auditory responses in high frequencies. The magnitude of gamma oscillations depends on several factors. First, gamma responses to auditory stimuli vary according to the stimulus intensity (Schadow et al., 2007). This factor does not seem to explain our results as our stimuli were perfectly audible. Second, gamma sensory responses vary with task relevance (van Kerkoerle et al., 2014) and task complexity (Senkowski and Herrmann, 2002; Simos et al., 2002). This can explain why we did not have many auditory responses in high frequencies, contrary to visual responses. Indeed, the task was not very demanding (only maintaining passive fixation), and auditory did not give any information about the task, contrary to visual: monkey had to focus on the point in the middle of the screen (as well as when visual stimuli appeared).

Frequency coding for unisensory and multisensory information

Our individual session frequency analysis indicated that for one given session, responses were different according to the frequency band. These differences could be the modulation of a unisensory response, unisensory responses to two different modalities or even unisensory response in one frequency band and multisensory response in another one. These results agree with the idea of frequency coding. Some studies (Belitski et al., 2008, 2010; Mazzoni et al., 2013) had recorded local field potentials and single-units in V1 of anesthetized macaques, while presenting them unisensory visual movies. They computed mutual information and redundancy in 4 Hz frequency bands. They found that different frequencies carry independent information about the stimulus and there were almost zero redundancy between one low (<10 Hz) and one high frequency (40-100 Hz). They also made simulation of neural network (Mazzoni et al., 2008) and obtained similar results. Therefore, they suggested the idea of frequency coding. These results can not be directly compared with ours, as they are some noticeable differences between their and our experiment: they recorded in the visual cortex (while we recorded in the PCG), they studied only visual information (while we had visual, auditory and multisensory

information), and their macaques were anesthetized (while ours were awake), but we can imagine to extend the frequency coding hypothesis to multisensory information. Indeed, Chandrasekaran & Ghazanfar (Chandrasekaran and Ghazanfar, 2009) recorded local field potentials in the superior temporal sulcus (a multisensory structure) of macaques, in response to the presentation of auditory, visual and multisensory coo and grunts, while macaques performed a fixation task. They found that three frequency bands (4-8 Hz, 8-14 Hz, 60-95 Hz) integrated voices and faces differently, consistent with the idea of frequency coding for multisensory integration.

Sensory information are received, processed and then sent in the posterior cingulate gyrus

Local field potentials correspond to the input (Pesaran, 2010; Einevoll et al., 2013), and multi-units to the output (Buzsáki, 2004) of an area. Therefore, having differences between the two signals indicates that the area processes the information received, and sends a different information.

Here, in the frequency domain, statistical comparison indicated that local field potentials and multi-units were not different at the population level in the 60-120 Hz frequency band, indicating that, in this frequency band, the population information was the same in the input and the output. On the contrary, in the other frequency bands and in the time domain, multi-units and local field potentials were different. This indicated that the information is received by the PCG, then it is processed in this structure and, finally, the PCG sent another information than the one it received.

The posterior cingulate gyrus: an evaluative region, receiving sensory information

The PCG is an evaluative region (contrary to its neighbor the anterior cingulate cortex, which is an executive one) (Vogt et al., 1992 for a review on the cingulate cortex). It is involved in the evaluation of the environment. This implies, among other things, monitoring eye movements (Olson et al., 1993, 1996) and reward values after eye movements (McCoy et al., 2003). Posterior cingulate cortex neurons were also shown to encode exploration and exploitation decisions about resources (Pearson et al., 2009). All that is consistent with the more recent hypothesis that the PCG would be central in detecting environmental changes and adapting oneself to these changes (Pearson et al., 2011). Monitoring the environment also requires sensory information. However, and despite reciprocal connections with numerous cortical areas and subcortical structures, including the parietal cortex (Vogt et al., 1979), the superior temporal sulcus (Pandya et al., 1981), the prefrontal cortex (connection identified in the Human with fMRI and diffusion tensor imaging experiments) (Khalsa et al., 2014) and the medial pulvinar (Baleydier and Mauguière, 1980, 1985), which are all multisensory, sensory responses have hardly been tested in this region. Therefore, until recently we only knew that it is sensitive to visual stimuli, with single-units records (Olson et al., 1993). Very recently, it was also shown to be responsive to auditory and audiovisual stimuli, again with single-units records (Juan et al., in prep). We add

knowledge about inputs: the PCG receives visual, auditory and audiovisual information. The comparisons between local field potentials and multi-units also revealed that there were different. All that is consistent with a global role about monitoring and adapting to the environment: sensory inputs allow to monitor the environment, and processing and sending sensory outputs allow to adapt the behavior. Similarly, it was hypothesized that the PCG is involved in orienting one's body in response to sensory stimuli (Vogt, 2005). Again, sensory inputs are necessary for this function.

Another function of the PCG would be a role in memory functions (Vogt et al., 1992), probably with its connections with the parahippocampal gyrus (Vogt et al., 1979).

Finally, a major role of the PCG is attentional, with its involvement in the default mode network (DMN) (Leech and Sharp, 2013), which is a network comprising cerebral areas decreasing their activity during task completion (Raichle, 2015). This hypothesis also implies a role in the management of the engagement in various tasks, and, particularly, controlling the balance between internal and external attention. Along this line, single-units records in macaques showed firing decreased during task completion, and were also hypothesized to indicate the level of engagement in the task (Hayden et al., 2009). A human study with fMRI also showed an attentional role for this area (Leminen et al., 2020). It is not really immediate to link the DMN and sensory responses but we can imagine that all that is managed according to the stimuli sent by the environment. According to the relevance of the stimuli, the PCG would reallocate the attention, internally or externally, and, if externally, spatially (Small et al., 2003).

Declaration of interests

The authors declare no competing interests.

References

- Baleydier, C., and Mauguière, F. (1980). The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103, 525–554. .
- Baleydier, C., and Mauguière, F. (1985). Anatomical evidence for medial pulvinar connections with the posterior cingulate cortex, the retrosplenial area, and the posterior parahippocampal gyrus in monkeys. *J Comp Neurol* 232, 219–228. .
- Barraclough, N.E., Xiao, D., Baker, C.I., Oram, M.W., and Perrett, D.I. (2005). Integration of visual and auditory information by superior temporal sulcus neurons responsive to the sight of actions. *J Cogn Neurosci* 17, 377–391. .

- Bastos, A.M., Briggs, F., Alitto, H.J., Mangun, G.R., and Usrey, W.M. (2014). Simultaneous recordings from the primary visual cortex and lateral geniculate nucleus reveal rhythmic interactions and a cortical source for γ -band oscillations. *J Neurosci* 34, 7639–7644. .
- Belitski, A., Gretton, A., Magri, C., Murayama, Y., Montemurro, M.A., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2008). Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J Neurosci* 28, 5696–5709. .
- Belitski, A., Panzeri, S., Magri, C., Logothetis, N.K., and Kayser, C. (2010). Sensory information in local field potentials and spikes from visual and auditory cortices: time scales and frequency bands. *J Comput Neurosci* 29, 533–545. .
- Benevento, L.A., Fallon, J., Davis, B.J., and Rezak, M. (1977). Auditory-visual interaction in single cells in the cortex of the superior temporal sulcus and the orbital frontal cortex of the macaque monkey. *Exp Neurol* 57, 849–872. .
- Bosman, C.A., Lansink, C.S., and Pennartz, C.M.A. (2014). Functions of gamma-band synchronization in cognition: from single circuits to functional diversity across cortical and subcortical systems. *Eur J Neurosci* 39, 1982–1999. .
- Bruce, C., Desimone, R., and Gross, C.G. (1981). Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol* 46, 369–384. .
- Bruce, C.J., Desimone, R., and Gross, C.G. (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, 1057–1075. <https://doi.org/10.1152/jn.1986.55.5.1057>.
- Buzsáki, G. (2004). Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7, 446–451. .
- Cappe, C., and Barone, P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur J Neurosci* 22, 2886–2902. .
- Cappe, C., Rouiller, E.M., and Barone, P. (2009). Multisensory anatomical pathways. *Hear Res* 258, 28–36. .
- Chandrasekaran, C., and Ghazanfar, A.A. (2009). Different neural frequency bands integrate faces and voices differently in the superior temporal sulcus. *J Neurophysiol* 101, 773–788. .

- Desimone, R., and Gross, C.G. (1979). Visual areas in the temporal cortex of the macaque. *Brain Research* 178, 363–380. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90699-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90699-1).
- Einevoll, G.T., Kayser, C., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2013). Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 14, 770–785. .
- Falchier, A., Clavagnier, S., Barone, P., and Kennedy, H. (2002). Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22, 5749–5759. .
- Falchier, A., Cappe, C., Barone, P., and Schroeder, C.E. (2011). Sensory convergence in low-level cortices. In *The New Handbook of Multisensory Processing*, pp. 67–79.
- Fontolan, L., Morillon, B., Liegeois-Chauvel, C., and Giraud, A.-L. (2014). The contribution of frequency-specific activity to hierarchical information processing in the human auditory cortex. *Nat Commun* 5, 4694. .
- Fuster, J.M., Bodner, M., and Kroger, J.K. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 405, 347–351. <https://doi.org/10.1038/35012613>.
- Gattass, R., Sousa, A.P.B., and Oswaldo-Cruz, E. (1978). Single unit response types in the pulvinar of the cebus monkey to multisensory stimulation. *Brain Res* 158, 75–87. .
- Ghazanfar, A.A., and Schroeder, C.E. (2006). Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10, 278–285. .
- Hayden, B.Y., Nair, A.C., McCoy, A.N., and Platt, M.L. (2008). Posterior cingulate cortex mediates outcome-contingent allocation of behavior. *Neuron* 60, 19–25. .
- Hayden, B.Y., Smith, D.V., and Platt, M.L. (2009). Electrophysiological correlates of default-mode processing in macaque posterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 5948–5953. .
- Hikosaka, K., Iwai, E., Saito, H., and Tanaka, K. (1988). Polysensory properties of neurons in the anterior bank of the caudal superior temporal sulcus of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* 60, 1615–1637. <https://doi.org/10.1152/jn.1988.60.5.1615>.
- Joseph, J.P., and Barone, P. (1987). Prefrontal unit activity during a delayed oculomotor task in the monkey. *Exp Brain Res* 67, 460–468. .

- Kayser, C., Petkov, C.I., and Logothetis, N.K. (2008). Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb Cortex* 18, 1560–1574. .
- van Kerkoerle, T., Self, M.W., Dagnino, B., Gariel-Mathis, M.-A., Poort, J., van der Togt, C., and Roelfsem, P.R. (2014). Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 14332–14341. .
- Khalsa, S., Mayhew, S.D., Chechlacz, M., Bagary, M., and Bagshaw, A.P. (2014). The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex: comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships. *Neuroimage* 102, 118–127. .
- Lakatos, P., Chen, C.M., O’Connell, M.N., Mills, A., and Schroeder, C.E. (2007). Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron* 53, 279–292. .
- Leech, R., and Sharp, D.J. (2013). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32. .
- Leinonen, L., Hyvärinen, J., Nyman, G., and Linnankoski, I. (1979). I. Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. *Exp Brain Res* 34, 299–320. .
- Leminen, A., Verwoert, M., Moisala, M., Salmela, V., Wikman, P., and Alho, K. (2020). Modulation of Brain Activity by Selective Attention to Audiovisual Dialogues. *Front Neurosci* 14. .
- Martinovic, J., and Busch, N.A. (2010). High frequency oscillations as a correlate of visual perception. *Int J Psychophysiol* 79, 32–38. .
- Mazzoni, A., Panzeri, S., Logothetis, N.K., and Brunel, N. (2008). Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons. *PloS Comput Biol* 4, e1000239. .
- Mazzoni, A., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2013). The information content of Local Field Potentials: experiments and models. In *Principles of Neural Coding*, pp. 411–429.
- McCoy, A.N., and Platt, M.L. (2005). Expectations and outcomes: decision-making in the primate brain. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191, 201–211. .
- McCoy, A.N., Crowley, J.C., Haghigian, G., Dean, H.L., and Platt, M.L. (2003). Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron* 40, 1031–1040. .

- Mejias, J.F., Murray, J.D., Kennedy, H., and Wang, X.-J. (2016). Feedforward and feedback frequency-dependent interactions in a large-scale laminar network of the primate cortex. *Sci Adv* 2, e1601335. .
- Meredith, M.A., and Stein, B.E. (1986). Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol* 56, 640–662. .
- Olson, C.R., Musil, S.Y., and Goldberg, M.E. (1993). Posterior Cingulate Cortex and Visuospatial Cognition: Properties of Single Neurons in the Behaving Monkey. In *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*, pp. 366–380.
- Olson, C.R., Musil, S.Y., and Goldberg, M.E. (1996). Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *J Neurophysiol* 76, 3285–3300. .
- Pandya, D.N., Van Hoesen, G.W., and Mesulam, M.-M. (1981). Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 142, 319–330. .
- Paxinos, G., Huang, X.-F., and Toga, A.W. (2000). *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*.
- Pearson, J.M., Hayden, B.Y., Raghavachari, S., and Platt, M.L. (2009). Neurons in posterior cingulate cortex signal exploratory decisions in a dynamic multioption choice task. *Curr Biol* 19, 1532–1537. .
- Pearson, J.M., Heilbronner, S.R., Barack, D.L., Hayden, B.Y., and Platt, M.L. (2011). Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci* 15, 143–151. .
- Pesaran, B. (2010). Neural correlations, decisions, and actions. *Curr Opin Neurobiol* 20, 166–171. .
- Raichle, M.E. (2015). The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 38, 433–447. .
- Saleem, K.S., and Logothetis, N.K. (2007). *A combined MRI and Histology Atlas of the Rhesus monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*.
- Schadow, J., Lenz, D., Thaerig, S., Busch, N.A., Fründ, I., and Herrmann, C.S. (2007). Stimulus intensity affects early sensory processing: Sound intensity modulates auditory evoked gamma-band activity in human EEG. *Int J Psychophysiol* 65, 152–161. .
- Senkowski, D., and Herrmann, C.S. (2002). Effects of task difficulty on evoked gamma activity and ERPs in a visual discrimination task. *Clin Neurophysiol* 113, 1742–1753. .

- Simos, P.G., Papanikolaou, E., Sakkalis, E., and Micheloyannis, S. (2002). Modulation of gamma-band spectral power by cognitive task complexity. *Brain Topogr* 14, 191–196. .
- Small, D.M., Gitelman, D.R., Gregory, M.D., Nobre, A.C., Parrish, T.B., and Mesulam, M.-M. (2003). The posterior cingulate and medial prefrontal cortex mediate the anticipatory allocation of spatial attention. *Neuroimage* 18, 633–641. .
- Vogt, B.A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6, 533–544. .
- Vogt, B.A., Rosene, D.L., and Pandya, D.N. (1979). Thalamic and Cortical Afferents Differentiate Anterior from Posterior Cingulate Cortex in the Monkey. *Science* 204, 205–207. .
- Vogt, B.A., Finch, D.M., and Olson, C.R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2, 435–443. .
- Wang, Y., Celebrini, S., Trotter, Y., and Barone, P. (2008). Visuo-auditory interactions in the primary visual cortex of the behaving monkey: Electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* 9, 79–94. .
- Zhou, Y.-D., and Fuster, J.M. (2004). Somatosensory cell response to an auditory cue in a haptic memory task. *Behav Brain Res* 153, 573–578. .

4. Enregistrements électrophysiologiques pendant une tâche multisensorielle dans le pulvinar médian

4.1 Introduction

4.1.1 Anatomie

Le pulvinar est un noyau thalamique postérieur. Chez les primates, c'est le plus gros noyau du thalamus. C'est une structure hétérogène, qui peut être subdivisée en plusieurs sous-régions : pulvinar inférieur (PuI), latéral (PuL), médian (PuM), antérieur (PuA). Ces divisions ont évolué au fil du temps, et selon les critères de différenciation : cytoarchitecture, électrophysiologie, connectivité et immunocytochimie (Gattass et al., 2018).

Les frontières du pulvinar médian, qui est le cœur de notre étude, ont peu varié d'une subdivision à l'autre. Les sites d'enregistrements, tous situés dans le pulvinar médian, ont été localisés avec deux atlas de cerveau de macaque (Paxinos et al., 2000; Saleem and Logothetis, 2007) qui utilisent la division d'Olszewski (Figure 17), basée sur la cytoarchitecture du pulvinar et des marquages du Nissl.

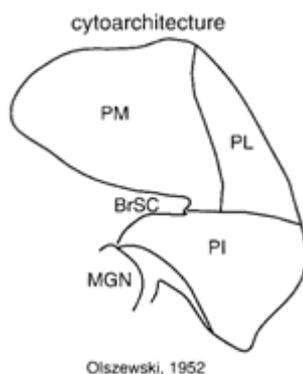


Figure 17 : division du pulvinar de Olszewski (1952) – Repris de (Stepniewska, 2004)

PM : pulvinar médian ; PL : pulvinar latéral ; PI : pulvinar inférieur ; MGN : noyau géniculé médian ; BrSC : brachium du colliculus supérieur. Pulvinar antérieur non montré.

4.1.2 Connectivité

Le pulvinar est fortement connecté avec de nombreuses régions corticales et structures sous-corticales.

Tout d'abord, le pulvinar médian est réciproquement connecté avec des aires unisensorielles visuelles, auditives et somatosensorielles (Homman-Ludiye et al., 2020; Froesel et al., 2021). Concernant les aires visuelles, plusieurs études avec des données IRM et DTI (Leh et al., 2008; Arcaro et al., 2015) ainsi que des études par injections de traceurs (Trojanowski and Jacobson, 1977; Shipp, 2001; Soares et al., 2001; Moore et al., 2019) ont permis de montrer des connexions entre le pulvinar et les aires V1, V2, V3 et MT. Le pulvinar médian reçoit aussi des afférences de cortex visuels associatifs : le cortex préstrié

(Benevento and Davis, 1977) et le cortex extrastrié (Trojanowski and Jacobson, 1977; Yeterian and Pandya, 1997). Il a aussi été montré que le pulvinar (O'Brien et al., 2001), y compris le pulvinar médian (Itaya and Van Hoesen, 1983) reçoit des informations de la rétine : des terminaux rétiniens projettent vers le pulvinar. Pour le cortex auditif, l'étude (Cappe et al., 2009a) a notamment montré des projections thalamocorticales du pulvinar médian vers le cortex auditif. Enfin, au niveau somatosensoriel, le pulvinar médian est connecté avec les aires PE et PEa (Cappe et al., 2007, 2009a). Le pulvinar médian est également connecté avec des aires dites de plus haut niveau. Il est réciproquement connecté avec l'insula (Mufson and Mesulam, 1984; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye et al., 2020). Le pulvinar médian projette vers le lobe frontal (Trojanowski and Jacobson, 1976) et notamment vers l'aire FEF de ce lobe (connexion réciproque) (Bos and Benevento, 1975; Homman-Ludiye and Bourne, 2019; Homman-Ludiye et al., 2020) ainsi que vers les aires 45, 46, 9 et 10 (Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019; Homman-Ludiye et al., 2020), vers le cortex orbital (aires 11, 12 et 13, connexions réciproques) (Bos and Benevento, 1975; Trojanowski and Jacobson, 1977; Yeterian and Pandya, 1988; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye et al., 2020) et vers le cortex préfrontal (aires 25, 32) (Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019; Homman-Ludiye et al., 2020). Le pulvinar médian est réciproquement connecté avec les cortex cingulaire antérieur et postérieur (Baleydier and Mauguière, 1987; Yeterian and Pandya, 1988; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019; Bourgeois et al., 2020) et les aires rétrospléniales (Homman-Ludiye and Bourne, 2019; Homman-Ludiye et al., 2020). Le pulvinar médian projette vers le lobe temporal (Trojanowski and Jacobson, 1976) et en particulier le gyrus temporal supérieur (Romanski et al., 1997; Gutierrez et al., 2000). Le pulvinar médian reçoit des afférences des cortex paralimbiques temporaux (aires TF et TH, aire 35 du cortex périrhinal et aire TG) (Yeterian and Pandya, 1988; Homman-Ludiye and Bourne, 2019). Enfin, le pulvinar médian est réciproquement connecté avec les aires 20, 21 et 22 (l'aire 22 fait partie du gyrus temporal supérieur) (Trojanowski and Jacobson, 1977), avec le sillon temporal supérieur (Jones and Burton, 1976; Baleydier and Morel, 1992; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019) et le sillon temporal occipital (Baleydier and Morel, 1992; Homman-Ludiye and Bourne, 2019). Au niveau pariétal, le pulvinar médian est réciproquement connecté avec les aires 5 (Trojanowski and Jacobson, 1977) et 7 (Trojanowski and Jacobson, 1977; Baleydier and Mauguière, 1987), ainsi qu'avec le lobe pariétal inférieur caudal (Homman-Ludiye and Bourne, 2019). Il projette vers le cortex pariétal postérieur (Romanski et al., 1997) et reçoit de l'ensemble du cortex pariétal (supérieur et inférieur) (Yeterian and Pandya, 1985; Gutierrez et al., 2000). Enfin, le pulvinar médian est connecté avec le sillon arqué (Trojanowski and Jacobson, 1974; Homman-Ludiye and Bourne, 2019), le sillon principal (Trojanowski and Jacobson, 1974), le sillon central (Homman-Ludiye and Bourne, 2019), les aires prémotrices ventrales et dorsales (Cappe et al., 2009a; Homman-Ludiye et al., 2020) et le précunéus (aire PGm) (Gamberini et al., 2020).

Concernant les structures sous-corticales, le pulvinar projette vers l'amygdale (Jones and Burton, 1976; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019) et est connecté avec le claustrum (Trojanowski and Jacobson, 1975), certains noyaux thalamiques (noyau thalamique réticulaire, noyau géniculé latéral) (Trojanowski and Jacobson, 1975) et le colliculus supérieur (Trojanowski and Jacobson, 1975; Benevento and Standage, 1983; Homman-Ludiye and Bourne, 2019).

Parmi les noyaux thalamiques recevant des inputs de différentes modalités sensorielles, le pulvinar médian est celui qui présente la plus forte connectivité, et la plus forte superposition anatomique d'inputs de modalités différentes (Cappe et al., 2009a).

4.1.3 Fonctions

Plusieurs hypothèses fonctionnelles existent concernant le pulvinar et le pulvinar médian (Froesel et al. 2021 pour revue).

Tout d'abord, les nombreuses connexions anatomiques présentées ci-dessus font du pulvinar médian une potentielle aire de convergence de l'information, de différentes modalités sensorielles au cortex prémoteur. En effet, le pulvinar médian est réciproquement connecté, et donc reçoit des afférences d'aires unisensorielles et multisensorielles, et il projette vers le cortex prémoteur. Plusieurs études ont enregistré les réponses neuronales dans le pulvinar pendant la présentation de stimuli de différentes sensorialités, attribuant ainsi un rôle au pulvinar dans la perception sensorielle. Ces études ont été réalisées chez l'animal anesthésié puis chez l'animal éveillé réalisant une tâche, permettant ainsi de préciser le rôle sensoriel du pulvinar.

Chez le singe anesthésié il a tout d'abord été enregistré des neurones visuels et somatosensoriels (Mathers and Rapisardi, 1973). Lors de cette étude, des stimuli auditifs, visuels et somatosensoriels étaient présentés pendant que l'activité neuronale était enregistrée. Très peu de réponses auditives ont été obtenues. Sur 329 neurones étudiés, 179 étaient visuels (dans le pulvinar latéral, inférieur et médian) et 46 étaient somatosensoriels (quasiment tous dans le pulvinar latéral). La multisensorialité du pulvinar n'a pas été étudiée, et aucun stimulus bimodal n'a été utilisé (les modalités sensorielles étaient testées l'une après l'autre). Des neurones de nombreuses sensorialités différentes (neurones auditifs, visuels, somatosensoriels, olfactifs) ont ensuite été identifiés (Gattass et al., 1978). Cette étude a été à l'origine des premiers enregistrements de neurones multisensoriels dans le pulvinar chez le primate, principalement somato-auditifs et audio-visuo-somatosensoriels. Néanmoins, cette étude présente plusieurs limites. En particulier, l'absence de stimulus bimodal parmi les stimuli utilisés a probablement causé une sous-évaluation du nombre de neurones multisensoriels, certains neurones bimodaux (ceux répondant uniquement au stimulus bimodal) et les neurones modulateurs ne pouvant pas être identifiés. Les interactions multisensorielles ne sont pas présentées. La division du pulvinar

utilisée pour localiser les neurones est ancienne et n'a pas d'équivalence claire. Une autre étude des mêmes auteurs (Gattass et al., 1979) a aussi enregistré des neurones, en utilisant exclusivement des stimuli visuels dans le pulvinar, permettant de préciser certaines caractéristiques de ces neurones. Peu après, des neurones multisensoriels ont à nouveau été enregistrés dans le pulvinar, mais chez le chat anesthésié, plus précisément dans le complexe pulvinar-noyau latéral postérieur (Avanzini et al., 1980). Les auteurs ont rapporté la présence de neurones unisensoriels (auditifs, visuels, somatosensoriels) et multisensoriels. Seules les interactions somato-visuelles sont présentées, sans quantification.

Ce n'est qu'ultérieurement que des neurones ont été enregistrés chez le singe éveillé. Des neurones auditifs ont tout d'abord été enregistrés pendant une tâche active de discrimination auditive (Yirmiya and Hocherman, 1987). Dans cette expérience, un macaque devait pousser un levier vers la droite ou la gauche selon le son présenté. Deux types d'activité ont été observés : activité liée au mouvement (pousser le levier) et activité liée au stimulus (son présenté). Les mêmes enregistrements ont été réalisés en condition passive, et aucune activité liée au stimulus n'a été alors identifiée. Cette étude suggère une interaction sensorimotrice dans le pulvinar.

Des enregistrements dans le pulvinar du macaque pendant la présentation de stimuli visuels dans le cadre de tâches actives ont plus tardivement été réalisés, souvent dans le but de tester d'autres hypothèses fonctionnelles. Une première étude (Wilke et al., 2009) a été réalisée en entraînant deux macaques à une tâche de « generalized flash suppression » (illusion visuelle qui induit la suppression perceptive d'un patch de forte luminance). L'analyse des single-units et des LFP enregistrés dans le pulvinar pendant cette tâche a indiqué un rôle du pulvinar dans la perception visuelle et, plus précisément, la conscience perceptive d'un stimulus. La confiance perceptive visuelle a aussi été étudiée (Komura et al., 2013) en entraînant des singes à une tâche de catégorisation, dans laquelle ils devaient indiquer le mouvement global (haut ou bas) d'un nuage de points. Cette tâche a dans un second temps été réalisée en proposant aux singes une option « pas de réponse », avec laquelle ils obtenaient systématiquement une récompense, mais inférieure à celle obtenue pour une réponse correcte. L'enregistrement de single-units dans le pulvinar pendant cette tâche a montré que les réponses diminuaient lorsque les singes choisissaient l'option d'échappatoire (qui suggère une confiance moindre en sa catégorisation perceptive). Pendant la deuxième tâche, le pulvinar a été temporairement inactivé (par injection de muscimol) : cela a résulté en une augmentation du nombre de choix échappatoire, sans affecter les performances de catégorisation (lorsque le singe répondait). Cet effet n'existait que lorsque le stimulus était présenté dans l'hémichamp contralatéral au pulvinar inactivé. Les auteurs ont conclu de ces deux tâches que le pulvinar encode la confiance perceptive.

Certaines études électrophysiologiques (Maier et al., 2010; Nguyen et al., 2013; Van Le et al., 2013, 2014, 2016), réalisées pour tester l'hypothèse d'un rôle évolutif du pulvinar, ont enregistré des réponses neuronales à des stimuli visuels dans le pulvinar latéral et médian.

Toutes ces études ont montré la présence de réponses neuronales à des stimuli sensoriels dans le pulvinar. Les études ayant précisé le lieu des enregistrements dans le pulvinar permettent d'affirmer que le pulvinar médian répond à des stimuli auditifs, visuels et somatosensoriels.

Certaines études ont proposé un rôle plus précis du pulvinar dans la perception. Chez l'homme, plusieurs expériences psychophysiques ont été réalisées avec des patients présentant des lésions au pulvinar. Comparer les performances de ces patients à celles de sujets sains permet d'inférer le rôle du pulvinar. Le pulvinar est ainsi impliqué dans la localisation spatiale (difficultés à localiser des cibles chez les patients avec lésion) (Ward and Arend, 2007), la sélection attentionnelle visuelle et le filtrage sensoriel de distracteurs (Snow et al., 2009). Ce rôle a été confirmé avec une étude en IRMf (Fischer and Whitney, 2012). Le pulvinar contribue au contrôle des mouvements des yeux et des membres visuellement guidés (Wilke et al., 2018). Cela a été montré chez des patients avec des lésions et avec une expérience d'inactivation du pulvinar chez le primate non humain (Wilke et al., 2010). Ces déficits visuomoteurs sont cohérents avec l'hypothèse du pulvinar comme structure de convergence sensori-motrice (du moins, sur la modalité visuelle, les autres n'ayant pas été étudiées).

L'implication du pulvinar dans l'attention a aussi été étudiée avec des enregistrements de single-units et de LFP, dans deux études. Dans la première étude (Zhou et al., 2016), le macaque devait réaliser une saccade visuelle sur une cible et ignorer deux stimuli distracteurs. Des réponses plus fortes étaient observées pour les stimuli attendus. Les auteurs ont aussi étudié la communication entre le cortex (aire V4) et le pulvinar, montrant un effet de l'attention sur la synchronie entre ces deux structures. La seconde étude (Fiebelkorn et al., 2019) a montré que le pulvinar participe au maintien de l'attention spatiale en une localisation précise.

De manière plus globale, les différents rôles sensoriels du pulvinar, et notamment son implication dans le filtrage de distracteurs, l'attention et la sélection visuelle (Saalmann and Kastner 2009 pour revue) ainsi que le contrôle des mouvements guidés visuellement ont mené à la proposition que le pulvinar serait un modulateur important de la flexibilité comportementale (Froesel et al., 2021), en participant à la sélection des inputs sensoriels, permettant de détecter les stimuli importants (comportementalement pertinents ou nécessitant une réponse motrice rapide) et de répondre de manière adaptée et rapide à ces stimuli.

Une autre hypothèse fonctionnelle sur le pulvinar est qu'il participe à la communication entre aires corticales (Saalmann and Kastner 2011; Saalmann et al. 2012; Benarroch 2015; Kastner et al. 2020 pour

revue; Eradath et al. 2021). En effet, le pulvinar est connecté avec la majorité des aires du cerveau, et le principe de réplication stipule que toutes les aires directement connectées le seraient aussi indirectement *via* le pulvinar (Sherman, 2016, 2017). Les deux principaux intérêts de ces boucles cortico-thalamo-corticales, à l'origine d'interactions entre aires corticales distantes, seraient d'augmenter le rapport signal sur bruit des informations transmises et d'être potentiellement plus rapides que les projections cortico-corticales (Sherman and Guillery, 2002; Cappe et al., 2009a). L'amélioration du rapport signal sur bruit serait permise par la modulation de la synchronie des rythmes oscillatoires entre les aires corticales, ce qui correspond à l'hypothèse de « communication through coherence » (Fries, 2005, 2015). Deux études de modélisation de réseaux neuronaux (Cortes and van Vreeswijk, 2015; Quax et al., 2017) ont confirmé ces possibilités. Selon ces deux études, le pulvinar jouerait un rôle majeur dans la transmission d'informations le long de chaînes corticales (hiérarchie visuelle par exemple), en coordonnant la synchronisation entre les aires corticales.

Enfin, certains auteurs (Isbell, 2006) ont formulé une hypothèse évolutive sur le pulvinar. En effet, cette structure est peu développée chez les rongeurs et petits mammifères, mais proportionnellement très importante dans le cerveau des primates. Les serpents, mortels pour les primates, ont pu exercer une pression de sélection dans la mesure où le pulvinar faciliterait la détection de prédateurs et plus généralement de menaces. Le pulvinar aurait donc gagné en taille et en connexions pour contrer la menace de ces prédateurs.

En lien avec cette théorie, plusieurs études électrophysiologiques ont enregistré des single-units dans le pulvinar de macaques réalisant une tâche de delayed-non-matching-to-sample (DNMS) dans laquelle divers stimuli visuels sont présentés. Dans ce type de tâche, après une période de fixation, un premier stimulus est présenté au macaque : c'est la phase « sample ». Après un délai, ce stimulus est à nouveau présenté entre une et quatre fois (nombre de présentations aléatoire). Un nouveau stimulus est ensuite présenté au macaque (phase « target »), auquel il doit répondre (en appuyant sur un bouton par exemple) pour obtenir une récompense. Avant de détecter le nouveau stimulus, le macaque est attentif aux stimuli présentés. Cette tâche a été réalisée avec plusieurs catégories de stimuli visuels, testant différentes hypothèses sur le rôle du pulvinar. Une étude (Maior et al., 2010) a utilisé des photographies de visages humains exprimant différentes émotions comme stimuli visuels. L'analyse des réponses neuronales a indiqué que certains neurones répondent différemment selon l'expression émotionnelle. Une autre étude (Nguyen et al., 2013) a ensuite comparé les réponses neuronales à des stimuli visages et à des stimuli non visages, et a trouvé que les neurones répondaient plus fortement aux stimuli liés à des visages. Certains neurones étaient sensibles à la direction du regard et à l'orientation du visage (face ou profil). Finalement, trois études (Van Le et al., 2013, 2014, 2016) ont utilisé dans les sets de stimuli des serpents et des visages de singes en colère. Ces études ont montré que les neurones répondent différemment selon la catégorie de stimulus, avec globalement une

réponse plus élevée et des latences de réponses plus courtes pour les serpents (Van Le et al., 2013). Lors de la comparaison entre des photos de serpents en position de menace ou pas en position de menace, les réponses neuronales sont plus fortes pour les serpents en position de menace (Van Le et al., 2014). Cette détection rapide des serpents pourrait être liée aux oscillations gamma dans les réponses neuronales du pulvinar (Van Le et al., 2016).

Le rôle du pulvinar dans le traitement des images de serpents a aussi été étudié avec une étude IRMf chez l'homme (Almeida et al., 2015). Cette étude a montré que le pulvinar présente des réponses fortes aux images de serpents présentées en vision centrale.

En lien avec cette hypothèse de détection des menaces, un rôle émotionnel a été attribué au pulvinar médian. En effet, le pulvinar médian, avec l'amygdale, fait partie de deux réseaux de traitement de l'émotion. Le premier réseau sollicite aussi le cortex orbitofrontal et concerne la perception consciente de l'émotion tandis que le second, qui inclut le colliculus supérieur, concerne la perception inconsciente de l'émotion. Ces deux réseaux sont fondamentaux pour la survie (seul ou dans des groupes sociaux complexes) car ils permettent des réactions comportementales rapides. Il est en effet vital d'identifier les émotions chez les congénères, par exemple la peur qui peut indiquer la présence d'un prédateur ou la colère pour adapter son comportement. Quelques études avec des patients présentant des lésions au pulvinar ont montré que, en plus de faire partie de ces réseaux, le pulvinar joue un rôle dans le traitement de l'émotion (Ward et al. 2005 ; Arend et al. 2015 pour revue). Plus précisément, c'est le pulvinar médian qui est impliqué : les patients avec des lésions du pulvinar médian présentent des altérations dans l'identification de la menace (Ward et al., 2007), alors que les patients avec des lésions du pulvinar antérieur ou latéral réagissent normalement.

En résumé, le pulvinar médian possède une forte connectivité avec l'ensemble du cerveau, suggérant un possible rôle de convergence sensorimotrice. De plus, le pulvinar exerce diverses fonctions liées au traitement de l'émotion et à l'adaptation du comportement à l'environnement et aux stimuli qui en émanent. Ces fonctions nécessitent des informations sensorielles. Malgré cela, la majorité des connaissances sur la sensorialité du pulvinar provient d'enregistrements de single-units pendant la présentation de stimuli visuels. C'est pourquoi il a été décidé d'enregistrer des single-units et des LFP dans le pulvinar médian pendant la présentation de stimuli visuels, auditifs et audiovisuels. Ceci permettra de commencer à combler les lacunes sur la sensorialité du pulvinar médian en apportant des informations sur les entrées (LFP) et sorties (single-units) unisensorielles (visuelles, auditives) et multisensorielles, spécifiquement dans le pulvinar médian.

4.2 Résultats single-units

Sur 374 single-units enregistrés en 164 sites, 328 ont été analysés pour leurs réponses : 46 ont été exclus, car leur activité était trop faible (< 800 spikes sur la période d'enregistrement) ou leur baseline était fluctuante. Sur ces 328 neurones analysés, 213 (65 %) répondaient aux stimuli présentés, par une augmentation ou une diminution de leur activité.

Les 213 neurones répondants ont pu être classés comme étant auditif, visuel, audiovisuel ou non-spécifique. Les neurones non-spécifiques sont ceux qui répondaient à un stimulus (macaque, bruit ou serpent), uniquement quand toutes les présentations (stimulus uniquement auditif, uniquement visuel et audiovisuel) étaient prises en compte ensemble pour ce stimulus. Ils ne nous intéresseront pas pour l'étude du multisensoriel.

Les neurones unisensoriels (auditifs ou visuels) répondent à une seule modalité sensorielle, et leur réponse n'est pas modifiée par l'ajout simultané d'une autre modalité sensorielle. Ils représentaient 49 % des neurones répondants : 18 % de neurones visuels et 31 % de neurones auditifs (Figure 18.A).

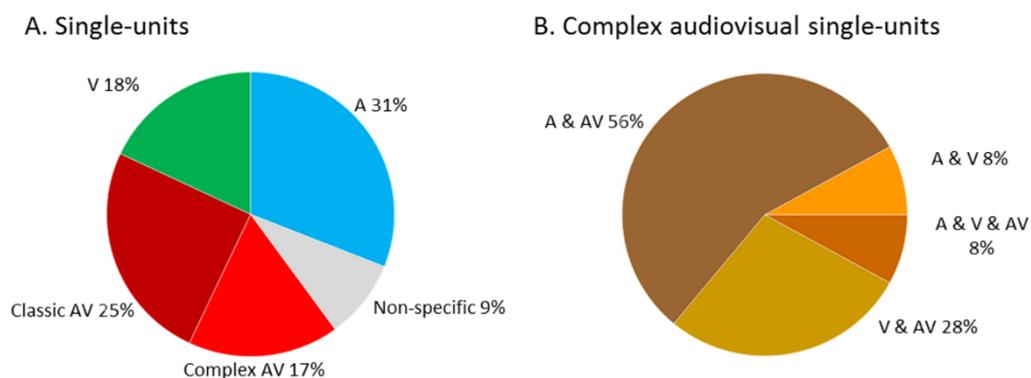


Figure 18 : proportion de neurones unisensoriels et multisensoriels (A) et de chaque type de neurones multisensoriels complexes (B).

Les neurones multisensoriels, quant à eux, peuvent être de plusieurs types :

- neurones répondant au stimulus multisensoriel uniquement
- neurones répondant à des stimuli unisensoriels de plusieurs modalités et au stimulus multisensoriel correspondant
- neurones répondant aux stimuli unisensoriels de plusieurs modalités mais pas au stimulus multisensoriel
- neurones répondant à une seule modalité, mais dont la réponse est modulée par l'ajout simultané d'une autre modalité.

Nous avons appelé tous ces neurones les neurones audiovisuels « classiques », car ils ont déjà été décrits dans la littérature. Ils représentaient 53 neurones, soit 25 % de notre échantillon. Les 53 neurones multisensoriels classiques étaient répartis comme suit : 43 neurones (81 %) répondant au

stimulus audiovisuel uniquement, 6 neurones (11 %) répondant à tous les stimuli (auditif, visuel et audiovisuel), 4 neurones (8 %) répondant aux stimuli unisensoriels mais pas au stimulus multisensoriel. Nous n'avons, dans notre échantillon, trouvé aucun neurone multisensoriel sous-seuil.

L'analyse des neurones nous a conduits à observer un nouveau type de neurones multisensoriels, que nous avons appelé « complexe » en raison de leurs profils de réponses. Il s'agit de neurones dont le comportement unisensoriel/multisensoriel dépend du stimulus présenté (macaque, bruit, serpent) : selon le stimulus pris en compte, ces neurones ne seront pas classés identiquement. Ces neurones, au nombre de 36 (17 %) ont été séparés en quatre sous-groupes :

- neurones A & AV : répondent comme un neurone unisensoriel auditif pour au moins un stimulus et comme un neurone audiovisuel pour au moins un stimulus. Ces neurones représentent 56 % des neurones répertoriés comme complexes (Figure 18.B) ;
- neurones V & AV : répondent comme un neurone unisensoriel visuel pour au moins un stimulus et comme un neurone audiovisuel pour au moins un stimulus. Ces neurones représentent 28 % des neurones complexes enregistrés ;
- neurones A & V : répondent comme un neurone unisensoriel auditif pour au moins un stimulus et comme un neurone unisensoriel visuel pour au moins un stimulus. Ces neurones représentent 8 % des neurones complexes enregistrés ;
- neurones A & V & AV : répondent comme un neurone unisensoriel auditif pour un stimulus, comme un neurone unisensoriel visuel pour un autre stimulus, et comme un neurone audiovisuel pour le troisième stimulus. Ces neurones représentent 8 % des neurones complexes enregistrés.

Comme l'indique le nom des sous-catégories, cette classification ne dépend que des modalités auxquelles le neurone répond. Elle ne s'intéresse pas aux différents stimuli utilisés. Ainsi, pour un nombre donné de modalités sensorielles testées, le nombre de sous-catégories sera le même quel que soit le nombre de stimuli utilisés.

L'intégration multisensorielle a été caractérisée en calculant l'index d'additivité et l'index d'amplification pour chaque neurone multisensoriel (classique et complexe). Cela a révélé l'existence d'une intégration multisensorielle réalisée par les neurones du pulvinar médian, globalement sub-additive (réponse multisensorielle inférieure à la somme des réponses unisensorielles) et suppressive (réponse multisensorielle inférieure à la plus forte réponse unisensorielle) à l'échelle de la population.

Une carte 3D a été construite indiquant pour chaque site d'enregistrement le type de neurones rencontrés. Aucune organisation topographique n'est visible sur cette représentation avec les

neurones enregistrés : des neurones auditifs, visuels et multisensoriels sont observés, en proportion variable, à chaque site d'enregistrement.

En conclusion, l'analyse des single-units enregistrés dans le pulvinar médian pendant la présentation de stimuli auditifs, visuels et audiovisuels a révélé la présence de neurones unisensoriels (auditifs et visuels, à hauteur de 49 %) et multisensoriels (à hauteur de 42 %) dans cette région. Il y a intégration multisensorielle, globalement sub-additive et suppressive.

4.3 Article : intégration multisensorielle dans les neurones du pulvinar médian du macaque

Vittek A-L, Juan C, Nowak LG, Girard P, Cappe C. (2022) *Multisensory integration in neurons of the medial pulvinar of macaque monkey*. Cerebral Cortex. bhac337.

Multisensory integration in neurons of the medial pulvinar of macaque monkey

Anne-Laure Vittek¹, Cécile Juan¹, Lionel G. Nowak¹, Pascal Girard^{1,2}, Céline Cappe^{1,*}

¹Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), CNRS UMR 5549, Université de Toulouse, UPS, Toulouse, France,

²INSERM, CHU Purpan - BP 3028 - 31024 Toulouse Cedex 3, France

*Corresponding author: Centre de recherche Cerveau et Cognition, CNRS CERCO UMR 5549, Pavillon Baudot, CHU Purpan, 1, place du Dr Baylac, BP 25202, 31052 Toulouse Cedex, France. Email: celine.cappe@cnrs.fr

The pulvinar is a heterogeneous thalamic nucleus, which is well developed in primates. One of its subdivisions, the medial pulvinar, is connected to many cortical areas, including the visual, auditory, and somatosensory cortices, as well as with multisensory areas and premotor areas. However, except for the visual modality, little is known about its sensory functions. A hypothesis is that, as a region of convergence of information from different sensory modalities, the medial pulvinar plays a role in multisensory integration. To test this hypothesis, 2 macaque monkeys were trained to a fixation task and the responses of single-units to visual, auditory, and auditory–visual stimuli were examined. Analysis revealed auditory, visual, and multisensory neurons in the medial pulvinar. It also revealed multisensory integration in this structure, mainly suppressive (the audiovisual response is less than the strongest unisensory response) and subadditive (the audiovisual response is less than the sum of the auditory and the visual responses). These findings suggest that the medial pulvinar is involved in multisensory integration.

Key words: audiovisual; medial pulvinar; multisensory; single-units.

Introduction

Our perception of the environment is multisensory. Horn and Hill (1966) were among the firsts to report on the existence of multisensory neurons while recording in the superior colliculus. Single-units recordings in this subcortical structure later enabled Stein and Meredith to define the rules of multisensory integration (Meredith and Stein 1983, 1986). Associative cortical areas of the temporal, frontal, and parietal lobes were later shown to have multisensory properties (Stein and Stanford 2008; Meredith et al. 2020). For example, the superior temporal sulcus, the orbitofrontal cortex, and area 7 of the primate receive inputs from many unisensory cortical areas and individual neurons in these regions can respond to stimuli from several sensory modalities (Benevento et al. 1977; Leinonen et al. 1979; Bruce et al. 1981; Barraclough et al. 2005; Schlack et al. 2005; Sugihara et al. 2006; Avillac et al. 2007; Falchier et al. 2011 for a review). More recently, evidence that even unisensory cortical areas have multisensory properties has been reported (Cappe, Rouiller, et al. 2009 for a review): anatomical connections between unisensory areas of different modalities have been observed (Falchier et al., 2002; Cappe and Barone 2005; Falchier et al. 2011). Moreover, studies showed that the responses of neurons in the auditory (Lakatos et al. 2007; Kayser et al. 2008), visual (Wang et al. 2008), and somatosensory (Zhou and Fuster 2004) cortices can be modulated by the addition of another modality. All these results led Ghazanfar and Schroeder to the provocative proposition that the whole cortex might be multisensory (Ghazanfar and Schroeder 2006). Besides cortex, subcortical structures may also be involved in multisensory integration. In addition to the superior colliculus, the inferior colliculus also shows evidence for multisensory interaction (Gruters and Groh 2012 for a review). Audiotactile

interaction has been observed in the cochlear nucleus (Heeringa et al. 2018; Ansgor et al. 2021). Multisensory neurons have been found in several nuclei of the thalamus. For example, in the ventral posterior medial region, somato-visual neurons were recorded in the mouse (Allen et al. 2017) and visuo-tactile integration was observed in rats (Bieler et al. 2018). Unisensory auditory, visual, and tactile neurons, along with bimodal and trimodal neurons, were found in the centre median and parafascicular nucleus of the macaque (Matsumoto et al. 2001).

Among thalamic nuclei, the medial pulvinar appears as an ideal candidate for multimodal integration. Located posteriorly in the thalamus, the medial pulvinar presents reciprocal connections with unisensory cortical areas (auditory, visual, and somatosensory cortices) (Cappe et al. 2007; Cappe, Rouiller, et al. 2009; Homman-Ludiye et al. 2020), polysensory areas (superior temporal cortex, prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, insular cortex) (Romanski et al. 1997; Gutierrez et al. 2000; Homman-Ludiye et al. 2020), and motor areas (dorsal premotor cortex) (Morel et al. 2005; Homman-Ludiye et al. 2020). Furthermore, among the thalamic nuclei receiving inputs from several modalities, the medial pulvinar is the one with the densest connectivity and with the greatest overlap (Cappe, Morel, et al. 2009). It also receives afferents from subcortical structures such as the superior colliculus (Trojanowski and Jacobson 1975; Benevento and Standage 1983) and is interconnected with the amygdala (Jones and Burton 1976). These numerous connections suggest that it is a region of convergence of information from different sensory modalities.

Relatively little is known about the functions of the pulvinar (Froesel et al. 2021 for a review). First, lesion studies in humans (Ward and Arend 2007; Snow et al. 2009; Wilke et al. 2018) and

Received: May 10, 2022. Revised: July 29, 2022. Accepted: July 30, 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permission@oup.com.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

inactivation studies in monkeys (Wilke et al. 2010) showed deficits in visual attention and distractor filtering as well as deficits in localizing visual targets and in the control of visually guided eye and limb movements. However, these behavioral studies did not examine sensory modalities other than visual. Second, the pulvinar is involved in the communication between cortical areas (Saalmann and Kastner 2011; Benarroch 2015). Third, electrophysiological studies showed that neurons in the pulvinar respond to auditory (Gattass et al. 1978; Yirmiya and Hocherman 1987), somatosensory (Mathers and Rapisardi 1973; Gattass et al. 1978; Avanzini et al. 1980), and visual stimuli (Mathers and Rapisardi 1973; Gattass et al. 1978; Benevento and Miller 1981; Wilke et al. 2009; Maior et al. 2010; Komura et al. 2013; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013, 2014, 2016). However, only three studies tested stimuli of different modalities on the same neurons. The first one (Mathers and Rapisardi 1973) reported responses to visual and somatosensory stimuli in the pulvinar of the squirrel monkey but did not report on multimodal interaction in this structure. The second one (Gattass et al. 1978) found convergence of auditory, visual, somatic, and olfactory inputs on neurons of various regions of the pulvinar but did not examine multisensory interaction. The third one (Avanzini et al. 1980) reported visual, acoustic, and somesthetic responses in neurons of the pulvinar-lateralis posterior complex of the cat's thalamus. This study reported an inhibitory interaction between visual and somesthetic stimuli in the pulvinar nucleus, but interactions between auditory and visual stimuli in this structure were not explored. Thus, to the best of our knowledge, the features of audiovisual interactions in the primate pulvinar are currently unknown. In the present study, we recorded single-units in the medial pulvinar of 2 awake macaques performing a fixation task. Single-unit data confirmed the presence of auditory, visual, and audiovisual neurons in the medial pulvinar. Furthermore, it revealed the existence of a new type of multisensory neurons, which we named "complex multisensory". These neurons responded to more than one modality, but the modality to which they responded was different depending on the stimulus category. We also provide evidence of multisensory integration in this structure, which was mostly suppressive and subadditive.

Materials and methods

Animals

Two adult male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), weighting 7 and 5 kg and 5-years-old, participated in this experiment. They were naive to all procedures. They were housed together at night and separated during the day in cages for food and water delivery. Water was available ad libitum as soon as they were in cage, whereas access to food (fruits, vegetables, and cereals) was controlled and given after each training or recording session. A weight loss criterion of 10% was decided for stopping the experiment, but this never happened. 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 monkeys were trained in a fixation task. They were sitting in a primate chair (Crist instruments), with the head fixed, in a darkened, sound-attenuated box, in front of a 31-cm distant screen (BenQ, 60-cm diagonal, 1920 × 1080 pixels, 120 Hz). Two loudspeakers (Creative Gigaworks t20 serie II) were positioned one on each side of the screen. The training took place 5 days a week,

on the morning. As the monkeys were food deprived, the training was their first access to food. Each correct trial was rewarded with diluted cupote (0.05 mL/trial).

The task was as follows. To initiate a trial, the monkey had to fixate a 0.5° point into a square fixation window of 2 × 2° for a random time between 500 and 1200 ms. Then, a stimulus was presented for 250 ms (auditory, visual, or audiovisual stimulus). The monkey had to maintain fixation during stimulus presentation, while the fixation point was extinguished. If fixation was not broken, the monkey was rewarded after a random delay (300–700 ms). Otherwise, the trial was aborted. The intertrial interval was 1000 ms. The task was controlled with EventIDE software (Okazolab Ltd), and eye tracking was performed with an eye-tracker (ISCAN ETL 200, Woburn, MA, USA).

A total of 9 stimuli was used: 3 auditory, 3 visual, and 3 audiovisual stimuli. The auditory stimuli consisted in white noise, in a macaque "coo" call, and in a rattlesnake rattle. The auditory stimuli were stereo 44–48 kHz waves normalized to 60 dB, with a 3-ms fading-in and fading-out. The visual stimuli were a picture of random dots, a rhesus macaque head photograph, and a rattlesnake picture. All 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°), with a mean luminance of 120 cd/m², and presented in the center of the screen. There was only one exemplar of each stimulus (macaque, snake, noise). The audiovisual stimuli were the synchronous presentation of an auditory and a visual stimulus, always semantically congruent. As pulvinar neurons can respond to both low level features (Mathers and Rapisardi 1973; Gattass et al. 1978; Benevento and Miller 1981) and high level stimuli (Maior et al. 2010; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013), it cannot be determined whether individual neurons responded to the components of the stimuli or to the stimuli as a whole. The stimuli were randomly presented, about 20 times each. A 4 × 4° white square appeared in the upper right corner of the screen (hidden from the monkey's view by black tape) at the same time as the stimulus presentation, to precisely indicate onset and offset of the stimulus.

Surgical procedures

A first surgery was performed to implant an MRI-compatible headpost (Crist Instrument) to the skull. After 1 month of recovery, the monkeys were trained in the fixation task. When they reached 90–95% correct trials, a second surgery was performed to stereotaxically implant a footed stainless-steel recording chamber (Crist Instrument) above the right somatosensory cortex (S2) (centered 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.

All surgeries were performed under anesthesia, 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 were administered (Tolfedine 4 mg/kg and buprenorphine chlorhydrate [Vetergesic®] 0.01 mg/kg) during surgery and the following days. An antibiotic treatment (Amoxicillin [Clamoxyl® LA] 15 mg/kg) was administered during the first week.

The location of the recording chamber was determined before surgery by comparing stereotaxic 3 T anatomical MRI scans to sections of stereotaxic atlases of the brain of *M. mulatta* (Paxinos et al. 2000; Saleem and Logothetis 2007). After implantation, the locations of the recording sites were confirmed by comparing the atlas sections to stereotaxic anatomical MRI scans of the monkeys' head with a tungsten microelectrode inserted at target

coordinates. The locations of the recording sites are relative to the zero coordinates defined in the stereotaxic atlases.

Recordings

Neuronal activity was recorded with tungsten microelectrodes (5–7 M Ω at 1 kHz, Frederick Haer Company, Bowdoinham, ME). The electrodes were inserted daily into the medial pulvinar (ML between 4.9 and 9.8 mm, AP between 5 and 9.8 mm, depth between 17.9 and 23.8 mm below the cortical surface). The electrode insertion was performed with an oil hydraulic micromanipulator (Narishige MO-972) attached to the recording chamber.

The recorded signal was sampled at a frequency of 40 kHz with a 1401 power acquisition interface (CED, Cambridge, UK), amplified with a gain of 1000 (NL104) and band-pass filtered between 200 Hz and 8 kHz (NL125) by a Neurolog system (Digitimer, Hertfordshire, UK). The 50-Hz noise was eliminated with a Humbug device (Digitimer). The signal was displayed and recorded with Spike2 software (CED). Data were analyzed with custom scripts in the Spike2 software environment.

Single-unit isolation

The collected data usually contained spikes issued from several neurons. For single-unit isolation, spike sorting was performed with the PCA-based cluster analysis of Spike2 software. First, 1- to 1.5-ms-wide portion of the voltage trace was extracted online around putative spikes whenever the peak amplitude exceeded a threshold set at 3 times the noise level. The trace chunks were then analyzed offline by PCA. A 3D rendering of the PCA results allowed visualizing one or several clusters, where each cluster groups spike shapes that are similar. Spikes grouped in a given cluster were ascribed to single-unit activity if the corresponding interspike interval distribution showed a clear refractory period, i.e. no interval < 1.2 ms. In contrast, multiunits show no refractory period since they group several independent neurons. Based on our statistical analysis (see below), we found that in all but 3 cases, single-units simultaneously recorded at a given site exhibited distinct response patterns with respect to stimuli categories and modalities.

Classification of neurons

Only neurons with sufficiently high activity (more than 800 spikes on the whole recording period) were analyzed. To determine if there was a response to the stimuli, we first calculated, for each stimulus presentation, the mean firing rate per trial during stimulus presentation (number of spikes occurring during the 0.25-s-long stimulus presentation divided by 0.25 s). We similarly calculated the mean spontaneous activity per trial during the period preceding each stimulus presentation (–500–0 ms). The distributions of the ≈ 20 values of spontaneous and evoked firing rates per trial obtained for each type of stimulus were then compared with the Wilcoxon signed-rank test. A *P*-value of 0.05 was used as a threshold to indicate the presence of significant excitatory or inhibitory responses. Responses to different stimuli were then compared using the Kruskal–Wallis test and the Mann–Whitney test applied to the distributions of mean firing rates calculated for each stimulus presentation. Again, the threshold *P*-value was 0.05, and a Bonferroni correction was applied for multiple comparisons.

This allowed classifying neurons in 4 classes:

The first class corresponds to unisensory visual neurons. These neurons showed significant responses to both visual and audiovisual stimuli, but the response to visual and audiovisual stimuli did not differ significantly.

The second class corresponds to unisensory auditory neurons, characterized by a significant response to both auditory and audiovisual stimuli, but without significant differences between these 2 responses.

The third class corresponds to multisensory neurons that we named “classic” because they have already been encountered and described in previous multisensory studies (e.g. Horn and Hill 1966; Meredith and Stein 1983; Allman et al. 2009; Kayser et al. 2011; Olcese et al. 2013; Meredith et al. 2020). This class includes several subtypes of bimodal neurons:

- (i) Bimodal neurons that responded significantly only to the congruent presentation of auditory and visual response and that did not respond when either auditory or visual stimuli were presented alone (AV cells).
- (ii) Bimodal neurons that responded to both auditory and visual stimuli presented alone, but not to the combination of the two modalities (A, V cells).
- (iii) Bimodal neurons that responded to both unisensory stimuli and to their combinations (A, V, AV cells).

The fourth class, which has not been described previously, corresponds to “complex” multisensory neurons. We named these cells “complex” because of the profile of their responses. Depending on the stimulus category, these neurons displayed either unisensory or multisensory responses. Complex multisensory neurons were further subdivided according to the modalities to which they responded.

A first group of complex neurons behaved as *unimodal auditory* neuron with 1 or 2 stimulus categories and as *unimodal visual* neurons with the remaining categories (A & V cells). For example, a cell that responded significantly to the sound of the rattlesnake and to the image of the monkey would belong to this subtype. The other 3 groups of complex neurons presented *multimodal* responses to 1 or 2 stimulus categories and *unimodal* responses to the remaining stimulus categories.

Thus, neurons could be *unimodal visual* for 1 or 2 stimulus categories and *bimodal* for the remaining ones (V & AV cells). For example, a cell could respond as a unimodal visual cell for the noise stimuli and as a bimodal cell for the snake and/or rhesus stimuli.

Likewise, neurons could be *unimodal auditory* for 1 or 2 stimulus categories and *bimodal* for the remaining ones (A & AV neurons).

The fourth type of complex audiovisual neurons corresponds to auditory–visual–audiovisual neurons (A & V & AV); these cells were auditory for one stimulus category, visual for another category, and audiovisual for the last category. This subclassification is independent of the number of stimulus categories used, as it is based only on the modalities that actually activated the cells.

The statistical tests to classify the neurons were performed on the individual stimuli (i.e. visual macaque) and with all the stimuli of a given modality pooled together (i.e. visual). Thus, a neuron could be classified as visual because it responded significantly to one visual stimulus or because it responded when all responses to visual stimuli of all stimuli were grouped together.

We also computed peri-stimulus time histograms (PSTHs) to illustrate the time course of the responses. These PSTHs were computed following conventional methods, by summing the number of spikes occurring within 10-ms-wide bin across stimulus repeats, then normalizing this sum by the bin width to obtain a firing rate in spikes/s. The PSTHs were then smoothed with a 45-ms moving average.

Neurons' responses characterization

To characterize multisensory integration, we used the 2 indexes proposed by Avillac et al. (2007), which are derived from previously used indexes (Meredith and Stein 1986; Populin and Yin 2002): the first one is the amplification index (AMI), whose formula is

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

with AV the median of the mean firing rate per trial in the audiovisual conditions and U_{\max} the median of the mean firing rate per trial in the best unisensory condition. This index indicates whether the addition of another modality increases (response enhancement, index > 0) or decreases (response suppression, index < 0) the response amplitude relative to the best unisensory response.

The second index is the additivity index (ADI), whose formula is

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

with AV, V, and A the median of the mean firing rate per trial in the audiovisual, visual, and auditory conditions, respectively. This index allows categorizing neurons in 3 groups on the basis of the linearity of the multimodal integration: subadditive (index < 0), supraadditive (index > 0), or additive (index = 0).

When neurons were multisensory for more than one stimulus category, the corresponding indexes were averaged. With the formula presented above, ADI and AMI are restricted to the range -100% to +100%.

Two other indexes were computed to characterize the stimulus selectivity of the neurons' responses. The first is the selectivity index (SEI), whose formula is

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

with FR_{\min} and FR_{\max} the minimal and maximal responses, respectively, among the 9 responses. This index shows whether a neuron was selective for one stimulus (index close to 1) or whether it responded similarly to the best and worse stimuli (index close to 0).

We also computed a sparseness index (SPI), whose formula is

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

with FR_i the response to the stimulus i , and $n=9$ (number of stimuli). This index indicates whether the neuron responded similarly to all stimuli (index close to 1) or whether it responded exclusively to one or few stimuli (index << 1).

Latencies

Latencies were calculated using the half-rise latency method (Levick 1973; Nowak et al. 2010). To improve the temporal resolution while preserving a good signal-to-noise ratio, 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. The peak amplitude and the half-peak amplitude were determined. Only peaks with a half-peak amplitude higher than the mean + 3 SD in PSTH prestimulus baseline (-500-0 ms) were considered. The time after stimulus onset at which the half-peak amplitude is first reached corresponds to the half-rise

latency. A further constraint was that the amplitude remained \geq half-peak height for at least 7 consecutive ms. Latencies have been obtained for 69 neurons, yielding a total of 160 latencies as a given neuron could respond to several stimulus categories and modalities. Note that this method, which requires assessment of significance over the time course of the response, is more constrained than that used for determining presence of significant response over the whole stimulus presentation ("classification of neurons" above). This explains why the number of neurons with significant latencies is less than the number of neurons with significant responses. To examine the influence of stimulus modality, we reduced the dataset by taking, for each neuron, the shortest latency within each modality.

Data availability

The datasets supporting the current study have not been deposited in a public repository because they are still used for the analysis of local field potentials but are available from the corresponding author on request.

Results

Medial pulvinar contains auditory, visual, and audiovisual neurons

We recorded spiking activity in response to visual, auditory, and audiovisual stimuli in the medial pulvinar of 2 macaques engaged in a fixation task (Fig. 1). 374 single-units were recorded in 164 sites and 328 analyzed for responsiveness to the stimuli (46 neurons were excluded because of too low activity or fluctuating baseline). Most (213/328, 65%) medial pulvinar neurons responded to auditory, visual, and/or audiovisual stimuli. These single-units were all spontaneously active, with a median spontaneous firing rate of 3.9 spikes/s. During stimulus presentation, the neurons either showed no change in firing rate (no response), an increase of firing rate (mean + 4.2 spikes/s relative to spontaneous activity level, global population response Fig. 2A), or a decrease in activity (mean -1.2 spikes/s, global population response Fig. 2B).

The 213 responsive neurons were individually found to be auditory, visual, audiovisual, or nonspecific to one modality (19 neurons for which the response to at least one stimulus category was significant only when all modalities were pooled together—these neurons were not included in the analysis of multimodal interactions). Unisensory cells responded to only one sensory modality and responded identically to audiovisual stimuli. The 2 neurons presented in Fig. 2C, D are unisensory cells (2.C auditory, 2.D visual). The neuron presented in Fig. 2C was classified as a *unisensory auditory* neuron: the auditory stimuli induced an increase in activity that was statistically significant when compared with baseline activity. Similarly, there was a statistically significant increase in activity in response to the bimodal audiovisual stimuli, but the activity level was not statistically different from the one obtained in response to the auditory stimuli alone. Presentation of the visual stimuli had no significant effect on activity. The neuron presented in Fig. 2D was a *unisensory visual* neuron. The activity increased by the same amount in response to visual and bimodal audiovisual stimuli, but the activity did not change in the presence of the auditory stimuli presented alone. At the population level, the medial pulvinar appears to have slightly more auditory than visual unisensory neurons ($\chi^2=6,94$, $df=1$, $P=0.008$): among the 213 responsive neurons, 66 (31%) were classified as auditory, and 39 (18%) as visual (Fig. 3A).

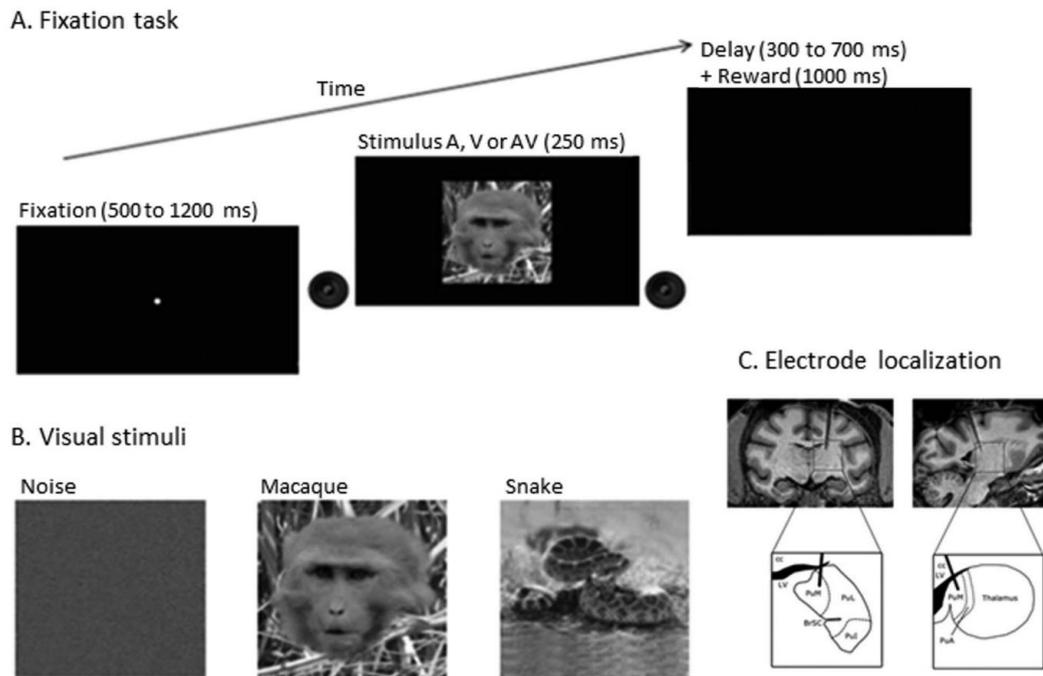


Fig. 1. Experimental design. A) The monkey sat in a primate chair in front of a computer screen. After fixation of the central point (for a random duration comprised between 500 and 1200 ms), an auditory, visual, or audiovisual stimulus was presented for 250 ms. The monkey had to maintain fixation during stimulus presentation to obtain a reward. B) Three static visual stimuli were presented (always the same picture for each): A picture of random dots, a macaque face and a rattlesnake. C) T3 MRI slices of the brain of monkey C in a frontal section (top, left) and in a sagittal section (top, right) showing electrode position. Drawings below MRI pictures show the cerebral regions delimited by the boxes in the MRI slices, labeled according to macaque brain atlases (Paxinos et al. 2000; Saleem and Logothetis 2007). PuM: Medial pulvinar, PuL: Lateral pulvinar, PuA: Anterior pulvinar, BrSC: Superior colliculus brachium, LV: Lateral ventricle, cc: Corpus callosum.

We found 53 audiovisual neurons (25% of the responsive neurons, Fig. 3A) whose response features corresponded to those described in previous studies (e.g. Stein and Meredith 1993; Allman et al. 2009; Kayser et al. 2011; Olcese et al. 2013; Meredith et al. 2020). In order to account for this anteriority, we named these neurons “classic” audiovisual neurons. These neurons could be further subclassified in 3 classes that correspond to the different types of bimodal neurons that have been previously described. The first class includes neurons that did not respond significantly to either auditory or visual stimuli when presented alone but that responded to the combined auditory–visual stimuli (Benevento et al. 1977; Meredith and Stein 1986; Olcese et al. 2013). It represents 81% of the classic audiovisual neurons in our sample. The second class, which represents 11% of the classic audiovisual neurons, groups cells which responded in all sensory conditions; an example is presented in Fig. 2E. For this neuron, the visual, auditory, and audiovisual stimuli induced an increase in activity that was statistically significant in all cases when compared with baseline activity. Such neurons have been described in many studies, for example in the superior colliculus (e.g. Horn and Hill 1966; Meredith and Stein 1983, 1986; Bell et al. 2001; Populin and Yin 2002). The third class corresponds to neurons with multisensory suppression (e.g. Meredith and Stein 1983, 1986; Meredith et al. 1987): they responded to both unimodal auditory and visual stimuli, but their response to the bimodal stimuli was not significant. They represent 8% of the classic audiovisual neurons.

Medial pulvinar contains complex audiovisual neurons

Thirty-six neurons were found to possess “complex” audiovisual responses (17% of the responsive neurons, Fig. 3A). These are cells for which the sensory modality that evoked a response depended on the stimulus category. For example, the neuron in Fig. 4 presented a statistically significant increase in activity in response to the noise stimulus in the visual, auditory, and audiovisual modalities. This neuron would therefore be classified as *bimodal* when the stimulus was the noise stimulus in either modality. Likewise, the neuron displayed a bimodal response when the snake stimulus was used, as the activity increased in both visual, auditory, and audiovisual modalities. However, when the macaque stimulus was used, a significant increase in activity was observed only in the visual and audiovisual modalities; this cell did not respond to the auditory macaque stimulus. Furthermore, it responded equally well to the visual and audiovisual macaque stimuli. Therefore, when macaque images or sounds were used as stimuli, this neuron showed features of a *unisensory visual* neuron. Given this dual response pattern, it was classified as visual-audiovisual complex multisensory neuron (V & AV), like 28% of the complex audiovisual neurons. We found 3 other types of complex audiovisual neurons (Fig. 3B): auditory-audiovisual (A & AV, 56% of the neurons), which responded as *unisensory auditory* neurons for 1 or 2 stimulus categories, and as *bimodal* neurons with the remaining categories (A & AV

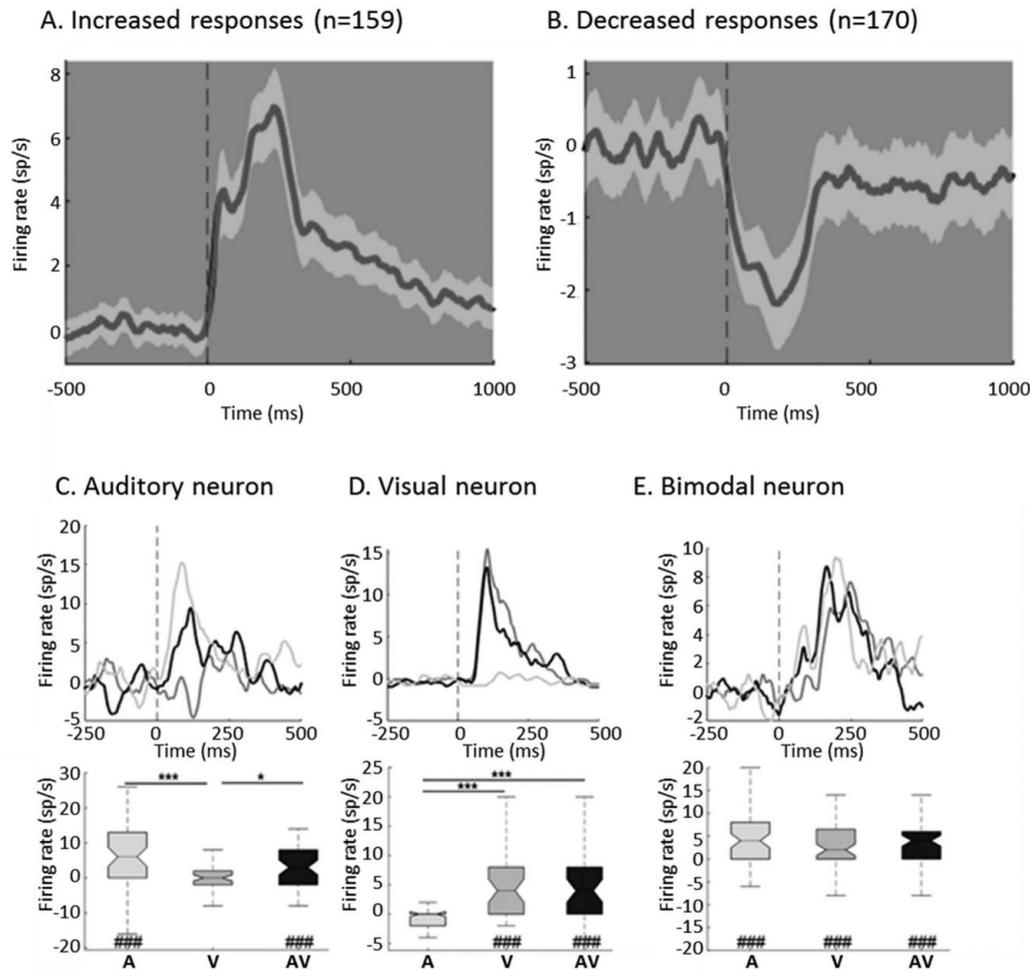


Fig. 2. Global responses and individual neuron examples. a and b) Global PSTHs representing the mean firing rate (sp/s) of neuronal populations according to the response types: increase (A) or decrease (B) in firing rate. Significant responses were averaged over all stimuli and all modalities. Since a given neuron could yield between 1 and 15 significant responses (9 individual stimuli, 3 modalities with all stimuli pooled, 3 categories with all modalities pooled), the total number of responses (159 + 170) is larger than the number of neurons with significant responses (213). Black line corresponds to the mean and gray shading to $\pm 95\%$ CI. c–e) Examples of auditory neuron (C), visual neuron (D), and classic bimodal audiovisual neuron (E). Top: PSTHs were calculated across all trials (all stimulus categories pooled) for a given modality (auditory in light gray, visual in gray, and audiovisual in black), with a bin width of 10 ms and smoothed with a 45-ms moving average. Bottom: Boxplots summarizing distributions of mean firing rates per trial for each stimulus presentation in response to auditory (A), visual (V), and audiovisual (AV) stimuli. Paired spontaneous activity measured during 500 ms before stimulus onset has been subtracted from each response. Responses were considered as significant when the distribution of firing rates during stimulus presentation was different from the distribution of preceding spontaneous firing rates, as tested with a Wilcoxon signed rank test. Sharps below boxplots indicate significance level: #, $P < 0.05$, ##, $P < 0.01$, and ###, $P < 0.001$. Modulation of response amplitude by the modalities was evaluated by the Kruskal–Wallis test, followed by Mann–Whitney tests between modality (P -values adjusted by Bonferroni correction). Asterisks above boxplots indicate significance level: *, $P < 0.05$, **, $P < 0.01$, and ***, $P < 0.001$.

neurons). We also encountered auditory–visual neurons (A & V, 8%), which behaved as unisensory auditory neuron with 1 or 2 stimulus categories and as unisensory visual neurons with the remaining categories. The last type of complex audiovisual neurons corresponds to auditory–visual–audiovisual neurons (A & V & AV, 8%); these cells were auditory for one stimulus category, visual for another category, and audiovisual for the last category. This subclassification is independent of the number of stimulus

categories used, as it is based only on the modalities that actually activated the cells.

Medial pulvinar neurons are poorly selective

The sparseness and the SEIs indicate that medial pulvinar neurons responded to many stimuli and tended to be poorly selective. The SPI quantifies the variability of the responses to all 9 stimuli used. It is indicative of a sparse representation when the index

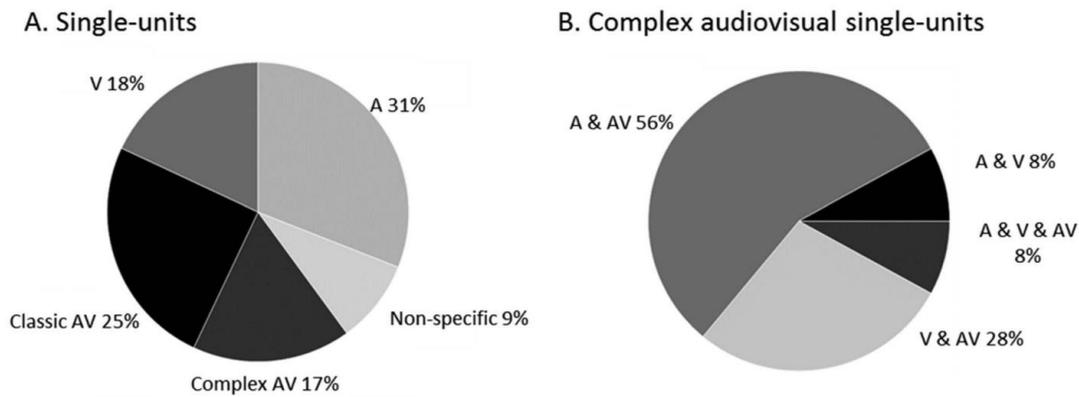


Fig. 3. Proportions of single-units classified by sensory modalities and multimodal integration types. A) Pie chart representing the proportions of single-units classified as unimodal visual, unimodal auditory, classic audiovisual, complex audiovisual, or nonspecific to a modality. B) Pie chart representing the proportions of complex audiovisual neurons, classified according to the modalities to which they responded.

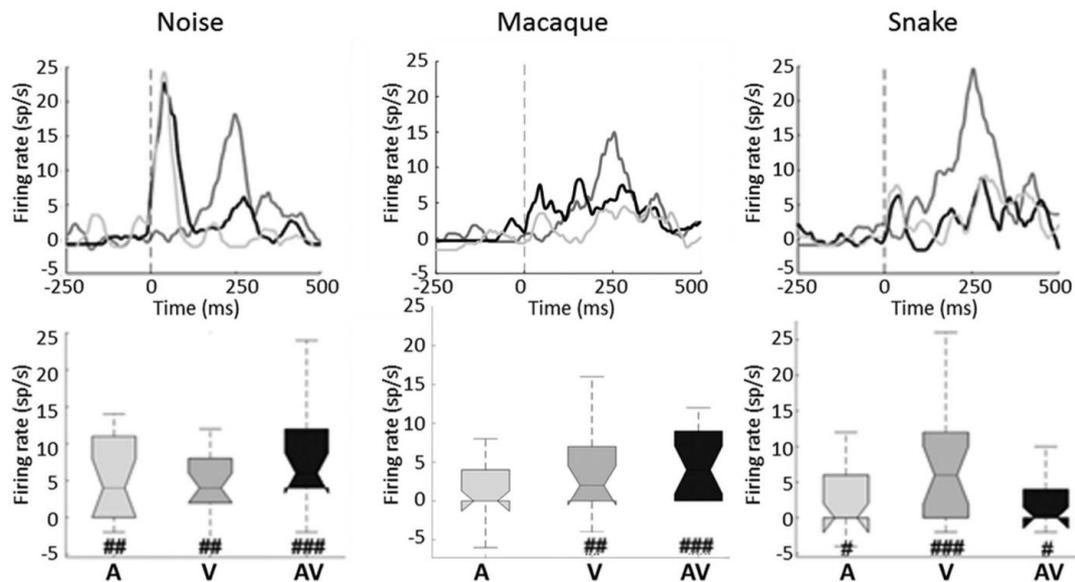


Fig. 4. Example of a complex audiovisual neuron. First column: Responses to noise stimuli; second column: Responses to macaque stimuli; third column: Responses to snake stimuli. Boxplots summarizing distributions of mean firing rate per trial (spontaneous activity subtracted) for each stimulus are shown below each corresponding PSTHs (auditory in light gray, visual in gray and audiovisual in black). This complex neuron was assigned to the visual modality for macaque stimulation and to the multisensory modality for noise and snake stimuli. Significance of responses was tested using Wilcoxon test (#: $P < 0.05$, ##: $P < 0.01$, and ###: $P < 0.001$). There was no significant modulation (enhancement or suppression) with the bimodal stimulation (Mann-Whitney test, adjusted P -values > 0.05).

approaches 0 and of a distributed representation when the index reaches values close to 1. In our sample, it ranges from 0.42 to 1, with a median at 0.93 (Fig. 5). The response features of unisensory neurons may bias the SPI toward high values. Indeed, unisensory neurons responded similarly to the unisensory and the corresponding audiovisual stimuli. However, the distribution of the SPI remained similar when computed only on multisensory neurons (minimum: 0.42, median: 0.93, and maximum: 0.99; not illustrated).

The SEI compares the response of the neuron to the best and the worst stimulus. An index close to 1 is indicative of a very selective neuron, which responded to only one stimulus, whereas an index close to 0 is indicative of a poorly selective neuron, which responded almost as well to the worst as to the best stimulus. The SEI ranges from 0.10 to 1, with a median at 0.43 (Fig. 5).

Figure 6 illustrate averaged PSTHs for each stimulus and modality. Although some neurons could respond selectively to one stimulus category, there was no overall preference for one

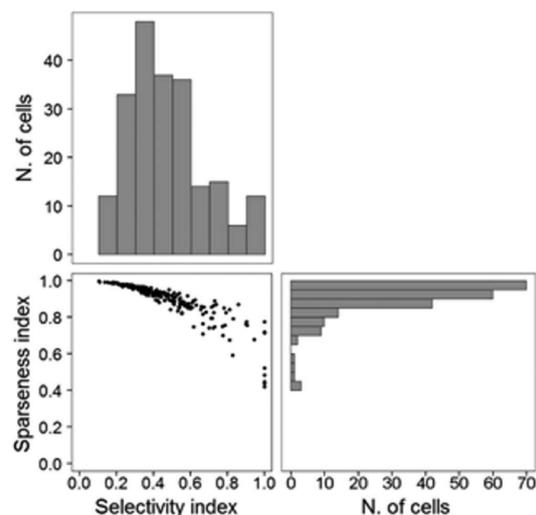


Fig. 5. Neuronal selectivity and sparseness. The SPIs of the 213 responding cells are plotted as a function of the SEIs (bottom left). Indexes distributions are shown on the top (SEI) and on the right (SPI). A SPI close to 1 is indicative of a neuron responding similarly to all stimuli. The SEI indicates whether the neuron responded to only one stimulus (index close to 1) or whether it responded equally well to the preferred and least preferred stimulus (index close to 0).

or another category at the population level. In addition, at the population level response, amplitudes were not different between snake, macaque, and noise stimuli, whatever the modality (Kruskal–Wallis test, all P -values > 0.05).

Multisensory integration in the medial pulvinar is subadditive and suppressive

Additivity and AMIs, calculated for each multisensory cell, revealed subadditive and suppressive multisensory integration at the population level in the medial pulvinar. The AMI allows determining if the multisensory response is enhanced (index > 0) or suppressed (index < 0) compared with the best unisensory response. The ADI informs about the linearity of interaction and can reveal subadditive (index < 0), additive (index = 0), or supra-additive (index > 0) interactions between unisensory and multisensory responses.

AMI ranges between -61% and 34% . At the population level, the AMI revealed a dominance of suppressive interaction (median = -3% ; sign test, $P = 0.004$).

ADI ranges between -74% and 13% . Unsurprisingly, at the population level, the ADI revealed an essentially subadditive audiovisual interaction (median = -34% ; sign test, $P = 10^{-23}$). There is a continuum from subadditive and depressed to supra-additive and enhanced responses (Fig. 7) and the majority of the cells are subadditive depressed cells.

Faster responses for auditory and audiovisual than for visual stimuli

Stimulus modality strongly affected response latencies (Kruskal–Wallis test, $P < 0.0001$). The medians of the half-rise latencies for auditory and audiovisual responses were 89 ms ($n = 35$) and 75 ms ($n = 46$), respectively. The distributions for auditory and

audiovisual latencies largely overlapped and did not differ significantly (Posthoc Dunn's test, $P > 0.99$). Visual latencies, with a median equal to 141 ms ($n = 30$), were longer than both auditory ($P = 0.003$) and audiovisual latencies ($P < 0.0001$). The cumulative distribution shows a systematic lag for visual responses by about 50 ms (Fig. 8).

Latencies were also compared between stimuli in each modality. These comparisons did not reveal differences for the auditory and audiovisual modalities (mixed effect model, $P = 0.13$ and 0.09 , respectively). However, as summarized in Fig. 8B, differences between stimuli were observed in the visual modality ($P = 0.01$) and revealed longer latencies for macaque stimulus (median 183 ms, $n = 18$) compared with noise (median 137 ms, $n = 13$) and snake (median 150 ms, $n = 15$) (Posthoc Tukey's test: $P = 0.002$ for comparison between macaque and noise, $P = 0.02$ between snake and macaque, $P = 0.06$ between noise and snake).

Sensory modalities are intermingled in the medial pulvinar

A 3D map was constructed to report the location of the recording sites in the explored region (2D representation in Fig. 9). No topographic organization is visible for the sample of recorded neurons: neurons of all types were present in variable proportions at each recording site. This was confirmed by a PCA in 3D space by using the three dimensions of recording site coordinates (AP, ML, and depth).

Discussion

Unisensory and multisensory neurons in the medial pulvinar

In the present study, we investigated neuronal responses to auditory, visual, and audiovisual stimuli in the medial pulvinar of awake monkeys. Numerous studies have demonstrated neuronal responses to visual stimuli in the pulvinar (Mathers and Rapisardi 1973; Gattass et al. 1978; Avanzini et al. 1980; Benevento and Miller 1981; Wilke et al. 2009; Maior et al. 2010; Komura et al. 2013; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013, 2014, 2016), although few studies have specifically examined the medial part of the pulvinar (Maior et al. 2010; Van Le et al. 2013). A few studies have also shown the presence of responses to auditory (Gattass et al. 1978; Yirmiya and Hocherman 1987), somatosensory (Mathers and Rapisardi 1973; Gattass et al. 1978; Avanzini et al. 1980), and olfactory stimuli (Gattass et al. 1978) in the pulvinar. Only one study has documented multisensory interactions in the cat pulvinar (Avanzini et al. 1980); suppressive interactions were reported for somesthetic and visual stimuli. We confirmed that pulvinar neurons are responsive to visual stimulations and auditory stimulations. We also reported multisensory audiovisual neurons and we described and quantified multisensory integration in the medial pulvinar. Most of the multisensory neurons that we encountered correspond to previously described bimodal cells (e.g. Horn and Hill 1966; Benevento et al. 1977; Stein and Meredith 1993; Olcese et al. 2013; Meredith et al. 2020). There exist another type of multimodal cells, the modulatory (or subthreshold) neurons: neurons responding to a single modality when tested with unimodal stimuli (similarly to unisensory cells), but for which the unisensory response would have been different from that obtained with the audiovisual stimuli. Although often observed in cortex (Allman and Meredith 2007; Avillac et al. 2007; Meredith et al. 2020), we did not find such cell in our sample. However, some of our bimodal neurons were modulated and presented responses

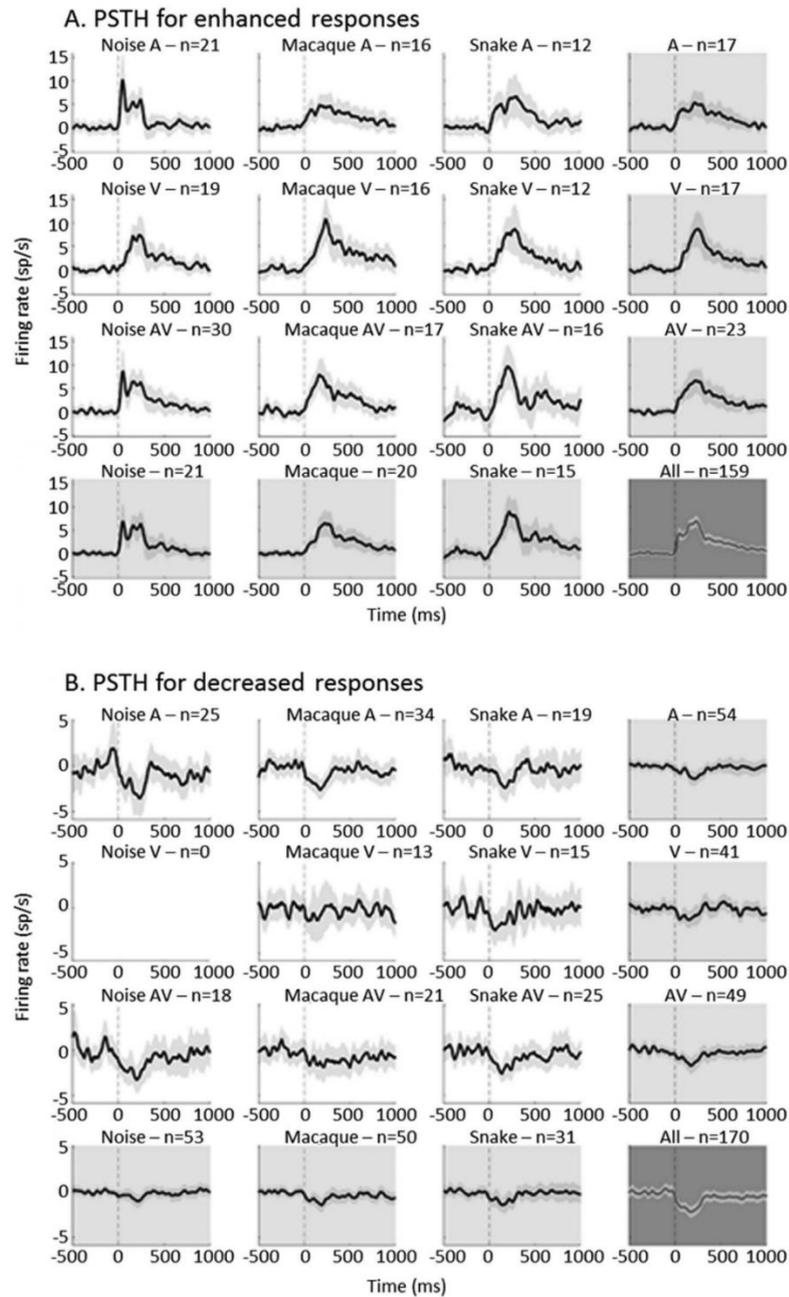


Fig. 6. Global responses of neuronal populations according to the response types. Global PSTHs representing the average firing rate (sp/s) of neuronal populations according to the responses types, for each stimulus and modality: Excitatory (A) or inhibitory (B) responses. Each row of PSTHs (top to bottom) corresponds to auditory, visual, audiovisual, and pooled modality conditions. Each column of PSTHs (left to right) corresponds to noise, macaque, snake, and pooled stimuli conditions. For each PSTH, we only used the neurons showing a significant response to the corresponding stimulus (or pooled stimuli). Responses were averaged over all neurons showing a statistically significant excitatory (A) or inhibitory (B) response for each stimulus, without (white background) or after (gray background) pooling across stimuli or modalities. The mean spontaneous activity has been subtracted before averaging. The PSTH with the dark gray background represents population average for all enhanced or all decreased responses (all the responses used for the PSTHs with white backgrounds) (same as Fig. 2A, B). Black line corresponds to the mean and gray shading to $\pm 95\%$ CI.

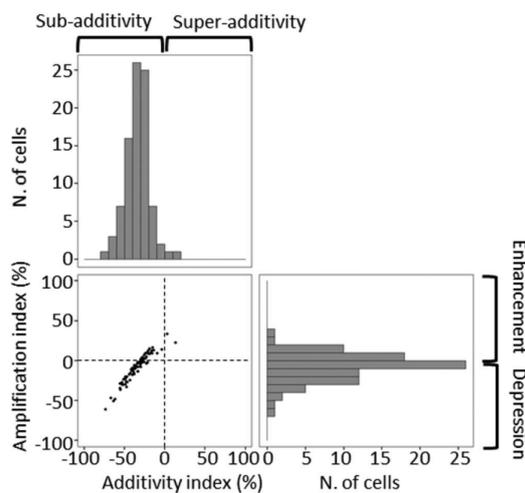


Fig. 7. Multisensory integration: additivity and AMIs. The AMIs of 96 multisensory cells are plotted as a function of ADIs (bottom left). Indexes distributions are shown on the top (ADI) and on the right (AMI). The brackets are merely indicative of the meaning of the index values and are not intended to indicate statistical significance.

statistically different between the unisensory and the audiovisual stimuli.

Another novelty in our results lies in the identification of complex audiovisual neurons. The modality to which these neurons responded depended on the stimulus category. This type of neurons has not been described previously. Indeed, identifying these neurons requires different types of multisensory stimuli. Instead, previous studies most often relied on the use of a single multisensory stimulus.

Multisensory integration in the medial pulvinar

The presence of numerous audiovisual neurons prompted us to examine their multisensory integration properties. Multisensory integration was globally suppressive ($AMI < 0$) and subadditive ($ADI < 0$). Studies on multisensory integration performed in the superior colliculus of anesthetized and awake cats and monkeys (Meredith and Stein 1983, 1986; Meredith et al. 1987; Wallace et al. 1996, 1998; Bell et al. 2001; Perrault Jr et al. 2003) reported either response suppression or response enhancement, depending on stimulus features. Enhanced responses were most often observed when stimuli were coincident in space and time and when stimulus intensities were in the low to medium range. Studies examining multisensory integration in cortex reported varying degrees of bimodal interactions. Some studies reported a dominance of suppressive effect (Benevento et al. 1977; Sugihara et al. 2006; Avillac et al. 2007; Kayser et al. 2008), other studies a dominance of enhanced responses (Wallace et al. 1992; Allman and Meredith 2007; Olcese et al. 2013) and still other studies found roughly equivalent numbers of suppressed and enhanced cells (Barracough et al. 2005; Meredith et al. 2020). As in the superior colliculus, manipulation of stimulus congruency and intensities can alter and possibly reverse the sign of multimodal interactions (Avillac et al. 2007; Kayser et al. 2008; Olcese et al. 2013).

In addition to the recording sites and stimulus features, the task can also influence multisensory interactions: Bell et al.

(2003) showed that the mere presentation of the fixation point could decrease multisensory integration in the superior colliculus. However, in our study, the fixation point was extinguished during the presentation of the visual and auditory stimuli. Another explanation for the dominance of suppressive multisensory integration is the strength of the stimuli: our stimuli were well above perception threshold. According to the law of inverse effectiveness (Meredith and Stein 1983, 1986), weak stimuli benefit more from multisensory integration and favor the occurrence of enhanced responses (Meredith and Stein 1986; Perrault Jr et al. 2003; Kayser et al. 2008). Finally, in our behavioral task, the audiovisual stimuli had no more value than the unisensory stimuli. Multisensory integration was not mandatory for the task. This could also have contributed to the occurrence of subadditive and suppressive audiovisual interactions.

Latencies

Our study disclosed median latencies of 89 ms for auditory stimuli, 75 ms for audiovisual stimuli, and 141 ms for visual stimuli. One study reported a range of visual latencies comparable to ours (Maier et al. 2010), while shorter latencies have been reported in the pulvinar in other studies (Petersen et al. 1985; Nguyen et al. 2013; Van Le et al. 2013). Differences between studies could explain this discrepancy: first, our method for latency measurement is different from that used in these studies; second, our recordings were restricted to the medial pulvinar.

We found that visual latencies were much longer, by about 50 ms, than auditory latencies. Longer visual latencies have been observed in the superior colliculus in awake (Wallace et al. 1998; Populin and Yin 2002) and anesthetized (Meredith et al. 1987; Wallace et al. 1996) animals, with comparable or even larger differences (50–80 ms). Studies exploring multimodal cortical areas have also shown longer latencies for visual responses compared with auditory responses (Bruce et al. 1981; Schlack et al. 2005).

It is known that the strength of cross-modal interactions depends on the relative timing of each stimulus modality (Meredith et al. 1987). However, we did not adjust the stimulus onsets to account for the difference in latency between modalities. One reason for not doing this is that we had no a priori knowledge of what the latency difference would be in the medial pulvinar. Another reason is that, in natural settings, objects may manifest as simultaneous auditory and visual cues, although our daily lives furnishes many instances of visual cues preceding auditory cues, and vice versa. It is to be noticed that interactions are quite close to optimal with a temporal disparity of ± 100 ms (Allman and Meredith 2007). Moreover, the temporal overlap of the responses to auditory and visual stimuli (Fig. 6) suggests that multisensory interactions would have ample room to develop despite differences in onset latency.

Functions of the medial pulvinar

The functional role of the pulvinar remains largely unknown, yet some hypotheses have been put forward (Froese et al. 2021).

Anatomical studies have shown many sensory connections with the pulvinar (Cappe et al. 2007; Cappe, Rouiller, et al. 2009), overlapping territories of projections from different sensory cortices to the medial pulvinar (Cappe, Rouiller, et al. 2009) and projections from the medial pulvinar to the premotor cortex (Cappe, Morel, et al. 2009). This suggested that the medial pulvinar is a place of sensorimotor convergence. Our study indeed demonstrates that the medial pulvinar contains multisensory audiovisual neurons with various multisensory integration characteristics.

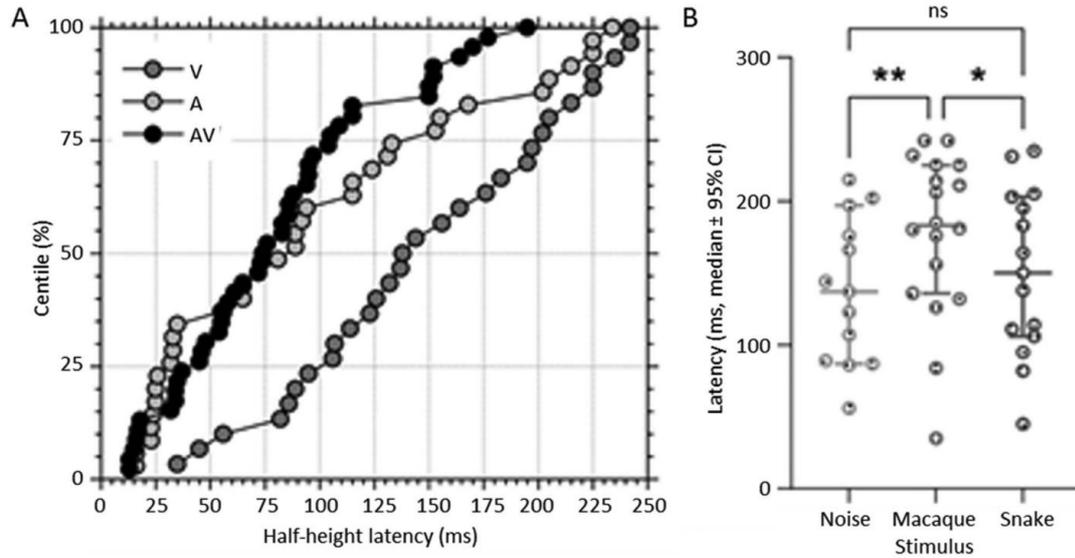


Fig. 8. Latencies of medial pulvinar neurons. A) Cumulative distribution of half-rise latencies for each modality: Visual (V, 30 latencies) in gray, auditory (A, 35 latencies) in light gray, and audiovisual (AV, 46 latencies) in black. In order to have a single value per neuron and modality, only the shortest latency within each modality was taken into account. B) Distribution of half-rise latencies for visual responses produced by the presentation of noise ($n=13$), macaque ($n=18$), and snake ($n=15$) pictures. Dots represent individual data, horizontal central bars correspond to the medians, and error bars indicate the 95% confidence interval of the medians. Latencies were significantly longer for responses to macaque stimuli. Asterisks indicate significance level obtained with Posthoc Tukey's test: * : $P < 0.05$; ** : $P < 0.01$.

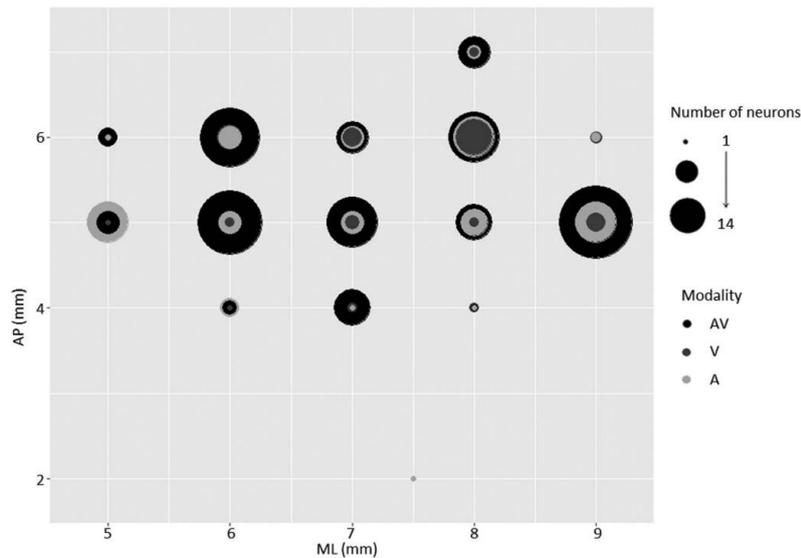


Fig. 9. Sensory modalities are intermingled in the medial pulvinar. Topographic representation of neuronal responses to each modality. Representation of response modalities of the 213 cells with significant responses as a function of the anteroposterior (y axis, from 2 to 6 mm) and mediolateral (x axis, from 5 to 9 mm) coordinates of electrode penetration sites. Response modality is gray-scale-coded: Light gray corresponds to auditory neurons, dark gray to visual neurons and black to classic and complex audiovisual neurons pooled together. The radius of the circles is proportional to the number of neurons that responded to each modality.

It has been hypothesized that the pulvinar plays a major role as mediator or modulator of signal transfer between cortical areas (Saalmann and Kastner 2011; Benarroch 2015). Indeed,

the replication principle postulates that all directly linked cortical areas would also be indirectly connected via the pulvinar (Sherman 2016, 2017). These cortico-pulvino-cortical pathways

would improve the signal-to-noise ratio of information transmitted by modulating the synchrony between these areas (Fries 2015). These cortico-thalamo-cortical pathways would be faster than cortico-cortical projections. The multimodal convergence and interactions we report at the single-unit level suggest that the replication principle could also apply to multisensory-motor interactions between distant cortical regions (Sherman and Guillery 2002; Cappe, Morel, et al. 2009).

Considering abovementioned 3 points, the pulvinar would be involved in sensory distractor filtering (Fischer and Whitney 2012) and in visual selection and attention (Saalmann and Kastner 2009), allowing the detection of important stimuli (behaviorally relevant or requiring fast motor responses for example). In addition, the pulvinar may be an important modulator of behavioral flexibility, contributing to the selection of sensory inputs (Froese et al. 2021).

Current hypotheses state that the pulvinar has evolved by selection pressure to allow fast and accurate detection of predators such as snakes or emotional faces (Isbell 2006; Maier et al. 2010; Van Le et al., 2013, 2014, 2016; Arend et al. 2015). Moreover, threat recognition is altered in patients with lesions restricted to the medial part of the pulvinar (Ward et al. 2007). Unlike in the studies by Van Le et al. (2013, 2014), we found that the strength of the response to snake and macaque stimuli were similar. This discrepancy may be explained by the fact that our monkeys were keeping fixation while passively viewing or listening to the stimuli. We also repeatedly used a single potentially threatening stimulus to which the monkey had probably quickly become accustomed. On the other hand, and in agreement with these previous studies (Van Le et al. 2013, 2014), we found that visual latencies were faster for snake compared with macaque faces. Our multisensory indexes revealed mostly suppressive and subadditive interactions. Although beyond the scope of our data, we hypothesize that relevant and unexpected multimodal stimuli would lead to response enhancement and possibly supra-additive integration in order to trigger faster adaptive responses. One perspective to explore this function would be to record neuronal activity in response to stimuli of different saliency and of varying relevance for the monkey while monitoring its behavioral response.

Acknowledgments

We would like to thank Amirouche Sadoun and the technical team for animal care.

Funding

This work was supported by the French National Research Agency (ANR) (ANR-12PDOC-0008 and ANR-16-CE37-0009-01).

Conflict of interest statement: None declared.

References

- Allan AE, Procyk CA, Brown TM, Lucas RJ. Convergence of visual and whisker responses in the primary somatosensory thalamus (ventral posterior medial region) of the mouse. *J Physiol*. 2017;595(3):865–881.
- Allman BL, Meredith MA. Multisensory processing in “unimodal” neurons: cross-modal subthreshold auditory effects in cat Extrastriate visual cortex. *J Neurophysiol*. 2007;98(1):545–549.
- Allman BL, Keniston LP, Meredith MA. Not just for bimodal neurons anymore: the contribution of unimodal neurons to cortical multisensory processing. *Brain Topogr*. 2009;21(3–4):157–167.
- Ansorge J, Wu C, Shore SE, Krieger P. Audiotactile interactions in the mouse cochlear nucleus. *Sci Rep*. 2021;11(1):6887.
- Arend I, Henik A, Okon-Singer H. Dissociating emotion and attention functions in the pulvinar nucleus of the thalamus. *Neuropsychology*. 2015;29(2):191–196.
- Avanzini G, Broggi G, Franceschetti S, Spreafico R. Multisensory convergence and interaction in the pulvinar-lateralis posterior complex of the cat’s thalamus. *Neurosci Lett*. 1980;19(1):27–32.
- Avillac M, Ben Hamed S, Duhamel J-R. Multisensory integration in the ventral intraparietal area of the macaque monkey. *J Neurosci*. 2007;27(8):1922–1932.
- Barraclough NE, Xiao D, Baker CI, Oram MW, Perrett DI. Integration of visual and auditory information by superior temporal sulcus neurons responsive to the sight of actions. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(3):377–391.
- Bell AH, Corneil BD, Meredith MA, Munoz DP. The influence of stimulus properties on multisensory processing in the awake primate superior colliculus. *Can J Exp Psychol*. 2001;55(2):123–132.
- Bell AH, Corneil BD, Munoz DP, Meredith MA. Engagement of visual fixation suppresses sensory responsiveness and multisensory integration in the primate superior colliculus. *Eur J Neurosci*. 2003;18(10):2867–2873.
- Benarroch EE. Pulvinar: associative role in cortical function and clinical correlations. *Neurology*. 2015;84(7):738–747.
- Benevento LA, Miller J. Visual responses of single neurons in the caudal lateral pulvinar of the macaque monkey. *J Neurosci*. 1981;1(11):1268–1278.
- Benevento LA, Standage GP. 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. *J Comp Neurol*. 1983;217(3):307–336.
- Benevento LA, Fallon J, Davis BJ, Rezak M. Auditory-visual interaction in single cells in the cortex of the superior temporal sulcus and the orbital frontal cortex of the macaque monkey. *Exp Neurol*. 1977;57(3):849–872.
- Bieler M, Xu X, Marquardt A, Hanganu-Opatz IL. Multisensory integration in rodent tactile but not visual thalamus. *Sci Rep*. 2018;8(1):15684.
- Bruce C, Desimone R, Gross CG. Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol*. 1981;46(2):369–384.
- Cappe C, Barone P. Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur J Neurosci*. 2005;22(11):2886–2902.
- Cappe C, Morel A, Rouiller EM. Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience*. 2007;146(3):1371–1387.
- Cappe C, Morel A, Barone P, Rouiller EM. The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cereb Cortex*. 2009;19(9):2025–2037.
- Cappe C, Rouiller EM, Barone P. Multisensory anatomical pathways. *Hear Res*. 2009;258(1–2):28–36.
- Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H. Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci*. 2002;22(13):5749–5759.
- Falchier A, Cappe C, Barone P, Schroeder CE. Sensory convergence in low-level cortices. In: *The new handbook of multisensory processing*; 2011. pp. 67–79.

- Fischer J, Whitney D. Attention gates visual coding in the human pulvinar. *Nat Commun.* 2012;3(1):1051.
- Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron.* 2015;88(1):220–235.
- Froesel M, Cappe C, Ben Hamed S. A multisensory perspective onto primate pulvinar functions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;125: 231–243.
- Gattass R, Sousa APB, Oswaldo-Cruz E. Single unit response types in the pulvinar of the cebus monkey to multisensory stimulation. *Brain Res.* 1978;158(1):75–87.
- Ghazanfar AA, Schroeder CE. Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci.* 2006;10(6):278–285.
- Grueters K, Groh J. Sounds and beyond: multisensory and other non-auditory signals in the inferior colliculus. *Front Neural Circuits.* 2012;6. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00096>.
- Gutierrez C, Cola MG, Seltzer B, Cusick C. Neurochemical and connective organization of the dorsal pulvinar complex in monkeys. *J Comp Neurol.* 2000;419(1):61–86.
- Heeringa AN, Wu C, Shore SE. Multisensory integration enhances temporal coding in ventral Cochlear nucleus bushy cells. *J Neurosci.* 2018;38(11):2832–2843.
- Homman-Ludiye J, Mundinano IC, Kwan WC, Bourne JA. Extensive connectivity between the medial Pulvinar and the cortex revealed in the marmoset monkey. *Cereb Cortex.* 2020;30(3): 1797–1812.
- Horn G, Hill RM. Responsiveness to sensory stimulation of units in the superior colliculus and subjacent tectotegmental regions of the rabbit. *Exp Neurol.* 1966;14(2):199–223.
- Isbell LA. Snakes as agents of evolutionary change in primate brains. *J Hum Evol.* 2006;51(1):1–35.
- Jones EG, Burton H. A projection from the medial pulvinar to the amygdala in primates. *Brain Res.* 1976;104(1):142–147.
- Kayser C, Petkov CI, Logothetis NK. Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb Cortex.* 2008;18(7):1560–1574.
- Kayser C, Lakatos P, Meredith MA. Cellular physiology of cortical multisensory processing. In: Stein BE, editors. *The new handbook of multisensory processing*. Cambridge, MA: MIT Press; 2011. pp. 115–134.
- Komura Y, Nikkuni A, Hirashima N, Uetake T, Miyamoto A. Responses of pulvinar neurons reflect a subject's confidence in visual categorization. *Nat Neurosci.* 2013;16(6):749–755.
- Lakatos P, Chen CM, O'Connell MN, Mills A, Schroeder CE. Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron.* 2007;53(2):279–292.
- Leinonen L, Hyvärinen J, Nyman G, Linnankoski I. I. Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. *Exp Brain Res.* 1979;34(2):299–320.
- Levick WR. Variation in the response latency of cat retinal ganglion cells. *Vis Res.* 1973;13(4):837–853.
- Maier RS, Hori E, Tomaz C, Ono T, Nishijo H. The monkey pulvinar neurons differentially respond to emotional expressions of human faces. *Behav Brain Res.* 2010;215(1):129–135.
- Mathers LH, Rapisardi SC. Visual and somatosensory receptive fields of neurons in the squirrel monkey pulvinar. *Brain Res.* 1973;64: 65–83.
- Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M. Neurons in the thalamic CM-pf complex supply striatal neurons with information about Behaviorally significant sensory events. *J Neurophysiol.* 2001;85(2):960–976.
- Meredith MA, Stein BE. Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science.* 1983;221(4608): 389–391.
- Meredith MA, Stein BE. Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol.* 1986;56(3):640–662.
- Meredith M, Nemitz J, Stein B. Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *J Neurosci.* 1987;7(10):3215–3229.
- Meredith MA, Keniston LP, Prickett EH, Bajwa M, Cojanu A, Clemo HR, Allman BL. What is a multisensory cortex? A laminar, connective, and functional study of a ferret temporal cortical multisensory area. *J Comp Neurol.* 2020;528(11):1864–1882.
- Morel A, Liu J, Wannier T, Jeanmonod D, Rouiller EM. Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in the macaque monkey. *Eur J Neurosci.* 2005;21(4):1007–1029.
- Nguyen MN, Hori E, Matsumoto J, Tran AH, Nishijo H. Neuronal responses to face-like stimuli in the monkey pulvinar. *Eur J Neurosci.* 2013;37(1):35–51.
- Nowak LG, Sanchez-Vives MV, McCormick DA. Spatial and temporal features of synaptic to discharge receptive field transformation in cat area 17. *J Neurophysiol.* 2010;103(2):677–697.
- Olcese U, Iurilli G, Medini P. Cellular and synaptic architecture of multisensory integration in the mouse neocortex. *Neuron.* 2013;79(3):579–593.
- Paxinos G, Huang X-F, Toga AW. *The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. Cambridge, MA: Academic Press; 2000.
- Perrault TJ Jr, Vaughan JW, Stein BE, Wallace MT. Neuron-specific response characteristics predict the magnitude of multisensory integration. *J Neurophysiol.* 2003;90(6):4022–4026.
- Petersen SE, Robinson DL, Keys W. Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual responses and their modulation. *J Neurophysiol.* 1985;54(4):867–886.
- Populin LC, Yin TCT. Bimodal interactions in the superior colliculus of the behaving cat. *J Neurosci.* 2002;22(7):2826–2834.
- Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS. Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1997;379(3):313–332.
- Saalmann YB, Kastner S. Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Curr Opin Neurobiol.* 2009;19(4):408–414.
- Saalmann YB, Kastner S. Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Neuron.* 2011;71(2):209–223.
- Saleem KS, Logothetis NK. *A combined MRI and histology atlas of the rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2007.
- Schlack A, Sterbing-D'Angelo SJ, Hartung K, Hoffmann K-P, Bremmer F. Multisensory space representations in the macaque ventral intraparietal area. *J Neurosci.* 2005;25(18):4616–4625.
- Sherman SM. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci.* 2016;19(4):533–541.
- Sherman SM. Functioning of circuits connecting thalamus and cortex. *Compr Physiol.* 2017;7(2):713–739.
- Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci.* 2002;357(1428):1695–1708.
- Snow JC, Allen HA, Rafal RD, Humphreys GW. Impaired attentional selection following lesions to human pulvinar: evidence for homology between human and monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10):4054–4059.
- Stein BE, Meredith MA. *The merging of the senses*. Cambridge, MA: MIT Press; 1993.
- Stein BE, Stanford TR. Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(4): 255–266.

- Sugihara T, Diltz MD, Averbeck BB, Romanski LM. Integration of auditory and visual communication information in the primate ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurosci*. 2006;26(43):11138–11147.
- Trojanowski JQ, Jacobson S. Peroxidase labeled subcortical afferents to pulvinar in rhesus monkey. *Brain Res*. 1975;97(1):144–150.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Nguyen M, Hori E, Maior RS, Tomaz C, Tran AH, Ono T, Nishijo H. Pulvinar neurons reveal neurobiological evidence of past selection for rapid detection of snakes. *PNAS*. 2013;110(47):19000–19005.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Quang Le V, Hori E, Tran AH, Maior RS, Tomaz C, Ono T, Nishijo H. Monkey pulvinar neurons fire differentially to snake postures. *PLoS One*. 2014;9(12):e114258.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Quang Le V, Nishimauru H, Hori E, Maior RS, Tomaz C, Ono T, Nishijo H. Snakes elicit earlier, and monkey faces, later, gamma oscillations in macaque pulvinar neurons. *Sci Rep*. 2016;6(1):20595–20605.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE. Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Exp Brain Res*. 1992;91(3):484–488.
- Wallace MT, Wilkinson LK, Stein BE. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J Neurophysiol*. 1996;76(2):1246–1266.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE. Multisensory integration in the superior colliculus of the alert cat. *J Neurophysiol*. 1998;80(2):1006–1010.
- Wang Y, Celebrini S, Trotter Y, Barone P. Visuo-auditory interactions in the primary visual cortex of the behaving monkey: electrophysiological evidence. *BMC Neurosci*. 2008;9(1):79–94.
- Ward R, Arend I. An object-based frame of reference within the human pulvinar. *Brain J Neurol*. 2007;130(9):2462–2469.
- Ward R, Calder AJ, Parker M, Arend I. Emotion recognition following human pulvinar damage. *Neuropsychologia*. 2007;45(8):1973–1978.
- Wilke M, Mueller K-M, Leopold DA. Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. *PNAS*. 2009;106(23):9465–9470.
- Wilke M, Turchi J, Smith K, Mishkin M, Leopold DA. Pulvinar inactivation disrupts selection of movement plans. *J Neurosci*. 2010;30(25):8650–8659.
- Wilke M, Schneider L, Dominguez-Vargas A-U, Schmidt-Samoa C, Miloserdov K, Nazzari A, Dechent P, Cabral-Calderin Y, Scherberger H, Kagan I, et al. Reach and grasp deficits following damage to the dorsal pulvinar. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2018;99:135–149.
- Yirmiya R, Hoehnerman S. Auditory- and movement-related neural activity interact in the pulvinar of the behaving rhesus monkey. *Brain Res*. 1987;402(1):93–102.
- Zhou Y-D, Fuster JM. Somatosensory cell response to an auditory cue in a haptic memory task. *Behav Brain Res*. 2004;153(2):573–578.

4.4 Résultats local field potentials

163 sessions d'enregistrement ont été étudiées pour les local field potentials (LFP).

Dans le domaine temporel, à l'échelle de la population (moyenne de tous les enregistrements), on obtient des potentiels évoqués auditif, visuel et audiovisuel dans le pulvinar médian. Statistiquement parlant, ces trois potentiels sont significativement différents (Figure 19).

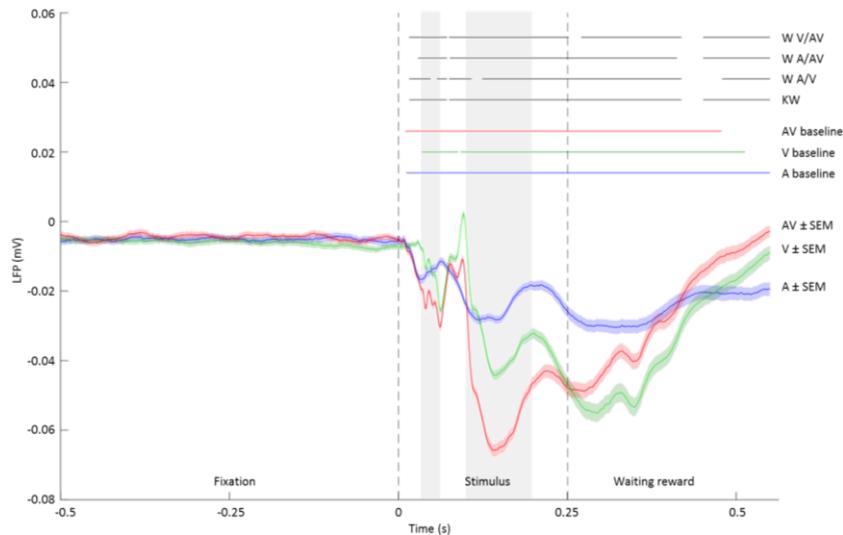


Figure 19 : potentiels évoqués auditifs, visuels et audiovisuels, moyennés sur tous les enregistrements

Les traits horizontaux indiquent les temps où les tests statistiques sont positifs (tests de comparaison de chaque réponse à la baseline en bleu, vert, rouge, tests de comparaisons des trois réponses ensemble (Kruskal-Wallis, KW) puis des réponses deux à deux (Wilcoxon, W : W A/V, W A/AV, W V/AV) en noir).

À l'échelle individuelle (classification de chaque enregistrement en fonction de ses réponses), on obtient 99 % d'enregistrements multisensoriels et 1 % (un seul enregistrement) unisensoriel, auditif. Aucun enregistrement dans le domaine temporel n'est strictement visuel. Parmi les 162 enregistrements multisensoriels, 156 répondent aux stimulations auditives, visuelles et audiovisuelles.

Dans le domaine fréquentiel, les cartes temps-fréquence ont été calculées pour chaque enregistrement afin de déterminer les bandes de fréquences d'intérêt. La puissance moyenne de quatre bandes de fréquences d'intérêt a été calculée (4,5-8,5 Hz, 8,5-20 Hz, 35-60 Hz, 60-120 Hz), ainsi que celle de l'ensemble des enregistrements, ce qui donne les graphiques suivants (Figure 20) :

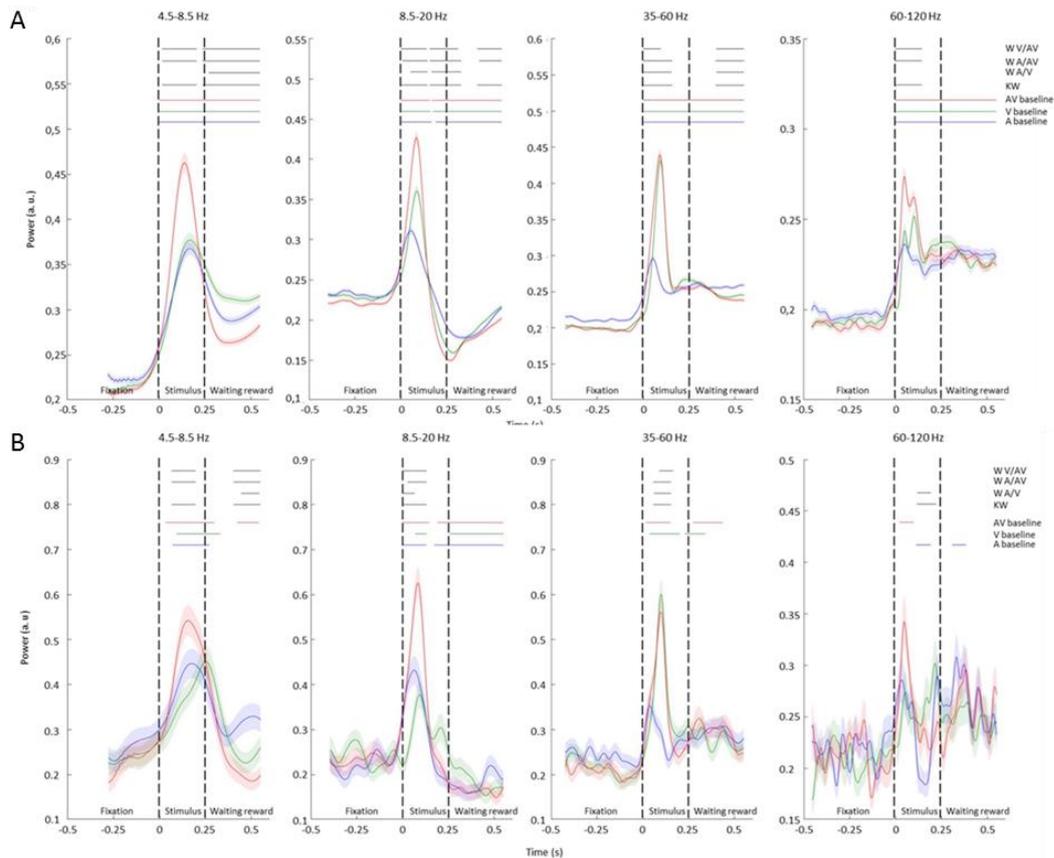


Figure 20 : puissance dans chaque bande de fréquences pour chaque modalité, pour tous les enregistrements moyennés ensemble (A) ou pour un seul enregistrement (B)

Les traits horizontaux indiquent les temps où les tests statistiques sont positifs (tests de comparaison de chaque réponse à la baseline en bleu, vert, rouge, tests de comparaisons des trois réponses ensemble (Kruskal-Wallis, KW) puis des réponses deux à deux (Wilcoxon, W : W A/V, W A/AV, W V/AV) en noir).

À l'échelle de la population (Figure 20.A), on observe une réponse auditive, visuelle et audiovisuelle, toutes les trois différentes, dans les quatre bandes de fréquences (excepté les réponses visuelles et auditives qui ne sont pas statistiquement différentes dans la bande de fréquences 60-120 Hz).

Les réponses sont beaucoup plus diverses quand les enregistrements sont étudiés individuellement. Notamment, les réponses varient, pour un enregistrement donné, selon la bande de fréquences étudiée. Par exemple, l'enregistrement présenté en Figure 20.B répond aux stimuli auditifs, visuels et audiovisuels dans les deux bandes de basses fréquences (4,5-8,5 Hz et 8,5-20 Hz). Il est multisensoriel pour ces deux bandes de fréquences. Dans la bande de fréquences 35-60 Hz, cet enregistrement répond aux stimuli visuels et audiovisuels, de manière différente. Il est multisensoriel. Dans la bande de fréquences 60-120 Hz, il répond aux stimuli auditifs et audiovisuels, mais sans différence : il est auditif. Cet enregistrement est donc audiovisuel pour trois bandes de fréquences et auditif pour la quatrième.

Les différences entre les fréquences sont variables selon les enregistrements : 103 enregistrements sont unisensoriels et multisensoriels (comme celui présenté en Figure 20.B), tandis que 59 sont multisensoriels dans toutes les bandes de fréquences. Ils peuvent tout de même avoir des réponses différentes (réponse uniquement au stimulus bimodal dans une bande de fréquences et réponse à tous les stimuli dans une autre bande de fréquences par exemple). Un seul enregistrement est strictement unisensoriel.

À l'échelle de tous les enregistrements, les basses fréquences sont très majoritairement multisensorielles (90 % des enregistrements à 4,5-8,5 Hz et 96 % à 8,5-20 Hz). Bien que toujours majoritaires, les enregistrements multisensoriels sont moins nombreux dans les hautes fréquences, au bénéfice des enregistrements unisensoriels (42 % d'enregistrements unisensoriels à 35-60 Hz et 29 % à 60-120 Hz, pour seulement 10 % à 4.5-8.5 Hz et 3 % à 8.5-20 Hz).

Les résultats présentés (domaines temporel et fréquentiel) ont été obtenus en prenant les réponses à tous les stimuli (macaque, serpent, bruit). Les mêmes analyses ont ensuite été réalisées pour chaque stimulus séparément. Les résultats de ces analyses suivent les mêmes tendances.

L'index d'additivité a été calculé sur les LFP, dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel, sur certaines fenêtres temporelles. Cela a révélé la présence d'intégration multisensorielle, uniquement sub-additive.

Des cartes 2-D des différents types d'enregistrement rencontrés à chaque position d'électrode ont été réalisées, pour le domaine temporel et pour chaque bande de fréquences. Comme pour les single-units, aucune organisation topographique n'est visible avec notre échantillon : des enregistrements de chaque type sont présents à chaque point d'enregistrement.

4.5. Article : codage fréquentiel de l'intégration multisensorielle dans les local field potentials du pulvinar médian

Vittek A-L, Juan C, Gaillard C, Mercier M, Girard P, Ben Hamed S, Cappe C (in preparation). *Frequency coding of multisensory integration in the local field potentials of the medial pulvinar*

Frequency coding of multisensory integration in the local field potentials of the medial pulvinar

Abbreviated title: Sensory frequency coding in the medial pulvinar

Anne-Laure Vittek¹, Cécile Juan¹, Corentin Gaillard^{2,3,4}, Manuel Mercier⁵, Pascal Girard^{1,6}, Suliann Ben Hamed², Céline Cappe^{1,7*}

¹ Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), CNRS UMR 5549, Université de Toulouse, UPS, Toulouse, 31052 France

² Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, CNRS UMR 5229, Université Claude Bernard Lyon I, Bron, 69500 France

³ Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, 39106 Germany

⁴ Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg, 39106 Germany

⁵ INSERM, INS UMR 1106, Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université, Marseille, 13005 France

⁶ INSERM, Toulouse, 31052 France

⁷ Lead contact

* Corresponding author: celine.cappe@cnrs.fr

Centre de recherche Cerveau et Cognition

CNRS CERCO UMR 5549

Pavillon Baudot

CHU Purpan

1, place du Dr. Baylac

BP 25202

31052 Toulouse Cedex.

Tel : + 33 (0)5 62 74 61 37

Conflict of interest:

The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgments:

This work was supported by the French National Research Agency (ANR) ANR IBM 12PDOC-0008-01 and ANR-16-CE37-0009 NeuroCim.

Authors contributions

C.J. and C.C. designed the study. C.J., C.C. and P.G. executed the experiments. C.J., C.C., C.G., M.M., S.B.H. and A-L.V. analyzed the data. A-L.V., C.J., C.G., M.M., P.G., S.B.H., and C.C. wrote the manuscript. All authors reviewed and edited the manuscript.

Abstract

The pulvinar is a posterior thalamic nucleus, with a heterogeneous anatomo-functional organization. It is divided into four parts, including the medial pulvinar. The medial pulvinar is densely connected with primary unisensory and multisensory cortical regions, as well as with subcortical structures, including the superior colliculus. Based on this connectivity, the medial pulvinar is proposed to play an important role in sensory processing and multisensory integration. However, the contribution of medial pulvinar to multisensory integration has never been directly investigated. To fill this knowledge gap, two macaque monkeys were trained on a fixation task, during which auditory, visual and audiovisual stimuli were presented. Here, we characterize the activity of the local field potentials of the medial pulvinar associated with unisensory and multisensory stimuli. We describe multisensory integration properties both in the temporal and frequency domains. In the temporal domain, we describe an early and a late period showing multisensory integration. Multisensory integration in these two periods is dominated by sub-additive processes (the audiovisual response is inferior to the sum of the unisensory responses) and was highly correlated across both epochs. In the frequency domain, multisensory integration was prevalent in the 4.5-8.5Hz and 8.5-20Hz frequency bands. In the 35-60Hz frequency band up to 54% of the local field potentials displayed multisensory integration. In the 60-120Hz frequency band this proportion dropped to 37%. In all frequency bands, multisensory integration was dominated by sub-additive processes. These findings strongly suggest that the medial pulvinar is a multisensory hub, multiplexing visual and auditory information.

Significance statement

The functions of the medial pulvinar remains to be defined. Here, using local field potentials recordings in monkeys, we found that the medial pulvinar receives unisensory auditory and visual and multisensory audiovisual information, with sub-additive multisensory integration. This information is probably multiplexed in different frequency bands, and would allow the pulvinar to perform behavioral and cognitive flexibility.

Keywords: medial pulvinar, local field potentials, multisensory, audiovisual, visual, auditory

Introduction

The pulvinar is a posterior thalamic nucleus, the medial pulvinar being one of its four subdivisions. It is extensively connected with the whole brain. In particular, it is reciprocally connected with unisensory areas (Homman-Ludiye et al., 2020; Froesel et al., 2021) and multisensory areas like the superior temporal sulcus (Jones and Burton, 1976; Baleyrier and Morel, 1992; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019), the prefrontal cortex (Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019; Homman-Ludiye et al., 2020) and the temporal lobe (Trojanowski and Jacobson, 1976). Subcortically, the medial pulvinar projects to the amygdala (Jones and Burton, 1976; Romanski et al., 1997; Homman-Ludiye and Bourne, 2019) and is connected with the superior colliculus (Trojanowski and Jacobson, 1975; Benevento and Standage, 1983; Homman-Ludiye and Bourne, 2019), both of which are multisensory. Amongst thalamic nuclei receiving inputs from several modalities, the medial pulvinar is the one with the densest multimodal connectivity and the greatest overlap in synaptic terminals (Cappe et al., 2009a). All these anatomical connections suggest a sensory role for the pulvinar. Many studies have reported sensory responses in the primate pulvinar (Mathers and Rapisardi, 1973; Gattass et al., 1978, 1979; Yirmiya and Hocherman, 1987; Wilke et al., 2009; Maior et al., 2010; Komura et al., 2013; Nguyen et al., 2013; Van Le et al., 2013, 2014, 2016). Most of these studies recorded single-units. In addition, they often only included unimodal stimuli, and were not focused on the medial pulvinar. From a functional perspective, the pulvinar is suggested to be involved in spatial localization (Ward and Arend, 2007), visual attention and sensory distractor filtering (Saalmann and Kastner, 2009; Snow et al., 2009; Fischer and Whitney, 2012), visually guided movements (Wilke et al., 2010, 2018). All these roles have led to the hypothesis that the pulvinar would be a modulator of behavioral flexibility (Froesel et al., 2021). Apart from sensory considerations, the pulvinar is thought to participate to coordinated communication between cortical areas (Saalmann and Kastner, 2011; Benarroch, 2015; Cortes et al., 2020). It is also suggested to be involved in emotion processing (Ward et al., 2005, 2007; Arend et al., 2015), and have an evolutionary role (Isbell, 2006): the pulvinar of primates would have evolved by selection pressure to detect more easily the snakes and other predators.

Most neurophysiological recordings in the medial pulvinar have focused on neuronal properties of this nucleus, thus mostly representing the output of this nucleus, contrary to our study: we recorded single-units and local field potentials (LFP) in the medial pulvinar of two macaques during a fixation task during the presentation of unisensory auditory and visual, and multisensory audiovisual stimuli. The single-unit neuronal data are already described in Vittek et al. (Vittek et al., 2022): auditory, visual and audiovisual neurons were identified. It was also revealed that there is multisensory integration in the medial pulvinar, mostly sub-additive and suppressive at the neuronal level. In the following, we focus on medial pulvinar local field potentials, correlating with both input signals and local

computations (Einevoll et al., 2013) and we describe their multisensory properties. We describe massive multisensory integration processes in the LFPs of the medial pulvinar, and we characterize specific multisensory integration properties in both the temporal and frequency LFPs domains.

Materials and methods

Animals

Two 5-years-old male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), weighing 7 and 5 kg participated to this experiment. They were naïve to all procedures. They were individually housed during the day (for food and water) and together at night. Water was given ad libitum, whereas fruits, vegetables and cereals were controlled and given after each training or recording session. The criterion for stopping the experiment was a 10% weight loss. It never happened. 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 design and statistical analyses

As in Vittek et al. (2022), monkey were trained to a fixation task, seated in a primate chair (Crist instruments), head-fixed, in a darkened and sound-attenuated box. They were seated in front of a 31 cm distant screen (BenQ, 60 cm diagonal, 1920 × 1080 pixels, 120 Hz), with two loudspeakers (Creative Gigaworks t20 serie II) placed to the left and right of the screen. Monkeys were trained five mornings a week. Each correct trial was rewarded with diluted compote (0.05 mL/trial).

There were three steps in the task (figure 1.A). First, the monkeys had to fixate a 0.5° point during 500 to 1200 ms. Fixation was controlled thanks to a fixation window defined by a virtual 2×2° square around the fixation point. Second, an auditory, visual or audiovisual stimulus was presented for 250 ms. During this step, the monkey had to maintain central fixation. If fixation was not broken, the monkey was rewarded after a random delay ranging between 300 and 700 ms (third step), otherwise no reward was given. The intertrial interval was 1000 ms. Eye tracking was performed with an eye-tracker (ISCAN ETL 200, Woburn, MA 01801), and the task was controlled with EventIDE software (Okazolab Ltd).

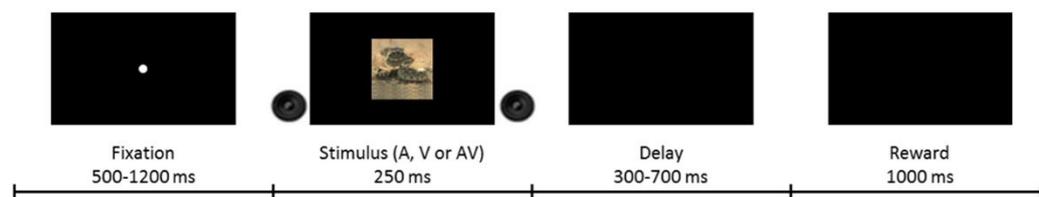
Three stimuli were used for each modality (nine in total). The auditory stimuli consisted in white noise, a macaque “coo” and a rattlesnake rattle. They were stereo 44-48 kHz waves normalized to 60 dB, with a 3 ms fading-in and fading-out. The visual stimuli were a picture of random dots, a rhesus macaque face picture and a rattlesnake picture. All 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°), with a mean luminance of 120 cd/m², and presented in the center of the screen. The three audiovisual stimuli consisted in the synchronous presentation of an auditory and the semantically congruent visual stimulus (i.e. visual

noise with auditory noise, rattlesnake picture with rattlesnake rattle and macaque coo with macaque face). The stimuli were presented around 20 times each, in a random order. Precise onset and offset of visual stimuli presentation was monitored using a photodiode covering a 4×4° white square appearing in the upper right corner of the screen (hidden from the monkey's view by black tape) at the same time as the stimulus presentation.

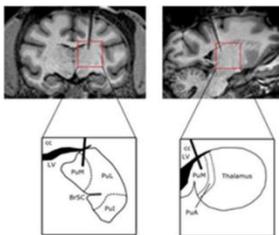
Statistical analyses, corresponding to analysis in the time domain and in the frequency domain, can be found in the corresponding sub-sections of Data and statistical analysis.

Figure 1: experimental design and recordings localization

A. Fixation task



B. Electrode localization



A) Schematic representation of the behavioral task. The monkey sat in a primate chair in front of a computer screen. The monkey first had to fixate the central point during 500 to 1200 ms. An auditory, visual or audiovisual stimulus was then presented for 250 ms. The monkey had to maintain central fixation during stimulus presentation to get a reward (compoete drop).

B) Schematic view showing recordings localizations. T3 MRI slices of monkey C brain in a frontal (top, left) and a sagittal (top, right) section showing electrode position. Bottom pictures show cerebral regions delimited by the boxes in MRI slices, drawn and labeled according to the Paxinos macaque brain atlas (Paxinos et al., 2000; Saleem and Logothetis, 2007). PuM: medial pulvinar, PuL: lateral pulvinar, PuI: inferior pulvinar, PuA: anterior pulvinar, BrSC: superior colliculus brachium, LV: lateral ventricle, cc: corpus callosum.

Surgical procedures

Monkeys had two surgeries, one to implant an MRI-compatible headpost (Crist Instrument) to the skull and a second one to implant a footed stainless-steel recording chamber (Crist Instrument) above the

right somatosensory cortex (S2) (on average AP = 6.5 and ML = 0.75). Surgeries were described in Vittek et al. (2022). Briefly, surgeries were performed under anesthesia (mixture of tiletamine/zolazepam (Zoletil 50[®], 5 mg/kg) and glycopyrrolate bromide (Robinul[®], 0.01 mg/kg) for the induction, followed by isoflurane (1.5%) after intubation). Analgesics were administered (Tolfedine 4 mg/kg and buprenorphine chlorhydrate (Vetergesic[®]) 0.01 mg/kg) during surgery and the following days, and an antibiotic treatment (Amoxicillin (Clamoxyl[®] LA, 15 mg/kg)) was administered during the first week. Before the second surgery, the location of the recording chamber was determined by comparing stereotaxic 3T anatomical MRI scans and sections of the stereotaxic atlas of the brain of *Macaca mulatta* (Paxinos et al., 2000; Saleem and Logothetis, 2007). A stereotaxic anatomical MRI was performed after the surgery with a tungsten microelectrode inserted at target coordinates to confirm the locations of the recording sites. The locations of the recording sites are defined relative to the zero coordinates defined in the stereotaxic atlas.

Recordings

Tungsten microelectrodes (5-7 M Ω at 1 kHz, Frederick Haer Company, Bowdoinham, ME) were inserted daily into the medial pulvinar (figure 1.B) at varying coordinates (ML between 5 and 9 mm, AP between 2 and 7 mm, depth between 17.9 and 23.8 mm below the cortical surface) to record the neuronal activity. Electrode insertion was performed with an oil hydraulic micromanipulator (Narishige MO-972) attached to the recording chamber. The recorded signal was sampled at 40 kHz, with a 1401 power acquisition interface (CED, Cambridge, UK) and amplified with a gain of 1000 (NL104) by a Neurolog system (Digitimer, Hertfordshire, UK). A Humbug device (Digitimer) eliminated the 50 Hz noise. The signal was displayed and recorded with Spike2 software (CED).

Data and statistical analysis

Local field potentials in the time domain (evoked potentials)

LFPs recordings were divided into trials of 1.05 s, running from 500 ms prior to stimulus presentation to 550 ms post-stimulus presentation (i.e. covering the 250 ms stimulus presentation time as well as a 300 ms fixed window into reward expectation time). For each session, trials from the same modality (V: visual; A: auditory; AV: audiovisual) were averaged together. The baseline LFP activity per session and modality was defined as the average LFP activity across the 500 ms fixation window prior to stimulus onset. Kruskal-Wallis tests confirmed, for each LFP recordings, that baselines were not different across all conditions ($p > 0.05$). For each trial, LFP in the selected time interval were baseline-corrected by subtracting the baseline at each timepoint.

In order to assess whether the V, A and AV stimuli elicited an evoked response in the LFP signal, Wilcoxon rank sum tests were used to assess whether the post-stimulus evoked response (average LFP

activity from 0-550ms following stimulus onset) was significantly different from the response during baseline epoch (average LFP activity from -500ms to 0ms following stimulus onset). Presence of a significant evoked response was assessed independently for each modality. In order to compare the amplitude of the evoked response in the three V, A and AV modalities, Kruskal-Wallis tests and post-hoc Wilcoxon tests were used. Statistical tests were performed on each timestamp and signals were considered significantly different when p-values were below the 0.05 significance threshold for at least 24 timestamps in 30 *independent* successive time stamps (i.e. every 15ms as LFP sampling rate = 2 kHz). As a result of these analyses, LFP signals were classified as non-responsive, auditory, visual or audiovisual. The non-responsive group corresponds to sessions responding to none of the stimuli. The visual group corresponds to sessions responding to visual or to visual and audiovisual stimuli, without any significant difference between the two. Similarly, the auditory group corresponds to sessions responding to auditory or to auditory and audiovisual stimuli, without any significant difference between the two. Finally, the audiovisual group includes all sessions presenting multisensory activity, i.e. i) a response to visual and audiovisual stimuli with a significant difference between the two responses, or ii) a response to auditory and audiovisual stimuli with a significant difference between the two responses, or iii) a response to audiovisual stimuli only, as well as to both visual and auditory stimuli, or iv) a response to all stimuli, in a non-distinctive manner. This analysis was also performed across sessions, considering LFP signal average trace per modality in each session as sample. This analysis was first performed considering all stimuli irrespective of their identity (noise, macaque and snake) and then independently on each stimulus type. Distributions of sessions' classification was compared across the three stimuli with a chi-squared test. Statistical thresholds for considering distributions as significantly different was set at $p\text{-value} < 0.05$.

Local field potentials in the frequency domain

On each independent trial, we applied a continuous wavelet transform on recorded LFP signals (Oostenveld et al., 2010). Each signal had a total length of 1.05 s, allowing a frequency resolution of 0.5 Hz ranging between 4.5 and 120 Hz, with four cycles for frequencies under 20 Hz and eight cycles for frequencies above 20 Hz. Each trial was normalized as follows: baseline was subtracted at each timestamp and values were then divided by the baseline. Four functional frequency bands of interest were determined 4.5-8.5 Hz, 8.5-20 Hz, 35-60 Hz and 60-120 Hz. Power spectra were averaged over these four frequency bands, and then analyzed independently, similarly to what is done in the time domain. Resultant signals were normalized between 0 and 1. Signals were then smoothed using a boxcar function (width of 7 ms for the 4.5-8.5 Hz frequency band, 15 ms for the 8.5-20 Hz frequency band, and 25 ms for the 35-60 Hz and 60-120 Hz frequency bands).

For individual and across session analyses, sessions were classified, for each frequency band, in the four previously defined groups (non-responsive, auditory, visual, and audiovisual). Statistical tests were performed on each timestamp and signals were considered significantly different when p-values were below the 0.05 significance threshold for at least 80% timestamps in *n independent* successive time stamps, *n* varying across frequency ranges as follows (4.5-8.5 Hz: *n*=20ms; 8.5-20 Hz: *n*=50ms; 35-60 Hz and 60-120 Hz: *n*=75ms).

Similarly to what was performed in the time domain, this analysis was first performed considering all stimuli irrespective of their identity (noise, macaque and snake) and then independently on each stimulus type. Distributions of sessions' classification was compared across the three stimuli with a chi-squared test. Statistical thresholds for considering distributions as significantly different was set at p-value<0.05.

Multisensory integration evaluation

Multisensory integration was evaluated in the time and the frequency domains by computing an additivity index ADI, formulas follows:

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

with AV, A, and V the mean audiovisual, auditory and visual responses on specific (identical) time windows, per each multisensory LFP signal. This additivity index ADI allows to define multisensory integration as sub-additive (index<0), additive (index=0) or supra-additive (index>0) (Besle et al., 2004; Kayser et al., 2008).

In the time domain, ADI were computed in two different time windows, corresponding to the two evoked negativities: 30-62 ms (first window), 97-200 ms (second window). In the frequency domain, auditory, visual and audiovisual peak power was extracted in each frequency band, on the average of all LFP signals. Then, average power was then computed around these peaks (+/-25ms; 4.5-8.5 Hz frequency band: 119-194 ms; 8.5-20 Hz: 28-112 ms; 35-60 Hz: 29-120 ms; 60-120 Hz: 25-129 ms).

Data availability

The datasets supporting the current study have not been deposited in a public repository because there are still under investigation but are available from the corresponding author upon reasonable request.

Code availability

Analysis were performed on Matlab, with custom codes, available from the corresponding author upon reasonable request.

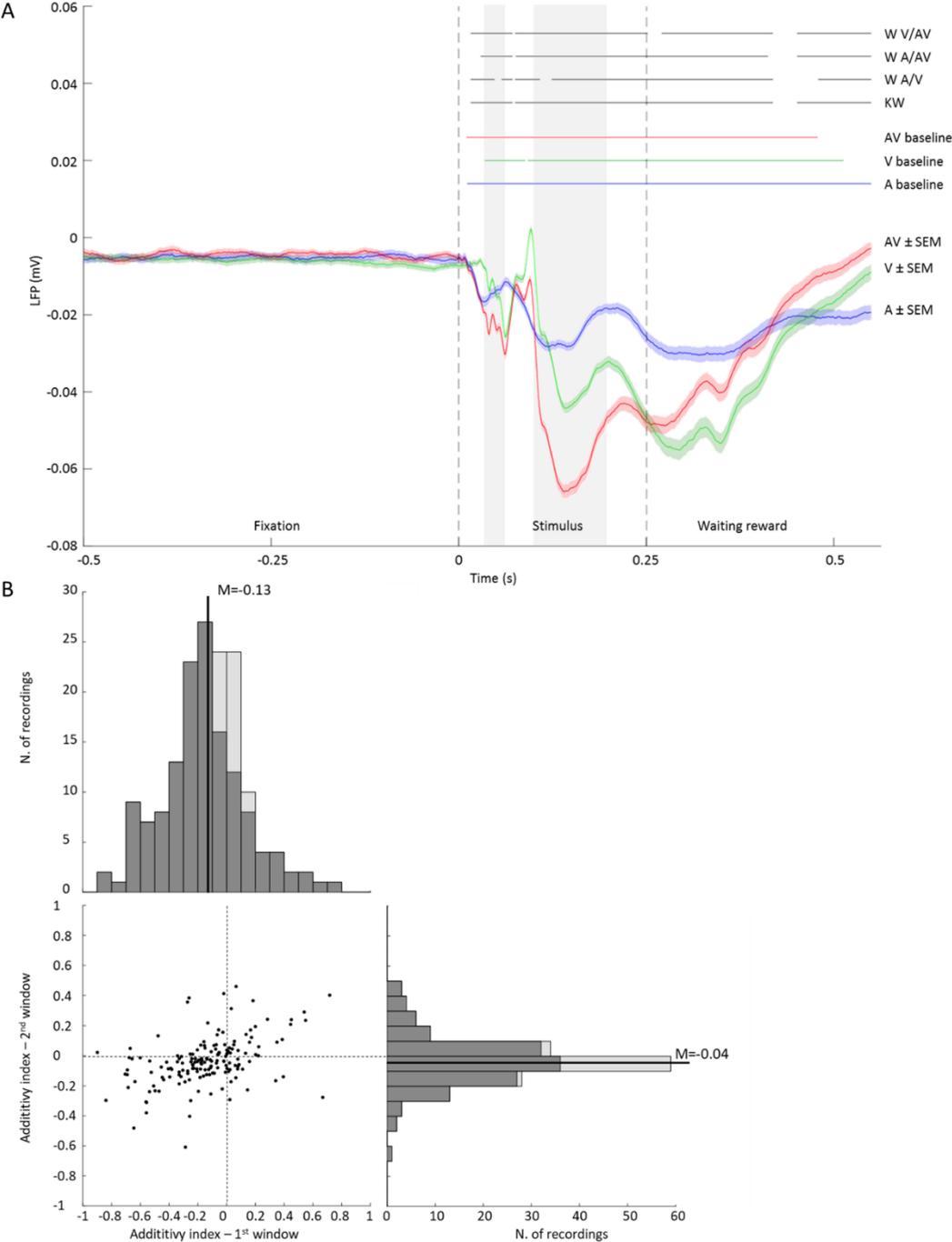
Results

Visual, auditory and audiovisual evoked potentials

LFP were recorded in the medial pulvinar (figure 1.B) of two macaques performing a fixation task during the presentation of auditory, visual and audiovisual stimuli (figure 1.A).

At the population level (grand-average of all sessions), evoked potential in response to the auditory, visual and audiovisual conditions can clearly be observed (figure 2.A). Following stimulus onset, these responses are characterized, by an initial negativity, followed by a second more marked negativity. These two stimulus evoked components elicited multisensory properties that were significantly different from the sum of the V and A responses (figure 2.B) (median±standard error of the median=-0.13 ± 0.03, signtest $P<0.001$ on the first window, -0.04 ± 0.02, signtest $P<0.001$ on the second window). A third negativity could yet be observed following stimulus extinction. Evoked potentials were different. Stimulus-ON related evoked potentials were weakest in the auditory modality and highest in the audiovisual condition. In contrast, the stimulus-OFF related evoked potentials were weakest in the auditory modality but highest in the visual condition. This last evoked component thus elicited sub-additive multisensory properties, in that the AV response was significantly different from each of the unimodal V and A modalities, but additionally significantly smaller than the sum of the unimodal V and A modalities. This is classically taken as a hallmark of linear multisensory integration. At the individual level, sessions were classified as auditory, visual, audiovisual or non-responsive. Among 163 sessions, 162 were audiovisual (including 156 responding to all stimuli) and only one session was found to be an auditory session. In the time domain, we did not find any visual or non-responsive session.

Figure 2: auditory, visual and audiovisual evoked potentials, and additivity evaluation



A) Auditory, visual and audiovisual evoked potentials averaged over all recording sessions (n=163 sessions). Evoked potentials were calculated over all trials for a given modality (auditory in blue, visual in green and audiovisual in red) with a 3 ms smoothing window. The coloring around evoked potentials corresponds to the Standard Error of the Mean (SEM), using the same color as for evoked potentials. Activity after stimulus onset was compared to baseline (500 ms of fixation before stimulus onset) with a Wilcoxon test, independently for each modality. Colored lines above the graphics indicate timing at which there was a statistical difference (blue: auditory against baseline; green: visual against baseline; red: audiovisual against baseline). Responses to each modality were compared with a Kruskal-Wallis

and, when relevant, a paired Wilcoxon test. Timing of statistical differences are indicated with black lines above graphics, in this order: Kruskal-Wallis test assessing statistical differences across modalities (KW, bottom line), Wilcoxon test between auditory and visual responses (W A/V), auditory and audiovisual responses (W A/AV), and visual and audiovisual responses (W V/AV, top line). Gray coloring corresponds to two windows used for computing additivity indexes (30-62 and 97-200 ms).

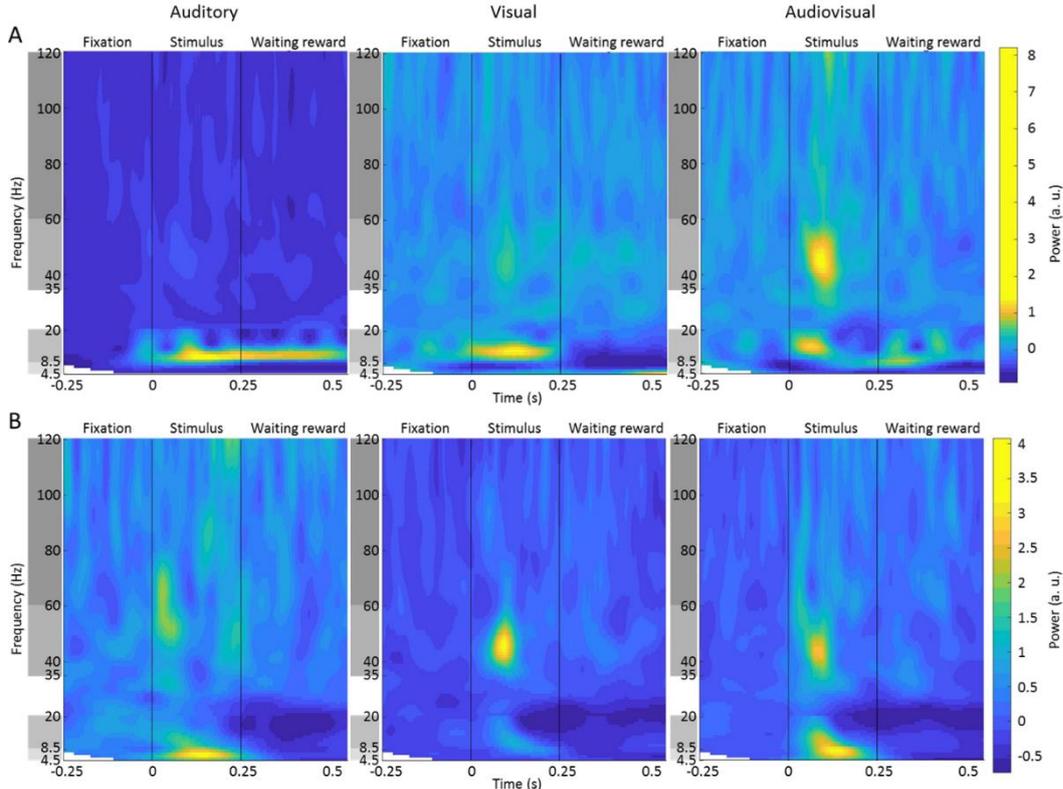
B) Multisensory integration: additivity index. Additivity index were computed for each multisensory LFP signal (n=162), on two windows (gray background on figure 2.A), corresponding to the two firsts evoked negativities: 30-62 ms (first window) and 97-200 ms (second window). The additivity index on the first window are plotted as a function of additivity index on the second window (bottom left). Indexes distribution are shown on the top (first window) and on the right (second window). Additivity index for each window are presented opposite to corresponding axis. Dark gray on the distributions corresponds to index significantly different from 0 ($p < 0.05$), light gray to index not significantly different from 0.

Frequency analysis for auditory, visual and audiovisual responses

Individual time frequency maps were very diverse. However, functional responses were reliably observed in four different functional frequency bands of interests: 4.5-8.5 Hz, 8.5-20 Hz, 35-60 Hz and 60-120 Hz (figure 3.A, B). The grand-average over all sessions in these four frequency bands are presented in figure 4.A, in response to auditory, visual and audiovisual stimuli. The three responses were significantly different from each other, and on average, AV trials evoked a stronger power in the 4.5-8.5Hz and 8.5-20Hz frequency bands, possibly matching the stronger evoked potential observed for these trials in the temporal domain (figure 2). Please note that in the 4.5-8.5Hz, the reported frequency represents both the evoked response to the sensory stimuli as well as frequency specific modulations due to theta and alpha processes. This was also the case in the higher 60-120Hz frequency band, except that auditory and visual power were not significantly different from each other. Although in the 35-60Hz frequency band, AV trials evoked significantly higher power than the V trials, average evoked power on V trials was only slightly weaker than on AV trials. As a result, AV processing relative to the encoding of V and A stimuli appears to be functionally distinct in the 35-60Hz frequency band relative to other frequency bands, possibly suggesting a saturation of the response by the visual component. In addition, the enhanced temporal resolution provided by the time-frequency analysis in the 35-60Hz and 60-120Hz allows to identify a second later evoked power peak around 250ms following stimulus onset (this evoked power can thus not be attributed to stimulus disappearance). This peak was mostly dominated by the visual component and the AV component was significantly weaker than the visual component (but higher than the auditory component), thus suggesting a sub-additive multisensory processing. Indeed, additivity index ADI revealed sub-additivity at the population

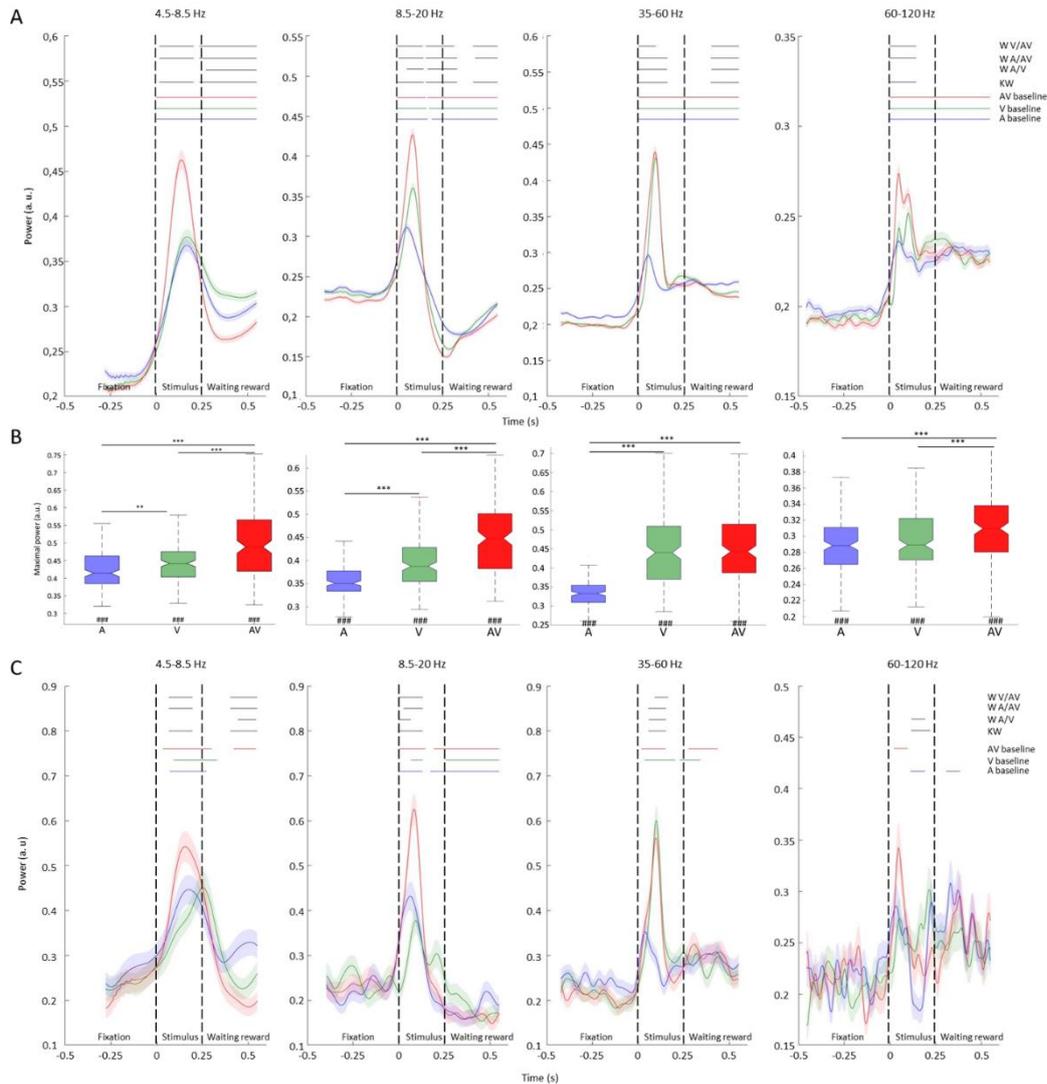
level and for all signals. Additivity index were significantly different between the 60-120 Hz frequency band and the other frequency bands suggesting a possible functional dissociation in multisensory integration between these signals (figure 5).

Figure 3: two example LFP time-frequency responses to visual, auditory and audiovisual stimulations



A) Single LFP signal (LFP#17) time-frequency response to auditory (left), visual (middle) and audiovisual (right) stimuli. B) Single LFP signal (LFP#157) time-frequency response to auditory (left), visual (middle) and audiovisual (right) stimuli. Time-frequency spectra were obtained using wavelet analyses on LFP signals ranging from -0.5 to +0.55 s around stimulus presentation. Frequency ranges of interest are indicated by gray backgrounds.

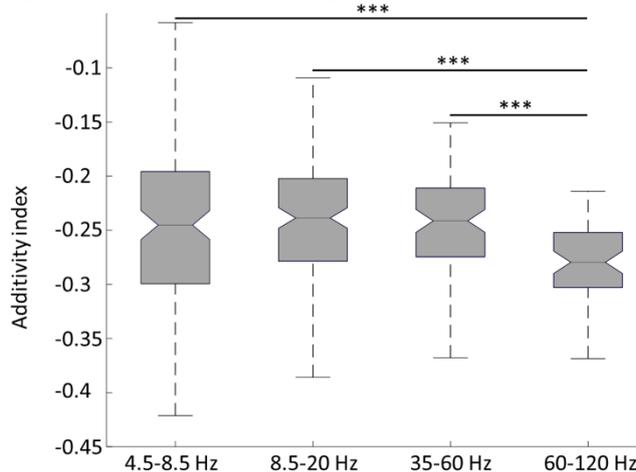
Figure 4: frequency bands average



A) Frequency-band grand-average across all LFP signals, for the auditory (blue), visual (green) and audiovisual (red) stimuli (n=163 sessions). B) Boxplot summarizing distributions of peak power per LFP signal for each frequency band, in response to auditory (A), visual (V), and audiovisual (AV) stimuli. All peak values were different from baseline (Wilcoxon test), sharps below boxplots indicate significance level: ####: P<0.001. Modulation of peak amplitude by the modalities was evaluated by the Kruskal-Wallis test, followed by Wilcoxon paired tests between modalities. Asterisks above boxplots indicate significance level: *: P<0.05, **: P<0.001, and ***: P<0.001. C) Frequency-band averaged activity for the auditory (blue), visual (green) and audiovisual (red) stimuli, for LFP signal #91. Power in time functions were calculated averaging time-frequency power over the four frequency bands of interest (4.5-8.5 Hz, 8.5-20 Hz, 35-60 Hz and 60-120 Hz) following appropriate smoothing (see Material and Methods). For each modality, power after stimulus onset was compared to average power during baseline (500 ms of fixation before stimulus onset) using a Wilcoxon test. Colored lines above the plots indicate timing at which there is statistically significant difference (blue: auditory, green: visual and

red: audiovisual). Responses between each modality were compared with a Kruskal-Wallis and, when relevant, paired Wilcoxon test were applied. Timing of statistically significant differences are indicated with black lines above the plots, in the following order: Kruskal-Wallis test (KW, bottom line), Wilcoxon test between auditory and visual responses (W A/V), auditory and audiovisual responses (W A/AV) and visual and audiovisual responses (W V/AV, top line).

Figure 5: multisensory integration: sub-additivity in all frequencies



Boxplot summarizing distribution of additivity index per LFP signal for each frequency band: data represented as 25th percentile, median and 75th percentile. Multisensory integration was sub-additive in all frequency bands (all signtest, $p < 0.001$), but was different between frequency bands (Kruskal-Wallis test followed by paired Wilcoxon tests). Asterisks above boxplots indicate significance level: ***: $P < 0.001$.

Peak values were studied in each frequency band and for all LFP signals, revealing that audiovisual peak was significantly stronger than auditory peak in all frequency bands (figure 4.B). Audiovisual peak was also significantly stronger than visual peak, except in the 35-60 Hz frequency band (figure 4.B).

This response pattern can also be seen in individual LFP signals. The LFP signal presented in figure 4.C responded to all of auditory, visual and audiovisual stimuli in the two lower frequency bands (4.5-8.5 and 8.5-20 Hz). It was thus classified as audiovisual. In addition, evoked power was significantly higher for the AV stimuli than for the visual or auditory stimuli. In the 35-60 Hz frequency band, it responded to visual and audiovisual stimuli, but its auditory response was not significantly different from the baseline. As observed in the grand-average presented in figure 4.A, while the V and AV responses were significantly different, they were very close to each other, suggesting very weak multisensory integration. This LFP signal was again classified as audiovisual in this frequency band. However, in the 60-120 Hz frequency band, evoked power to the auditory and audiovisual stimuli were significantly different from baseline power, but undistinguishable one from the other. This LFP signal was thus

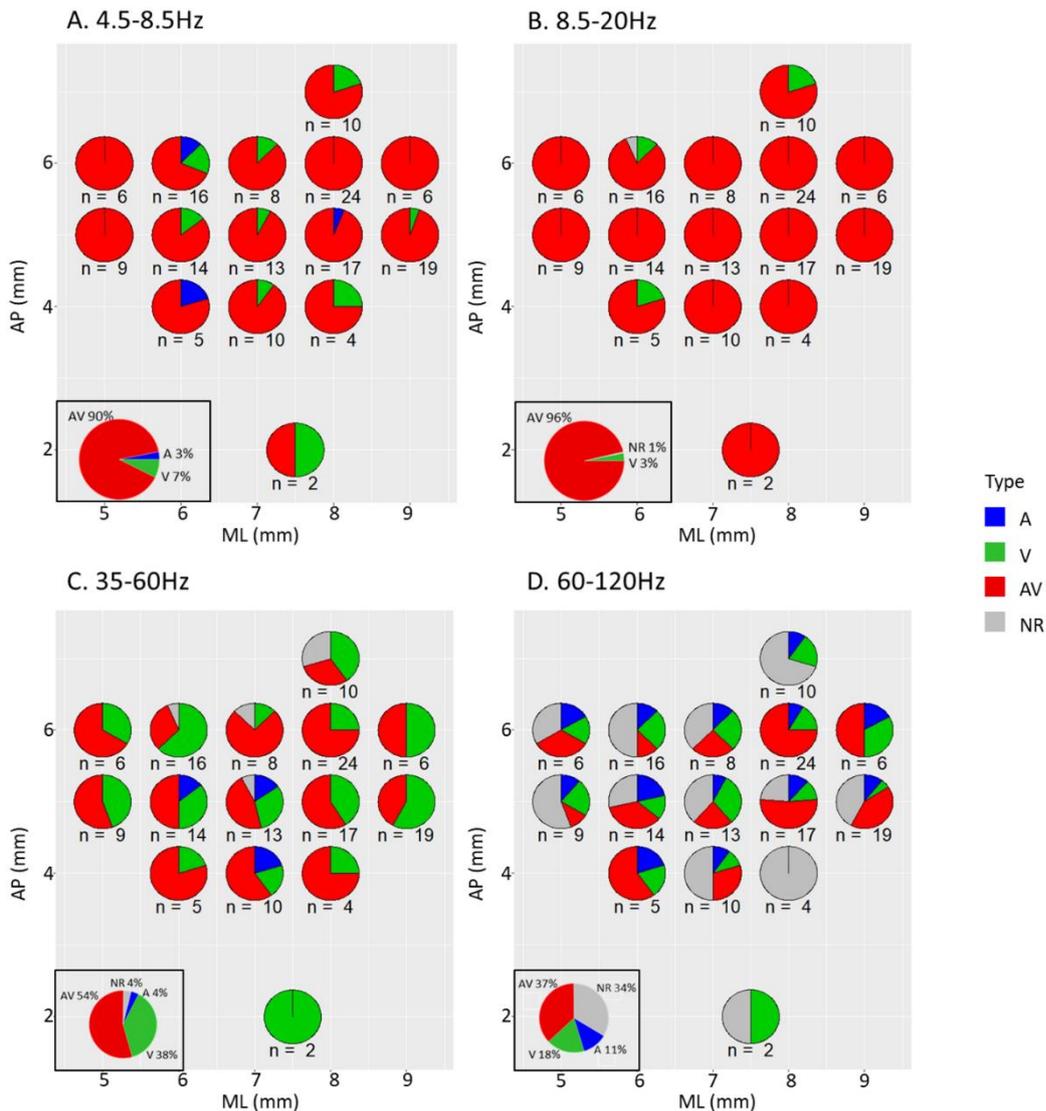
classified as auditory for this frequency band. As a result, this LFP signal was considered as audiovisual for three frequency bands and unisensory auditory for the last frequency band.

Comparing responses between frequency bands revealed a distinction between low (4.5-20 Hz) and high (35-120 Hz) frequencies. LFP responses in the two lower frequency bands were strongly multisensory (90% of the LFP signals in the 4.5-8.5 Hz frequency band and 96% of the LFP signals in the 8.5-20 Hz frequency band, figure 6). One hundred and nine LFP signals were classified as audiovisual for both frequency bands, and responded to all stimuli. LFP responses in two higher frequencies were less similar. Indeed, 45 LFP signals were unisensory in one high frequency band and multisensory in the other one. In addition, responses in the higher frequencies were less multisensory. Unimodal responses in the 35-60Hz were dominated by the visual modality, while the higher 60-120Hz was modulated almost equally by auditory and visual cues.

When considering all LFP signals and all frequency bands, all LFP signals but one had at least one multisensory component, and 36.2% of the LFP signals presented multisensory responses in all frequencies. This confirms in the frequency domain the strong preponderance of multisensory information already seen in the time domain, in the medial pulvinar.

We did not find any topographic organization with our recordings in any frequency band: all types of recordings (auditory, visual, audiovisual and non-responsive) were distributed over all recording sites (depending on their number) (figure 6).

Figure 6: topographic representation of proportions of recording sessions classified by type in each frequency band of interest (n=163 sessions)



A-D. Pie charts representing the proportions of sessions classified in respectively 4.5-8.5 Hz (A), 8.5-20 Hz (B), 35-60 Hz (C), 60-120 Hz (D) as auditory only (A, blue) visual only (V, green), audiovisual (AV, red) and non-response (NR, gray), as a function of the anteroposterior (y axis, from 2 to 7 mm) and mediolateral (x axis, from 5 to 9 mm) coordinates of electrode penetration sites. Numbers below pie charts indicates the number of recordings at each site.

Boxed pie charts in the low left corner represent proportions on all recording sites together.

No impact of stimulus identity

The observations reported above remained grossly unchanged when analyzing the LFP responses separately for the noise, macaque/coo and rattlesnake/rattle stimuli (table 1). In the time domain, the multisensory LFP signals dominated over unimodal signals (noise: 95.7% of the LFP signals; macaque: 87.7%; snake: 90.2%). In the frequency domain, we again observed the distinction between low and

high frequencies, with a majority of multisensory sessions in the low frequencies (respectively, for the 4.5-8.5 Hz and the 8.5-20 Hz frequency bands, 79.1% and 87.7% for the noise stimulus, 65.6% and 76.7% for the macaque stimulus, 74.2% and 77.3% for the snake stimulus) and a high proportion of visual sessions in the 35-60 Hz frequency band (29.4% for the noise stimulus, 49.1% for the macaque stimulus, 36.2% for the snake stimulus).

Statistically, there were some differences between the three stimuli, all in the frequency domains. In the 35-60 Hz frequency band, there were less auditory LFP signals with the macaque stimulus (1% of the signals) than with the noise (9%) stimulus (chi-squared test, $P=0.005$) and the snake (7%) stimulus ($P=0.02$). There were less visual signals with the noise (29%) compared to the macaque (49%) stimulus ($P=0.008$). There were less multisensory signals with the snake (26%) stimulus than with the noise (47%) stimulus ($P=0.005$). There were also more unresponsive signals with the snake (31%) stimulus than with the macaque (14%) stimulus ($P=0.003$) and the noise (15%) stimulus ($P=0.007$). In the 60-120 Hz frequency band, we had more multisensory signals with the noise (23%) than with the snake (11%) stimulus ($P=0.01$).

Table 1: proportion of auditory, visual, audiovisual and non-responsive signals in the time domain and in each frequency bands, for each stimulus, and statistically significant differences between stimuli (chi-squared test)

		Macaque	Noise	Snake	Significant differences
Time domain	Auditory	3	2	1	
	Visual	7	2	8	
	Audiovisual	88	96	90	
	Non-responsive	2	0	1	
4.5-8.5 Hz	Auditory	11	9	6	
	Visual	15	9	14	
	Audiovisual	66	79	74	
	Non-responsive	8	3	6	
8.5-20 Hz	Auditory	6	4	2	
	Visual	13	6	15	
	Audiovisual	77	88	77	
	Non-responsive	4	2	6	
35-60 Hz	Auditory	1	9	7	Macaque < Noise ($P=0.005$) Macaque < Snake ($P=0.02$)
	Visual	49	29	36	Noise < Macaque ($P=0.008$)
	Audiovisual	36	47	26	Snake < Noise ($P=0.005$)
	Non-responsive	14	15	31	Snake > Macaque ($P=0.003$) Snake > Noise ($P=0.007$)
60-120 Hz	Auditory	4	10	7	
	Visual	11	13	10	
	Audiovisual	17	23	11	Noise > Snake ($P=0.01$)
	Non-responsive	68	54	72	

This table indicates the proportion of each type of recordings (in %) for the time domain and for each frequency band in the frequency domain, when each stimulus are examined separately. The statistically significant differences in proportions are indicated in the column “Significant differences” (chi-squared test).

Discussion

LFP were recorded in the medial pulvinar of macaques performing a fixation task during the presentation of auditory, visual and audiovisual stimuli. Sensory responses were obtained in the time domain and in the frequency domain at the population level. Multisensory integration was identified in an early and a later window during stimulus presentation. Responses of individual LFPs depended on the frequency band, suggesting a frequency coding for multisensory integration in the medial pulvinar.

Unisensory and multisensory inputs to the medial pulvinar

Most studies about sensory processing in the pulvinar have relied on single units (Mathers and Rapisardi, 1973; Gattass et al., 1978, 1979; Avanzini et al., 1980; Benevento and Miller, 1981; Yirmiya and Hocherman, 1987; Komura et al., 2013; Vittek et al., 2022), and mainly unisensory stimulations (but see Gattass et al. 1978; Avanzini et al. 1980). Only few studies have used LFP, and were not specific to sensory perception: they covered attention (Zhou et al., 2016; Fiebelkorn et al., 2019) and perceptual suppression (Wilke et al., 2009), all focusing on the visual modality. LFP recorded in any cortical or subcortical region globally correspond to inputs to this region (Pesaran, 2010; Einevoll et al., 2013) whereas single-units correspond to the output (Buzsáki, 2004). Thus, our study is the first to show that the medial pulvinar receives auditory and audiovisual inputs bringing functional support to the auditory fMRI activations described in macaque medial pulvinar (Froesel et al., 2022a). It also confirms that the medial pulvinar receives visual inputs.

These multisensory inputs significance contrast with the multisensory outputs: 99% of our LFPs are identified as multisensory, whereas 42% of the single-units recorded simultaneously were multisensory (Vittek et al., 2022). This suggests that the internal computations within the medial pulvinar segregate pervasive multisensory input into independent sensory channels, supporting behavioral and cognitive flexibility.

Frequency coding for sensory information

Time-frequency analysis revealed that single LFPs were frequency specific. In particular, while multisensory integration was sub-additive in all frequencies, it was significantly more sub-additive in the 60-120 Hz frequency band. We propose that sensory (unisensory and multisensory) information is

multiplexed in different functional frequency bands, each band potentially carrying different type of information. Such frequency coding has been proposed in the context of unisensory information. LFP were recorded in V1 of anesthetized macaques, during unisensory visual movie presentations (Belitski et al., 2008, 2010; Mazzone et al., 2013) and in the auditory cortex of awake macaques passively listening to sounds (Belitski et al., 2010). Mutual information was computed across LFPs, revealing two informative frequency bands, in low and high frequencies. No significant redundancy could be identified between the informational content in the low and high frequency ranges. Likewise, recording LFPs in the gustatory cortex of awake rats, during tastants and water delivery on the tongue, Pavão and collaborators (Pavão et al., 2014) described a dynamic and frequency specific increase in the information carried by LFP power after stimulus presentation. The authors propose that different frequency channels are used to code multiple features of a stimulus. More recently, LFP were recorded in epileptic humans (Sabra et al., 2020) while presenting images of three categories. With principal component analysis followed by decoding analyses, the authors concluded that different kinds of visual information can be encoded in the power of different spectral components.

In summary, unisensory studies in different species present data showing different information encoded in different LFP frequency bands. We propose to extend these results to multisensory information and to the medial pulvinar: different sensory information would be carried by different frequency bands. In this hypothesis, one signal (the LFP) would give multiple information about one or more sensory modalities, by separating the information on different channels (the frequencies).

Frequency dependent multisensory integration processes

In the cortex, low frequencies (around 8-15 Hz) are associated with feedback signals, while higher frequencies (around 30-80 Hz) are associated with feedforward signals and local spiking activity (Bastos et al., 2014; van Kerkoerle et al., 2014; Jensen et al., 2015; Michalareas et al., 2016). It is unclear how this generalizes from the cortex to subcortical structures.

Medial pulvinar LFPs were modulated, in the high frequencies, by all of sensory stimuli. This suggests that the medial pulvinar receives unisensory and multisensory feedforward signals. This is consistent with the anatomical connections of the medial pulvinar, receiving afferences from unisensory and multisensory cerebral structures. Auditory responses were less frequent relative to visual and audiovisual responses in these high frequency ranges. This could be due to the fact that gamma activity magnitude varies with task relevance (van Kerkoerle et al., 2014). None of auditory and visual information was relevant. However, in diurnal primates, visual information is automatically granted relevance.

In the lower frequencies, most LFPs responded to all sensory stimuli. Audiovisual responses were prevalingly sub-additive indicating an active multisensory integration process. This suggests that the

medial pulvinar receives from the cortex an integrated multisensory input. Functional coupling between the medial pulvinar and the cortex (prefrontal area FEF and parietal area LIP), has been described in these frequency bands during attention orientation (Fiebelkorn et al., 2019). We predict that similar functional coupling will also be at play between the medial pulvinar and specific cortical regions during multisensory integration. For example, the active multisensory integration patterns of audiovisual social stimuli recently described (Froesel et al., 2022a) are very similar to those the same authors describe in the same task in the superior temporal sulcus (Froesel et al., 2022b), suggesting a functional link between these two regions. It has been proposed that the complex recurrent cortico-pulvino-cortical connectivity might play a crucial role in organizing cortical intra- and inter-areal activity (Lakatos et al., 2016). This has been extensively explored in the context of attentional regulation by multiple teams (Kastner et al., 2020). Similar approaches will have to be applied to multisensory integration to clarify the role of cortico-pulvino-cortical connectivity in this context.

The medial pulvinar: a thalamic nucleus with functions requiring sensory processing

Even if the functions of the pulvinar are still under investigation, cumulative evidence allows to highlight of the functions the pulvinar is contributing to (Froesel et al. 2021 for review). A first known role of the pulvinar is a sensory role. Anatomically, the medial pulvinar has many sensory connections (Cappe et al., 2007, 2009b). Among all thalamic nuclei presenting overlapping territories of projections from different sensory cortices, the medial pulvinar presents the biggest one (Cappe et al., 2009b). Electrophysiological studies have shown sensory responses in the pulvinar and specifically in the medial pulvinar (Mathers and Rapisardi, 1973; Yirmiya and Hocherman, 1987; Maior et al., 2010; Van Le et al., 2013, 2014, 2016). The present work refines our understanding of the sensory role of the medial pulvinar, showing that, in addition to sending sensory information to connected brain regions through spiking activity, it receives unisensory and multisensory information, as measured through LFPs, and further processes this information, thus contributing to multisensory integration. A second proposed role for the pulvinar, linked to the first one, is its involvement in sensory distractor filtering (Fischer and Whitney, 2012) and visual selection and attention (Saalmann and Kastner, 2009). This role, relying on sensory perception, allows to detect important stimuli and respond rapidly and adaptively to them. In our study, all stimuli and modalities were equally important so it is difficult to infer something about distractor filtering. However, in a similar experiment in which the monkey would have to respond to only one modality, we expect a bigger proportion of unisensory sessions of this modality, at least in high frequencies, as these frequencies are modulated by task relevance (van Kerkoerle et al., 2014). Another role of the medial pulvinar concerns emotion processing (Ward et al., 2007; Arend et al., 2015 for review). Consistently, the medial pulvinar would be part of two emotion processing pathways, with the amygdala and the superior colliculus. With these three roles taken

together (sensory perception, visual selection and attention, emotion processing), the pulvinar is expected to contribute to the selection of sensory inputs and modulate behavioral flexibility (Froesel et al., 2021).

Finally, the pulvinar is probably involved in the communication between cortical areas, by modulating the signal transfer between them (Saalmann and Kastner, 2011; Benarroch, 2015) and improving the signal-to-noise ratio of transmitted information, by modulating the synchrony between these areas (Fries, 2015). Indeed, according to the replication principle, all directly linked cortical areas would also be indirectly connected *via* the pulvinar (Sherman, 2016, 2017). These cortico-pulvino-cortical pathways would be faster than cortico-cortical projections (Sherman and Guillery, 2002; Cappe et al., 2009a).

To conclude, our study demonstrated that the pulvinar receives unisensory and multisensory information. This information, probably multiplexed in different frequency bands, is central to the already proposed pulvinar functions. Multi-site recordings of single-units and LFP simultaneously, in the pulvinar and in the cortex combined with spike-field coherence analysis would allow to investigate how these findings articulate with our current understanding of multisensory integration in the cortex. This would allow to confirm and examine the processing of sensory information and the communication roles of the pulvinar.

References

- Arend I, Henik A, Okon-Singer H (2015) Dissociating emotion and attention functions in the pulvinar nucleus of the thalamus. *Neuropsychology* 29:191–196.
- Avanzini G, Broggi G, Franceschetti S, Spreafico R (1980) Multisensory convergence and interaction in the pulvinar-lateralis posterior complex of the cat's thalamus. *Neuroscience Letters* 19:27–32.
- Baleydier C, Morel A (1992) Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci* 8:391–405.
- Bastos AM, Briggs F, Alitto HJ, Mangun GR, Usrey WM (2014) Simultaneous recordings from the primary visual cortex and lateral geniculate nucleus reveal rhythmic interactions and a cortical source for γ -band oscillations. *J Neurosci* 34:7639–7644.
- Belitski A, Gretton A, Magri C, Murayama Y, Montemurro MA, Logothetis NK, Panzeri S (2008) Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J Neurosci* 28:5696–5709.

- Belitski A, Panzeri S, Magri C, Logothetis NK, Kayser C (2010) Sensory information in local field potentials and spikes from visual and auditory cortices: time scales and frequency bands. *J Comput Neurosci* 29:533–545.
- Benarroch EE (2015) Pulvinar: associative role in cortical function and clinical correlations. *Neurology* 84:738–747.
- Benevento LA, Miller J (1981) Visual responses of single neurons in the caudal lateral pulvinar of the macaque monkey. *J Neurosci* 1:1268–1278.
- Benevento LA, Standage GP (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. *J Comp Neurol* 217:307–336.
- Besle J, Fort A, Giard M-H (2004) Interest and validity of the additive model in electrophysiological studies of multisensory interactions. *Cognitive Processing* 5:189–192.
- Buzsáki G (2004) Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7:446–451.
- Cappe C, Morel A, Barone P, Rouiller EM (2009a) The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cereb Cortex* 19:2025–2037.
- Cappe C, Morel A, Rouiller EM (2007) Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience* 146:1371–1387.
- Cappe C, Rouiller EM, Barone P (2009b) Multisensory anatomical pathways. *Hear Res* 258:28–36.
- Cortes N, de Souza BOF, Casanova C (2020) Pulvinar Modulates Synchrony across Visual Cortical Areas. *Vision (Basel)* 4:22.
- Einevoll GT, Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S (2013) Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 14:770–785.
- Fiebelkorn IC, Pinsk MA, Kastner S (2019) The mediodorsal pulvinar coordinates the macaque fronto-parietal network during rhythmic spatial attention. *Nat Commun* 10.
- Fischer J, Whitney D (2012) Attention gates visual coding in the human pulvinar. *Nat Commun* 3:1051.

- Fries P (2015) Rhythms For Cognition: Communication Through Coherence. *Neuron* 88:220–235.
- Froesel M, Cappe C, Ben Hamed S (2021) A multisensory perspective onto primate pulvinar functions. *Neurosci Biobehav Rev* 125:231–243.
- Froesel M, Gacoin M, Clavagnier S, Hauser M, Goudard Q, Ben Hamed S (2022a) Macaque amygdala, claustrum and pulvinar support the cross-modal association of social audio-visual stimuli based on meaning. [bioRxiv:2022.09.28.509981](https://doi.org/10.1101/2022.09.28.509981).
- Froesel M, Gacoin M, Clavagnier S, Hauser M, Goudard Q, Ben Hamed S (2022b) Socially meaningful visual context either enhances or inhibits vocalisation processing in the macaque brain. *Nature Communications* 13:4886.
- Gattass R, Oswaldo-Cruz E, Sousa APB (1979) Visual receptive fields of units in the pulvinar of cebus monkey. *Brain Res* 160:413–430.
- Gattass R, Sousa APB, Oswaldo-Cruz E (1978) Single unit response types in the pulvinar of the cebus monkey to multisensory stimulation. *Brain Res* 158:75–87.
- Homman-Ludiye J, Bourne JA (2019) The medial pulvinar: function, origin and association with neurodevelopmental disorders. *J Anat* 235:507–520.
- Homman-Ludiye J, Mundinano IC, Kwan WC, Bourne JA (2020) Extensive Connectivity Between the Medial Pulvinar and the Cortex Revealed in the Marmoset Monkey. *Cerebral Cortex* 30:1797–1812.
- Isbell LA (2006) Snakes as agents of evolutionary change in primate brains. *J Hum Evol* 51:1–35.
- Jensen O, Bonnefond M, Marshall TR, Tiesinga P (2015) Oscillatory mechanisms of feedforward and feedback visual processing. *Trends in Neurosciences* 38:192–194.
- Jones EG, Burton H (1976) A projection from the medial pulvinar to the amygdala in primates. *Brain Res* 104:142–147.
- Kastner S, Fiebelkorn IC, Eradath MK (2020) Dynamic pulvino-cortical interactions in the primate attention network. *Curr Opin Neurobiol* 65:10–19.
- Kayser C, Petkov CI, Logothetis NK (2008) Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb Cortex* 18:1560–1574.

- Komura Y, Nikkuni A, Hirashima N, Uetake T, Miyamoto A (2013) Responses of pulvinar neurons reflect a subject's confidence in visual categorization. *Nat Neurosci* 16:749–755.
- Lakatos P, O'Connell MN, Barczak A (2016) Pondering the Pulvinar. *Neuron* 89:5–7.
- Maier RS, Hori E, Tomaz C, Ono T, Nishijo H (2010) The monkey pulvinar neurons differentially respond to emotional expressions of human faces. *Behav Brain Res* 215:129–135.
- Mathers LH, Rapisardi SC (1973) Visual and somatosensory receptive fields of neurons in the squirrel monkey pulvinar. *Brain Res* 64:65–83.
- Mazzoni A, Logothetis NK, Panzeri S (2013) The information content of Local Field Potentials: experiments and models. In: *Principles of neural coding*, pp 411–429.
- Michalareas G, Vezoli J, van Pelt S, Schoffelen J-M, Kennedy H, Fries P (2016) Alpha-Beta and Gamma Rhythms Subserve Feedback and Feedforward Influences among Human Visual Cortical Areas. *Neuron* 89:384–397.
- Nguyen MN, Hori E, Matsumoto J, Tran AH, Nishijo H (2013) Neuronal responses to face-like stimuli in the monkey pulvinar. *Eur J Neurosci* 37:35–51.
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M (2010) FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data Baillet S, ed. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011:156869.
- Pavão R, Piette CE, Lopes-dos-Santos V, Katz DB, Tort ABL (2014) Local Field Potentials in the Gustatory Cortex Carry Taste Information. *J Neurosci* 34:8778.
- Paxinos G, Huang X-F, Toga AW (2000) *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press.
- Pesaran B (2010) Neural correlations, decisions, and actions. *Curr Opin Neurobiol* 20:166–171.
- Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS (1997) Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 379:313–332.
- Saalman YB, Kastner S (2009) Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 19:408–414.

- Saalman YB, Kastner S (2011) Cognitive and Perceptual Functions of the Visual Thalamus. *Neuron* 71:209–223.
- Sabra Z, Bonilha L, Naselaris T (2020) Spectral Encoding of Seen and Attended Object Categories in the Human Brain. *J Neurosci* 40:327.
- Saleem KS, Logothetis NK (2007) A combined MRI and Histology Atlas of the Rhesus monkey Brain in Stereotaxic Coordinates, Elsevier.
- Sherman SM (2016) Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci* 19:533–541.
- Sherman SM (2017) Functioning of Circuits Connecting Thalamus and Cortex. *Compr Physiol* 7:713–739.
- Sherman SM, Guillery RW (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357:1695–1708.
- Snow JC, Allen HA, Rafal RD, Humphreys GW (2009) Impaired attentional selection following lesions to human pulvinar: evidence for homology between human and monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:4054–4059.
- Trojanowski JQ, Jacobson S (1975) Peroxidase labeled subcortical afferents to pulvinar in rhesus monkey. *Brain Res* 97:144–150.
- Trojanowski JQ, Jacobson S (1976) Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 169:371–392.
- van Kerkoerle T, Self MW, Dagnino B, Gariel-Mathis M-A, Poort J, van der Togt C, Roelfsem PR (2014) Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:14332–14341.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Nguyen M, Hori E, Maior RS, Tomaz C, Tran AH, Ono T, Nishijo H (2013) Pulvinar neurons reveal neurobiological evidence of past selection for rapid detection of snakes. *PNAS* 110:19000–19005.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Quang Le V, Hori E, Tran AH, Maior RS, Tomaz C, Ono T, Nishijo H (2014) Monkey pulvinar neurons fire differentially to snake postures. *PLOS ONE* 9:e114258.

- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Quang Le V, Nishimauru H, Hori E, Maior RS, Tomaz C, Ono T, Nishijo H (2016) Snakes elicit earlier, and monkey faces, later, gamma oscillations in macaque pulvinar neurons. *Sci Rep* 6:20595–20605.
- Vittek A-L, Juan C, Nowak LG, Girard P, Cappe C (2022) Multisensory integration in neurons of the medial pulvinar of macaque monkey. *Cerebral Cortex*:bhac337.
- Ward R, Arend I (2007) An object-based frame of reference within the human pulvinar. *Brain J Neurol* 130:2462–2469.
- Ward R, Calder AJ, Parker M, Arend I (2007) Emotion recognition following human pulvinar damage. *Neuropsychologia* 45:1973–1978.
- Ward R, Danziger S, Bamford S (2005) Response to visual threat following damage to the pulvinar. *Curr Biol* 15:571–573.
- Wilke M, Mueller K-M, Leopold DA (2009) Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. *PNAS* 106:9465–9470.
- Wilke M, Schneider L, Dominguez-Vargas A-U, Schmidt-Samoa C, Miloserdov K, Nazzari A, Dechent P, Cabral-Calderin Y, Scherberger H, Kagan I, Bähr M (2018) Reach and grasp deficits following damage to the dorsal pulvinar. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 99:135–149.
- Wilke M, Turchi J, Smith K, Mishkin M, Leopold DA (2010) Pulvinar inactivation disrupts selection of movement plans. *J Neurosci* 30:8650–8659.
- Yirmiya R, Hocherman S (1987) Auditory- and movement-related neural activity interact in the pulvinar of the behaving rhesus monkey. *Brain Res* 402:93–102.
- Zhou H, Schafer RJ, Desimone R (2016) Pulvinar-cortex interactions in vision and attention. *Neuron* 89:209–220.

4.6. Discussion

Notre étude (SU et LFP conjointement) est la première à présenter des neurones multisensoriels audiovisuels spécifiquement dans le pulvinar médian et à y quantifier l'intégration multisensorielle (avec les index d'additivité et d'amplification). Cette étude a aussi mis en évidence la présence de neurones audiovisuels complexes. Enfin, cette étude, la première à enregistrer des LFP multisensoriels dans le pulvinar médian, permet d'affirmer que le pulvinar médian reçoit des informations auditives, visuelles et audiovisuelles.

Bien que de nombreuses connexions anatomiques suggèrent un rôle sensoriel du pulvinar médian, le pulvinar a, au niveau sensoriel, été étudié surtout pour ses fonctions visuelles. De nombreuses études ont enregistré des neurones visuels dans le pulvinar chez le primate (Mathers and Rapisardi, 1973; Gattass et al., 1978, 1979; Benevento and Miller, 1981; Maior et al., 2010; Komura et al., 2013; Nguyen et al., 2013; Van Le et al., 2013, 2014, 2016), et quelques-unes ont enregistré des LFP visuels (Wilke et al., 2009; Zhou et al., 2016; Fiebelkorn et al., 2019). Des neurones auditifs et somatosensoriels ont aussi été identifiés (Mathers and Rapisardi, 1973; Gattass et al., 1978; Yirmiya and Hocherman, 1987). Peu d'études (Gattass et al., 1978; Avanzini et al., 1980) ont cherché des neurones multisensoriels, trouvant principalement des neurones somato-visuels, somato-auditifs et audio-visuo-somatosensoriels. Néanmoins, les interactions multisensorielles n'ont aucunement été quantifiées. Bien que non centrées sur le pulvinar médian, ces études indiquent que le pulvinar médian possède des neurones unisensoriels auditifs, visuels et somatosensoriels. Elles n'indiquent pas si les neurones multisensoriels sont localisés dans le pulvinar médian. Au niveau neuronal, notre étude confirme la présence de neurones unisensoriels visuels et auditifs dans le pulvinar médian, et ajoute la présence de neurones audiovisuels. Une autre nouveauté de notre étude est l'identification de neurones audiovisuels complexes au sein des neurones multisensoriels. La réponse de ces neurones, unisensorielle et/ou multisensorielle dépend du stimulus présenté. Ainsi, le pulvinar médian envoie à d'autres régions cérébrales des informations auditives, visuelles et audiovisuelles, et cela peut dépendre du stimulus présenté. Au niveau des LFP, qui correspondent aux entrées sensorielles, notre étude établit que le pulvinar médian reçoit des informations auditives, visuelles et audiovisuelles. L'enregistrement simultané de single-units et de LFP permet de voir que les entrées et sorties sensorielles sont différentes : il y a bien plus d'entrées multisensorielles (99 % des LFP enregistrés) que de sorties multisensorielles (42 % des neurones enregistrés). On peut affirmer que le pulvinar médian traite l'information sensorielle reçue : il renvoie une information différente de celle qu'il a reçue.

Le calcul de deux index d'intégration multisensorielle sur les réponses neuronales montre une intégration multisensorielle, sub-additive et suppressive à l'échelle de la population de neurones.

L'index d'additivité, calculé sur les LFP, indique aussi la présence d'intégration multisensorielle sub-additive. Ceci s'explique par nos stimuli, qui étaient très au-dessus du seuil de perception. En effet, la loi d'efficacité inverse (Meredith and Stein, 1983, 1986) exprime que le bénéfice lié au multisensoriel est d'autant plus grand que les stimuli sont faiblement perceptibles. Une autre explication possible est que, dans notre expérience, les stimuli multisensoriels ne présentaient pas d'apport supplémentaire par rapport aux stimuli unisensoriels (même information, et pas de réaction différente nécessaire).

L'analyse des LFP dans le domaine fréquentiel a permis d'étudier d'autres aspects du traitement sensoriel dans le pulvinar médian, notamment sur la distinction entre les différentes informations arrivant au pulvinar médian. En effet, dans le cortex, les basses fréquences correspondent aux signaux feedback tandis que les hautes fréquences correspondent aux signaux feedforward (Bastos et al., 2014; Jensen et al., 2015). La forte prépondérance de signaux multisensoriels (portant des informations auditives, visuelles et audiovisuelles) en basses fréquences indique que le pulvinar médian recevrait, en top-down, des signaux représentant autant les trois modalités. Ceci est, comme pour l'intégration multisensorielle, à mettre en relation avec l'équivalence des trois stimulations dans cette tâche.

Un autre aspect assez nouveau apporté par l'analyse fréquentielle est la possibilité d'un codage fréquentiel. Les réponses des signaux LFP individuels sont différentes selon la bande de fréquences. Le codage fréquentiel a déjà été proposé quelques fois pour l'information unisensorielle, dans les cortex sensoriels primaires chez le primate (Belitski et al., 2008, 2010; Mazzoni et al., 2013) et le rat (Pavão et al., 2014). Ces études, par des calculs de théorie de l'information, ont toutes trouvé que l'information véhiculée par certaines bandes de fréquences dans les LFP était différente : l'information est multiplexée sur les différentes bandes de fréquences qui composent le signal. Une autre étude (Sabra et al., 2020), chez l'homme, a aussi suggéré que différentes informations visuelles seraient encodées dans différentes fréquences. Bien que peu nombreuses, les études sur le multiplexage de l'information sensorielle dans les LFP existent, et couvrent plusieurs espèces, régions corticales et sensorialités. Ce mécanisme de codage de l'information semble donc être un mécanisme utilisé par le cerveau. Nous proposons d'étendre cette hypothèse, en ajoutant le pulvinar médian, qui est physiologiquement différent du cortex, aux structures cérébrales recevant une information multiplexée.

Plusieurs hypothèses concernant les fonctions du pulvinar incluent la nécessité d'informations sensorielles : il a été suggéré que le pulvinar serait impliqué dans le filtrage de distracteurs sensoriels (Fischer and Whitney, 2012) et l'attention visuelle (Saalmann and Kastner, 2009; Zhou et al., 2016;

Fiebelkorn et al., 2019). En accord avec ces rôles, de nombreuses études ont enregistré des neurones sensoriels dans le pulvinar, mais très peu se sont intéressées au multisensoriel.

Un rôle évolutif a été proposé pour le pulvinar (Isbell, 2006). En accord avec ce rôle, le pulvinar (et particulièrement le pulvinar médian) participe au traitement de l'émotion (Ward et al., 2007; Arend et al., 2015). Recevoir et traiter l'information sensorielle semble nécessaire pour cette fonction.

C'est l'analyse conjointe de SU et LFP enregistrés simultanément qui montre que l'information sensorielle reçue est traitée avant d'être renvoyée (à la même structure que celle ayant envoyé l'information ou à une autre). Nos données présentent des résultats en accord avec des rôles cognitifs du pulvinar, où l'information sensorielle est utilisée pour ces fonctions cognitives. Ils ne correspondent pas à un rôle de simple relai sensoriel, qui transmettrait l'information sensorielle d'une région à une autre.

Enfin, le pulvinar participerait à la communication entre aires corticales (Saalmann and Kastner 2011; Saalmann et al. 2012; Benarroch 2015; Kastner et al. 2020 pour revue; Eradath et al. 2021). Le lien avec le sensoriel semble plus difficile à établir pour cette fonction, la communication pouvant porter sur de très nombreux éléments. Néanmoins, le multiplexage de l'information peut être relié à cette fonction. La communication entre aires corticales pouvant être améliorée par la synchronisation des rythmes oscillatoires des aires communiquant ensemble (Fries, 2005, 2015), on peut supposer que le multiplexage permet non seulement de transmettre plus d'informations (en séparant ces informations sur différents canaux), mais aussi de sélectionner quelle information est envoyée à quelle aire corticale (par synchronisation sur le bon canal fréquentiel).

En conclusion, les fonctions proposées pour le pulvinar sont assez diverses, mais requièrent pour la plupart la réception, le traitement et l'envoi d'informations sensorielles. Notre étude, avec l'analyse de single-units et de LFP, permet de prendre en compte tous ces aspects et montre que le pulvinar médian est impliqué dans ces trois étapes. L'analyse fréquentielle des LFP semble indiquer que le pulvinar médian réalise du multiplexage de l'information sensorielle, ce qui est bénéfique pour la transmission d'informations. Enfin, l'utilisation de stimuli multisensoriels a révélé que le pulvinar médian réalise de l'intégration multisensorielle. Cela peut également être bénéfique au niveau de la transmission d'information.

5. Discussion générale

Dans l'environnement, nous recevons constamment de multiples informations sensorielles, unisensorielles et multisensorielles. Ces informations sont traitées en continu par le cerveau, qui doit trier les informations nouvelles par rapport à celles déjà acquises, et déterminer celles qui proviennent d'un même événement afin de les intégrer en un percept unique. L'étude de l'intégration multisensorielle, dans plusieurs régions cérébrales, et sous différents aspects, permet de mieux comprendre les mécanismes impliqués et comment des déficits dans ces mécanismes peuvent impacter le comportement.

De nombreuses régions cérébrales et structures sous-corticales ont été montrées comme impliquées dans l'intégration multisensorielle poussant Ghazanfar et Schroeder (Ghazanfar and Schroeder, 2006) à l'hypothèse qu'une grande partie du cerveau pourrait être multisensorielle. En effet, des activités multisensorielles (neurones ou activité enregistrés en IRM par exemple) ont été retrouvées dans le lobe temporal (e.g. Desimone and Gross, 1979 ; Bruce et al., 1981), le lobe frontal (e.g. Benevento et al., 1977 ; Joseph and Barone, 1987) et le lobe pariétal (e.g. Leinonen et al., 1979 ; Duhamel et al., 1998) ainsi que dans le colliculus supérieur (Stein and Meredith, 1993) et certains noyaux thalamiques (Matsumoto et al., 2001; Meng and Angelaki, 2010). Néanmoins, tout le cerveau n'a pas été étudié. L'objectif de cette thèse était d'étudier l'implication d'une nouvelle région corticale, le gyrus cingulaire postérieur, et d'une structure sous-corticale, le pulvinar médian, dans l'intégration multisensorielle. Ces deux régions ont des liens puisqu'elles feraient partie d'un même réseau à grande échelle dédié à l'attention spatiale (Mesulam, 1981, 1990).

La première étude portait sur le gyrus cingulaire postérieur. L'analyse des neurones enregistrés a révélé la présence de neurones unisensoriels auditifs et visuels ainsi que des neurones multisensoriels audiovisuels (Juan, 2017). Au cours de ma thèse, les LFP enregistrés dans cette région ont été analysés, indiquant que le gyrus cingulaire postérieur reçoit ces trois types d'information (auditive, visuelle, audiovisuelle). L'analyse fréquentielle a aussi révélé la possibilité d'un codage fréquentiel : ces informations seraient multiplexées sur différentes bandes de fréquences, ce qui aurait plusieurs avantages en matière de communication de l'information.

La seconde étude, sur le pulvinar médian, a permis l'analyse de single-units et LFP enregistrés dans une structure sous-corticale, plus précisément un noyau thalamique fortement connecté à l'ensemble du cerveau. Nous avons pu montrer que le pulvinar médian possède des neurones unisensoriels et multisensoriels (intégration multisensorielle principalement sub-additive et suppressive). Concernant

les LFP, des résultats similaires sont obtenus : identification de signaux unisensoriels et multisensoriels, avec présence d'intégration multisensorielle sub-additive. Certains neurones multisensoriels ont été nommés complexes, car leurs réponses sensorielles étaient différentes selon le stimulus (bruit blanc, serpent ou macaque) présenté. Cela signifie que l'information sensorielle émise par ces neurones dépend du contenu. Comme pour le gyrus cingulaire postérieur, l'analyse fréquentielle révèle la possibilité d'un codage fréquentiel, qui peut être lié au rôle du pulvinar dans la communication entre aires corticales. Enfin, la comparaison de l'information sensorielle émise par les neurones et celle reçue (observée dans les LFP) révèle que le pulvinar médian traite l'information qu'il reçoit avant de la transmettre à d'autres régions cérébrales.

Les single-units et les LFP enregistrés dans le gyrus cingulaire postérieur et dans le pulvinar médian présentent de nombreuses similitudes. En effet, il y a des neurones unisensoriels et multisensoriels, y compris complexes, dans ces deux zones. Il y a aussi intégration multisensorielle, majoritairement sub-additive et suppressive dans le GCP et dans le PuM. Concernant les LFP, les deux régions présentent une majorité d'enregistrements multisensoriels dans le domaine temporel, et la possibilité d'un codage fréquentiel dans le domaine fréquentiel, avec de très nombreux enregistrements multisensoriels dans les basses fréquences, et une augmentation du nombre d'enregistrements unisensoriels dans les hautes fréquences. De plus, ces deux régions sont connectées (Baleydier and Mauguière, 1980, 1985) et possèdent des fonctions similaires : elles sont toutes les deux impliquées dans l'attention (Raichle, 2015; Zhou et al., 2016; Fiebelkorn et al., 2019) et l'adaptation du comportement à l'environnement (Pearson et al., 2011; Froesel et al., 2021). Tout ceci suggère effectivement que le GCP et le PuM pourraient faire partie d'un même réseau, sous-tendant des fonctions communes, ce qui est cohérent avec l'hypothèse de Mesulam (Mesulam, 1981, 1990).

5.1 Neurones complexes et information disponible

L'analyse des neurones enregistrés dans le gyrus cingulaire postérieur et dans le pulvinar médian a mené à l'identification de neurones multisensoriels qualifiés de complexes, en raison de leurs profils de réponse. Ces neurones sont très probablement présents dans d'autres régions du cerveau, mais n'ont pas été identifiés jusqu'à présent, car ils nécessitent l'utilisation de plusieurs stimuli pour chaque modalité, et que les réponses des neurones soient étudiées pour chaque stimulus séparément (et non en prenant tous les stimuli ensemble).

L'existence de ces neurones est cohérente avec un codage multidimensionnel, comme celui suggéré par Chang et Tsao pour l'identité faciale (Chang and Tsao, 2017). Selon leur hypothèse, les réponses des neurones peuvent être positionnées dans un espace possédant autant de dimensions que pertinent pour les stimuli utilisés. Les neurones ne répondent alors plus aux stimuli « complets » mais

à certaines de leurs caractéristiques. Dans le cas des visages par exemple, un neurone ne répondrait pas au stimulus « visage » mais à la « taille de la bouche » ou à la « hauteur des yeux ». La somme des réponses de tous les neurones permet de « reconstituer » le visage et d'identifier la personne.

Ce codage présente deux intérêts. En effet, il n'y a pas nécessité d'avoir un neurone codant pour chaque visage connu. Au contraire, les neurones codent pour certaines caractéristiques, communes à tous les visages. De plus, en cas de problème de réponse ou communication d'un neurone, l'information manquante (non transmise par le neurone ne répondant pas) est moindre : il s'agit uniquement de l'information correspondant aux caractéristiques auxquelles ce neurone répond. Dans la majorité des cas, cela ne devrait pas nous empêcher d'identifier la personne. S'il s'agissait d'un fonctionnement où chaque neurone code pour un visage, nous ne pourrions pas du tout identifier la personne si le neurone correspondant ne répond pas.

On peut imaginer de nombreuses caractéristiques différentes pour les stimuli, telles que la forme de l'objet, le nombre d'éléments sur l'image, vivant ou non pour des stimuli visuels. Comme pour les visages, si les neurones répondent à des caractéristiques des stimuli au lieu de répondre au stimulus complet, il faut moins de neurones, et chaque neurone est moins essentiel, car il ne représente qu'une partie de l'information.

Étendons maintenant cela au cas du multisensoriel. On peut imaginer que le neurone réponde à certaines caractéristiques pour les stimuli visuels et à d'autres caractéristiques pour les stimuli auditifs. Dans ce cas, on obtient bien des neurones qui vont répondre à certains stimuli visuels et à d'autres stimuli auditifs. Cela présenterait l'avantage de conserver les intérêts du multisensoriel : si un neurone ne répond pas, comme il couvre des informations différentes en auditif et en visuel, il existe sûrement des neurones couvrant les informations qu'il apporte dans les autres modalités. En cas de stimulation uniquement visuelle, l'information apportée par ce neurone est perdue. En cas de stimulation multisensorielle, l'information apportée par ce neurone est perdue en visuel mais probablement apportée en auditif par un autre neurone. Toutes les informations sont disponibles. Si on imagine par exemple un neurone répondant à vivant ou non pour le visuel et nombre d'éléments pour l'auditif, on peut supposer l'existence d'un neurone symétrique qui réponde à nombre d'éléments pour le visuel et vivant ou non pour l'auditif. Si le premier neurone ne répond pas, en cas de stimulation uniquement visuelle, seule l'information sur le nombre d'éléments sera disponible (information du second neurone en visuel). En cas de stimulation audiovisuelle, l'information sur le nombre d'éléments et sur vivant ou non sera disponible grâce au deuxième neurone. Toute l'information est disponible. Si les neurones répondaient aux mêmes caractéristiques pour l'auditif et le visuel, on aurait deux neurones répondant l'un sur le nombre d'éléments et l'autre sur vivant ou non. En cas d'absence de réponse d'un neurone, que la stimulation soit unisensorielle ou multisensorielle, l'information de ce neurone serait perdue et non compensée dans une autre modalité par un autre neurone.

Ceci est évidemment un exemple extrême : dans la réalité, si ce codage s'étend à l'ensemble des stimuli existants et non simplement aux visages, il existe probablement des neurones répondant aux mêmes caractéristiques pour plusieurs modalités et à des caractéristiques différentes pour d'autres modalités.

Utiliser davantage de stimuli et de modalités différentes, avec des stimuli soit très différents soit assez similaires, permettrait d'observer plus de neurones complexes et de mieux comprendre ce que peut être une caractéristique et le rôle des modalités sensorielles dans le codage multidimensionnel.

5.2 Codage fréquentiel et communication cérébrale

L'analyse des LFP enregistrés dans le gyrus cingulaire postérieur et dans le pulvinar médian, qui sont fortement différents physiologiquement, révèle que pour un enregistrement donné, l'information sensorielle codée dépend de la fréquence étudiée. Cela suggère la possibilité d'un codage ou d'un multiplexage fréquentiel, dans lequel l'information sensorielle serait multiplexée sur différentes bandes de fréquences.

Cela aurait deux intérêts principaux pour la communication cérébrale. Premièrement, séparer l'information sur plusieurs canaux permet de transmettre plus d'informations. En effet, dans ce cas, avec un seul signal (les LFP), il y a transmission de plusieurs informations, réparties sur les différentes bandes de fréquences (différents canaux). Deuxièmement, l'hypothèse de « communication through coherence » (Fries, 2005, 2015) propose une amélioration de la communication entre aires corticales si l'activité oscillatoire des deux aires corticales communiquant ensemble est synchronisée. Le codage fréquentiel de l'information permettrait ainsi de cibler les aires corticales : l'information dans une bande de fréquences donnée ne serait transmise qu'à l'aire ou aux aires corticales dont l'activité dans cette bande de fréquences est synchronisée avec l'aire qui envoie les informations. Deux aires ayant une activité oscillatoire non synchronisée sur certaines bandes de fréquences recevraient chacune une information différente, celle qui leur est destinée.

Le gyrus cingulaire postérieur et le pulvinar médian sont très différents. Il s'agit d'une région corticale et d'une structure sous-corticale, ayant une anatomie (structure et connectivité) et des fonctions très différentes. Néanmoins, les analyses fréquentielles donnent des résultats similaires, avec une forte majorité de signaux multisensoriels à basses fréquences dans les deux cas. Il serait intéressant de réaliser des enregistrements électrophysiologiques, avec la même tâche qu'ici (fixation passive) dans d'autres régions cérébrales, éventuellement déjà connues comme étant multisensorielles, pour voir si on obtient à nouveau une majorité de signaux multisensoriels à basses fréquences. Si c'est le cas, on pourrait supposer que les basses fréquences seraient, pour le sensoriel, le canal dédié au multisensoriel. Réaliser les mêmes enregistrements mais avec une tâche différente, où les différentes

sensorialités ne seraient pas équivalentes pour l'animal, permettrait aussi de déterminer le rôle de la tâche dans les résultats obtenus.

5.3 Communication pulvino-corticale

Nous l'avons vu, le pulvinar possède de nombreuses connexions avec l'ensemble du cerveau, à tel point que le principe de réplication stipule que toute aire directement connectée le serait aussi indirectement, *via* le pulvinar. Cela correspond aux connexions cortico-pulvino-corticales. Ces boucles auraient divers avantages, dont notamment qu'elles seraient plus rapides que les connexions cortico-corticales.

Il a aussi été proposé que le pulvinar soit impliqué dans la communication entre aires corticales (Saalmann and Kastner, 2011; Saalmann et al., 2012; Benarroch, 2015; Kastner et al., 2020; Eradath et al., 2021). Néanmoins, peu d'études existent sur ce sujet, et certaines ont été réalisées en inactivant le pulvinar, ce qui ne renseigne pas sur les LFP dans le pulvinar pendant un rôle dans la communication entre deux régions corticales.

Ces hypothèses sur les rôles du pulvinar, ainsi que les analyses de LFP lors d'une tâche passive, indiquant la possibilité d'un multiplexage de l'information sensorielle, qui serait bénéfique pour la communication, rendent particulièrement intéressante l'étude de la communication cérébrale entre le pulvinar médian et une région corticale multisensorielle, pendant une tâche unisensorielle et multisensorielle. Cela correspond aux prochains enregistrements électrophysiologiques qui vont être réalisés, et auxquels j'ai contribué. Ces enregistrements vont être réalisés pendant une tâche de localisation, qui suit le paradigme suivant (Figure 21) :

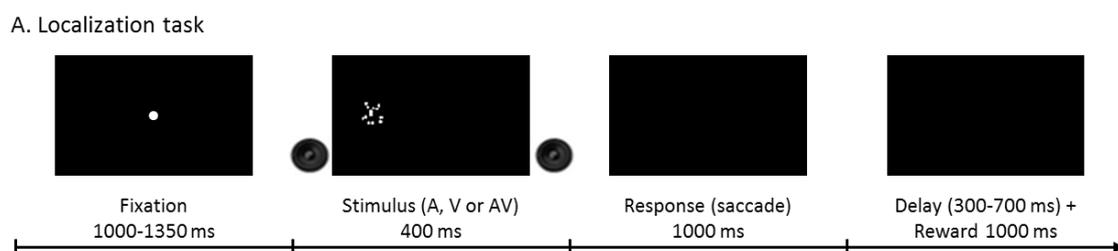


Figure 21 : tâche de localisation auditive, visuelle et audiovisuelle

Le singe doit d'abord fixer un point pendant une durée aléatoire pour initier l'essai. Ensuite, un stimulus apparaît à gauche ou à droite, pendant 400 ms. Le singe doit réaliser une saccade du côté du stimulus, pendant la présentation ou pendant la seconde qui suit. Si la saccade est réalisée, après un délai d'attente le singe est récompensé (compote diluée). Le stimulus peut être visuel, auditif ou audiovisuel. Dans le cas du visuel, il s'agit d'un nuage de points en mouvement aléatoire. Pour l'auditif,

il s'agit de bruit blanc (toujours le même son). Les stimuli audiovisuels sont la combinaison synchrone et congruente spatialement d'un stimulus auditif et d'un stimulus visuel.

J'ai entraîné quotidiennement pendant environ trois ans un premier singe à cette tâche, avec plusieurs étapes, notamment pour lui apprendre à réaliser des saccades visuelles en réponse aux stimuli auditifs (sur écran noir, sans aucun indice).

L'intérêt d'une tâche de localisation (beaucoup plus difficile et longue à apprendre par le singe qu'une simple tâche de fixation) est que c'est une tâche active, nécessitant une plus forte attention de la part du singe. Le pulvinar étant impliqué dans l'attention, cela devrait permettre d'obtenir des enregistrements de meilleure qualité.

Ce singe a aussi passé une IRM anatomique (anesthésié), afin de déterminer les paramètres de personnalisation de l'électrode permettant d'enregistrer simultanément dans le pulvinar médian et dans la région multisensorielle choisie : l'aire temporo-pariétale (Tpt). L'électrode finale (compromis entre le souhait et le techniquement possible) correspond au schéma suivant (Figure 22) :

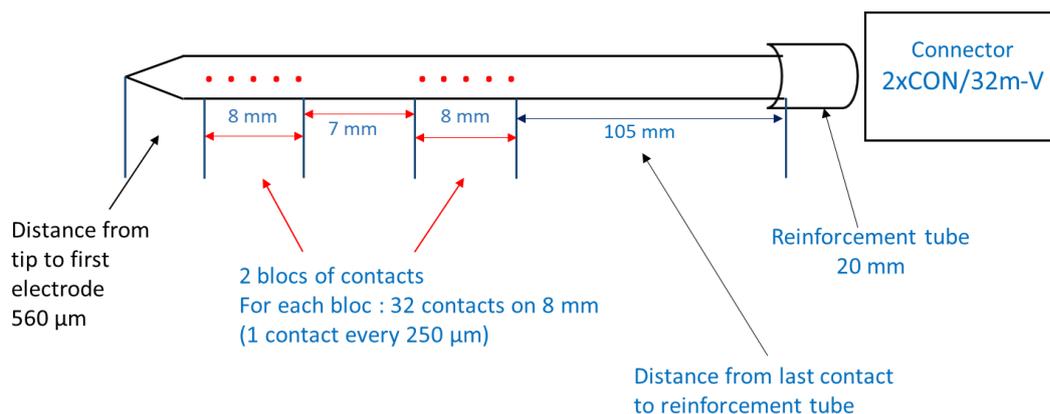


Figure 22 : schéma de l'électrode permettant d'enregistrer simultanément dans le cortex (Tpt) et le pulvinar médian

Les deux blocs de 32 contacts devraient chacun couvrir une longueur suffisante pour avoir quelques contacts dans le pulvinar médian et dans Tpt. Ces distances (écart entre les contacts au sein d'un bloc et écart entre les deux blocs de contacts) ont été déterminées sur les images IRM en prenant toutes les images IRM représentant le pulvinar médian et Tpt et en prenant en compte plusieurs angles d'insertion de l'électrode. Ainsi, normalement, tous les cas de figure sont couverts et il y aura forcément des points d'enregistrement dans les deux régions ciblées. Ces électrodes permettront d'enregistrer simultanément les single-units et les LFP. Ces enregistrements renseigneront sur les questions suivantes :

- inputs (LFP) et outputs (single-units) dans Tpt pendant une tâche de localisation unisensorielle (auditive et visuelle) et multisensorielle (audiovisuelle) ;

- inputs (LFP) et outputs (single-units) dans le pulvinar médian pendant une tâche de localisation unisensorielle (auditive et visuelle) et multisensorielle (audiovisuelle) ;
- communication entre le cortex (Tpt) et le pulvinar médian pendant une tâche multisensorielle, grâce à des analyses de spike-field coherence.

Nous pensons évidemment trouver des neurones auditifs, visuels et audiovisuels dans le pulvinar médian et dans Tpt. Nous pensons aussi obtenir des signaux LFP auditifs, visuels et audiovisuels dans le pulvinar, et probablement dans Tpt. Les nouveautés résideront surtout dans la communication entre ces deux régions : qui envoie des informations à qui ? Dans quelle(s) bande(s) de fréquences ? Cela dépend-il de la modalité sensorielle (et notamment d'une stimulation unisensorielle VS multisensorielle) ?

5.4 Inférence causale bayésienne

Afin que la perception multisensorielle soit optimale, le cerveau doit en permanence déterminer les signaux qui proviennent de la même source, et ceux qui proviennent de sources différentes. En cas d'erreur, la perception est erronée et mène à des illusions telles que la SIFI, ce qui reste heureusement assez rare. La question qui se pose est : « Comment le cerveau estime-t-il les sources des signaux sensoriels (et le fait qu'elles soient ou non différentes entre les signaux) ? ».

Cette question a été un peu étudiée chez l'homme, avec des expériences de localisation en psychophysique (Körding et al., 2007; Rohe and Noppeney, 2015, 2016, 2018). Plus précisément, un sujet est assis face à un écran et des stimuli auditifs et visuels sont présentés simultanément, à plusieurs localisations (en général quatre ou cinq). Le sujet doit indiquer (en appuyant sur un bouton par exemple) la source du stimulus auditif ou visuel. La modalité à reporter est souvent indiquée avant un groupe d'essais. Le niveau de difficulté peut varier : pour le stimulus visuel par exemple, le nuage de points peut être plus ou moins étendu, ce qui rend moins évidente sa source. On peut obtenir, comme résultats comportementaux, des courbes avec, pour chaque condition (localisation auditive * localisation visuelle * modalité à rapporter * niveau de difficulté), la proportion d'essais où le sujet a choisi chaque localisation comme réponse.

Il est possible de générer par ordinateur ces mêmes courbes, selon plusieurs hypothèses de comportement. Les hypothèses testées sont généralement le modèle de fusion forcée, de ségrégation totale ou d'inférence causale bayésienne. Dans le cas de la fusion forcée, il est systématiquement considéré que les deux signaux proviennent d'une unique source. Pour la ségrégation totale, les deux signaux proviennent forcément de deux sources différentes. Pour l'inférence causale bayésienne, les deux hypothèses précédentes (fusion forcée et ségrégation totale) sont prises en compte et pondérées selon plusieurs facteurs tels que la fiabilité de l'information de chaque modalité et l'*a priori* sur la probabilité de chaque hypothèse (Shams and Beierholm, 2010; Noppeney, 2021).

La comparaison de ces deux jeux de données (courbes obtenues expérimentalement et courbes générées par ordinateur) permet de savoir quel mécanisme est utilisé par le cerveau. Il a ainsi été montré que le cerveau réalise de l'inférence causale bayésienne : les sources de chaque signal sont estimées selon l'hypothèse de fusion forcée et de ségrégation totale (estimation d'une source commune pour la fusion forcée et estimation d'une source auditive et d'une source visuelle pour la ségrégation totale) puis mises en commun et pondérées. Des résultats similaires ont été trouvés lors d'une expérience avec des stimuli visuels et tactiles, chez des adultes et des enfants (de 6 à 8 ans et de 9,5 à 12,5 ans) (Verhaar et al., 2022).

La réalisation de ces expériences en IRM renseigne sur les régions cérébrales impliquées dans cette inférence causale (Rohe and Noppeney, 2015, 2016, 2018). Les estimations de sources « unisensorielles » auraient lieu dans les aires sensorielles correspondantes, tandis que l'estimation de source « multisensorielle » (commune) aurait lieu dans le sillon intrapariétal postérieur, dont nous avons vu la multisensorialité. La combinaison de ces deux hypothèses, menant à l'estimation finale de la source, aurait lieu dans le sillon intrapariétal antérieur (Rohe and Noppeney, 2015). C'est aussi dans le sillon intrapariétal que plusieurs facteurs sont pris en compte pour l'estimation, tels que la fiabilité des signaux (Rohe and Noppeney, 2016, 2018).

Néanmoins, cela ne donne pas d'information sur les processus neuronaux permettant cette inférence causale. Il serait intéressant de vérifier que les singes réalisent aussi l'inférence causale bayésienne, afin de pouvoir réaliser des enregistrements électrophysiologiques. On peut par exemple imaginer une tâche de localisation auditive, visuelle et audiovisuelle, très similaire aux tâches psychophysiques utilisées chez l'homme, avec réponse par appui sur un bouton ou par saccade sur la source du stimulus. La couleur du point de fixation (avant présentation du stimulus) pourrait indiquer sur quelle modalité le singe doit répondre. Cette indication peut aussi être donnée par un autre indice, entre le stimulus et la réponse, afin d'éviter de potentiels effets attentionnels. C'est cette indication qui permet d'avoir des stimuli audiovisuels incongruents spatialement, élément nécessaire pour tester l'inférence causale. Enregistrer simultanément les single-units et les LFP pendant cette tâche renseignerait sur l'implication de plusieurs régions corticales et structures sous-corticales dans l'inférence causale, les mécanismes en jeu dans cette implication, et, si on enregistre en plusieurs points simultanément, la communication entre les différentes zones enregistrées. On peut imaginer enregistrer l'activité intracérébrale dans les régions indiquées en IRM comme étant impliquées (régions unisensorielles, sillon intrapariétal) ou dans toute région multisensorielle.

De nombreuses autres expériences sont aussi possibles pour étudier l'inférence causale bayésienne. Par exemple, elle a été testée avec un paradigme expérimental se rapprochant de celui de la SIFI (Rohe et al., 2019) : au lieu d'avoir plusieurs positions source de stimuli, il y avait plusieurs stimuli auditifs et

visuels (entre 1 et 4 pour chaque modalité) et le sujet devait indiquer le nombre de stimuli perçus, en appuyant sur un bouton. Le même type de courbe que précédemment peut être tracé, mais en représentant la proportion de choix de chaque nombre de stimuli (au lieu de la proportion de choix de chaque position). Les résultats obtenus dans cette expérience sont très similaires à ceux obtenus avec les expériences de localisation : estimation séparée du nombre de stimuli auditifs et visuels (hypothèse de cause différente), estimation conjointe du nombre de stimuli « audiovisuels » (hypothèse de cause commune), estimation finale (et report de la réponse pour la modalité demandée) en pondérant les estimations cause commune et causes séparées, selon différents paramètres. Il y a donc inférence causale bayésienne. Cette expérience a été réalisée en EEG, montrant qu'au niveau neuronal, ces estimations sont successives : il y a estimation selon les hypothèses de cause commune et causes séparées, puis combinaison et pondération de ces estimations. L'inférence causale bayésienne est un processus dynamique. Cette expérience a également suggéré un rôle des oscillations alpha et gamma dans cette estimation : elles influenceraient la tendance à fusionner les signaux (en cas de forte puissance gamma et faible puissance alpha avant le stimulus) ou à les séparer. Des expériences similaires pourraient être réalisées chez le singe, permettant des enregistrements plus précis et des informations différentes sur les processus neuronaux.

5.5 Intégration multisensorielle dans le pulvinar médian et le gyrus cingulaire postérieur et troubles neurodéveloppementaux

L'intégration multisensorielle est un processus central dans notre quotidien, puisque utilisé de manière permanente. Il nous permet d'avoir une représentation la plus fiable et véridique possible de notre environnement (sauf en cas d'illusion) et d'interagir au mieux avec lui. C'est un processus impliquant de nombreuses régions corticales et structures sous-corticales, altéré dans le cas de certains troubles neurologiques.

Les altérations du traitement sensoriel sont notamment observées chez de nombreux patients atteints de trouble du spectre autistique (TSA), ces altérations pouvant prendre plusieurs formes allant de l'hyposensibilité à l'hypersensibilité sensorielle (Baum et al., 2015; Siemann et al., 2020; Kawakami and Otsuka, 2021). Des altérations du traitement des signaux émotionnels auditifs et visuels, ainsi que des déficits d'intégration multisensorielle dans le traitement émotionnel ont également été rapportés chez les patients schizophrènes (Lin et al., 2020).

L'étude de ces différents troubles a révélé des altérations structurelles et fonctionnelles cérébrales variées. Par exemple, des anomalies métaboliques du CCP sont observées dans les troubles du spectre autistique, ainsi qu'une réduction de la connectivité fonctionnelle. Des études *post-mortem* semblent aussi indiquer des modifications cytoarchitectoniques dans le CCP des patients TSA (Leech and Sharp,

2013). En IRM, les réponses à des stimuli tactiles déplaisants dans le cingulaire postérieur sont plus fortes chez les patients TSA que chez les sujets contrôles (Baum et al., 2015). Le CCP a également été mis en cause dans la schizophrénie : fonction (étude IRM) et structure anormales (Leech and Sharp, 2013). Tout comme le CCP, le pulvinar a été impliqué dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux. Par exemple, les patients TSA présentent une structure anormale et une hyperconnectivité du pulvinar médian (Homman-Ludiye and Bourne, 2019). Les anomalies fonctionnelles du pulvinar seraient liées aux symptômes d'inattention dans le TDAH (Homman-Ludiye and Bourne, 2019). Chez les sujets schizophrènes, il a été observé en IRM une diminution (par rapport aux sujets contrôles) de l'activité dans le pulvinar, et plus précisément dans le pulvinar latéral et le pulvinar médian, pendant la présentation de stimuli visages exprimant une émotion (Martínez et al., 2022).

Les troubles (multi)sensoriels semblent être un élément assez central des troubles neurodéveloppementaux, bien que variables dans les altérations précises et les conséquences. Mieux comprendre le fonctionnement multisensoriel « classique » et les structures cérébrales impliquées pourrait permettre de mieux appréhender certains aspects des troubles neurodéveloppementaux et, éventuellement, d'en réduire certains symptômes.

5.6 Conclusion générale

L'intégration multisensorielle a beaucoup été étudiée dans le colliculus supérieur, structure où les premiers neurones multisensoriels ont été identifiés, puis dans des régions corticales de haut niveau, en raison de l'hypothèse d'un traitement hiérarchique de l'information sensorielle. Aujourd'hui, il existe des hypothèses alternatives, en raison de travaux anatomiques montrant des connexions cross-modales entre aires sensorielles de bas niveau et de la présence d'activité multisensorielle dans ces régions. De plus, la découverte de neurones multisensoriels dans des régions toujours plus nombreuses semble suggérer qu'une grande partie du cerveau pourrait être multisensorielle.

Mes travaux de thèse ont permis d'étudier les aspects multisensoriels d'une région corticale, le gyrus cingulaire postérieur, et d'une structure sous-corticale, le pulvinar médian. Le GCP et le PuM reçoivent et transmettent tous deux des informations unisensorielles et multisensorielles. Dans ces deux régions, concernant les informations envoyées, nous avons retrouvé des neurones multisensoriels complexes. Concernant les informations reçues, nous avons émis l'hypothèse d'un codage fréquentiel de l'information sensorielle. Ces résultats soulèvent de nombreuses questions, sur le GCP et le PuM, mais pas uniquement. Tout d'abord, les éléments communs au GCP et au PuM interrogent sur la possibilité qu'ils fassent partie d'un même réseau multisensoriel. On peut aussi se demander quelles autres structures pourraient faire partie de ce réseau, et comment ce réseau fonctionnerait et communiquerait. Une autre question concerne la possibilité de l'existence de plusieurs réseaux multisensoriels : existe-t-il un seul ou plusieurs réseaux, et si plusieurs réseaux existent, qu'est-ce qui

détermine lequel est utilisé ? Enfin, les résultats obtenus ici semblent présenter des intérêts concernant l'acquisition d'information (neurones complexes) et la transmission d'information (codage fréquentiel). On peut donc se demander si ces résultats sont spécifiques de notre cadre expérimental (tâche de fixation et enregistrements dans le GCP et le PuM) ou s'ils sont généralisables : les informations unisensorielles et multisensorielles sont-elles toujours séparées entre les basses et les hautes fréquences, avec l'information multisensorielle prépondérante dans les basses fréquences (quelles que soient la région corticale ou structure sous-corticale et la tâche) ? De nombreuses questions demeurent sur l'intégration multisensorielle, tant sur les régions impliquées que sur leur communication et les variations possibles selon le contexte.

Références

- Abadi RV, Murphy JS (2014) Phenomenology of the sound-induced flash illusion. *Exp Brain Res* 232:2207–2220.
- Aggleton JP, Saunders RC, Wright NF, Vann SD (2014) The origin of projections from the posterior cingulate and retrosplenial cortices to the anterior, medial dorsal and laterodorsal thalamic nuclei of macaque monkeys. *Eur J Neurosci* 39:107–123.
- Alex Meredith M, Ruth Clemo H (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* 289:687–707.
- Allen AE, Procyk CA, Brown TM, Lucas RJ (2017) Convergence of visual and whisker responses in the primary somatosensory thalamus (ventral posterior medial region) of the mouse. *The Journal of Physiology* 595:865–881.
- Allman BL, Bittencourt-Navarrete RE, Keniston LP, Medina AE, Wang MY, Meredith MA (2008) Do Cross-Modal Projections Always Result in Multisensory Integration? *Cerebral Cortex* 18:2066–2076.
- Allman BL, Keniston LP, Meredith MA (2009) Not just for bimodal neurons anymore: the contribution of unimodal neurons to cortical multisensory processing. *Brain Topogr* 21:157–167.
- Almeida I, Soares SC, Castelo-Branco M (2015) The Distinct Role of the Amygdala, Superior Colliculus and Pulvinar in Processing of Central and Peripheral Snakes. *PLOS ONE* 10:e0129949.
- Alsius A, Paré M, Munhall KG (2018) Forty Years After Hearing Lips and Seeing Voices: the McGurk Effect Revisited. *Multisens Res* 31:111–144.
- Andersen RA (1995) Encoding of Intention and Spatial Location in the Posterior Parietal Cortex. *Cerebral Cortex* 5:457–469.
- Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM (1990) Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *Journal of Comparative Neurology* 296:65–113.
- Ansorge J, Wu C, Shore SE, Krieger P (2021) Audiotactile interactions in the mouse cochlear nucleus. *Scientific Reports* 11:6887.
- Arcaro MJ, Pinsk MA, Kastner S (2015) The Anatomical and Functional Organization of the Human Visual Pulvinar. *J Neurosci* 35:9848–9871.
- Arcizet F, Mirpour K, Bisley JW (2011) A Pure Saliency Response in Posterior Parietal Cortex. *Cerebral Cortex* 21:2498–2506.
- Arend I, Henik A, Okon-Singer H (2015) Dissociating emotion and attention functions in the pulvinar nucleus of the thalamus. *Neuropsychology* 29:191–196.
- Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2004) Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 8:170–177.

- Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 22:229–244.
- Avanzini G, Broggi G, Franceschetti S, Spreafico R (1980) Multisensory convergence and interaction in the pulvinar-lateralis posterior complex of the cat's thalamus. *Neuroscience Letters* 19:27–32.
- Avillac M, Ben Hamed S, Duhamel J-R (2007) Multisensory integration in the ventral intraparietal area of the macaque monkey. *J Neurosci* 27:1922–1932.
- Avillac M, Denève S, Olivier E, Pouget A, Duhamel J-R (2005) Reference frames for representing visual and tactile locations in parietal cortex. *Nature Neuroscience* 8:941–949.
- Baleydier C, Mauguière F (1980) The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103:525–554.
- Baleydier C, Mauguière F (1985) Anatomical evidence for medial pulvinar connections with the posterior cingulate cortex, the retrosplenial area, and the posterior parahippocampal gyrus in monkeys. *J Comp Neurol* 232:219–228.
- Baleydier C, Mauguière F (1987) Network organization of the connectivity between parietal area 7, posterior cingulate cortex and medial pulvinar nucleus: a double fluorescent tracer study in monkey. *Exp Brain Res* 66:385–393.
- Baleydier C, Morel A (1992) Segregated thalamocortical pathways to inferior parietal and inferotemporal cortex in macaque monkey. *Vis Neurosci* 8:391–405.
- Balz J, Keil J, Romero YR, Mekle R, Schubert F, Aydin S, Ittermann B, Gallinat J, Senkowski D (2016) GABA concentration in superior temporal sulcus predicts gamma power and perception in the sound-induced flash illusion. *Neuroimage* 125:724–730.
- Barbas H (1988) Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* 276:313–342.
- Barbas H (1993) Organization of cortical afferent input to orbitofrontal areas in the rhesus monkey. *Neuroscience* 56:841–864.
- Barracough NE, Xiao D, Baker CI, Oram MW, Perrett DI (2005) Integration of visual and auditory information by superior temporal sulcus neurons responsive to the sight of actions. *J Cogn Neurosci* 17:377–391.
- Bastos AM, Briggs F, Alitto HJ, Mangun GR, Usrey WM (2014) Simultaneous recordings from the primary visual cortex and lateral geniculate nucleus reveal rhythmic interactions and a cortical source for γ -band oscillations. *J Neurosci* 34:7639–7644.
- Battich L, Garzorz I, Wahn B, Deroy O (2021) The impact of joint attention on the sound-induced flash illusions. *Atten Percept Psychophys* 83:3056–3068.
- Baum SH, Stevenson RA, Wallace MT (2015) Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology* 134:140–160.

- Beauchamp MS, Nath AR, Pasalar S (2010) fMRI-Guided Transcranial Magnetic Stimulation Reveals That the Superior Temporal Sulcus Is a Cortical Locus of the McGurk Effect. *J Neurosci* 30:2414–2417.
- Belitski A, Gretton A, Magri C, Murayama Y, Montemurro MA, Logothetis NK, Panzeri S (2008) Low-frequency local field potentials and spikes in primary visual cortex convey independent visual information. *J Neurosci* 28:5696–5709.
- Belitski A, Panzeri S, Magri C, Logothetis NK, Kayser C (2010) Sensory information in local field potentials and spikes from visual and auditory cortices: time scales and frequency bands. *J Comput Neurosci* 29:533–545.
- Benarroch EE (2015) Pulvinar: associative role in cortical function and clinical correlations. *Neurology* 84:738–747.
- Benevento LA, Davis B (1977) Topographical projections of the prestriate cortex to the pulvinar nuclei in the macaque monkey: an autoradiographic study. *Exp Brain Res* 30:405–424.
- Benevento LA, Fallon J, Davis BJ, Rezak M (1977) Auditory-visual interaction in single cells in the cortex of the superior temporal sulcus and the orbital frontal cortex of the macaque monkey. *Exp Neurol* 57:849–872.
- Benevento LA, Miller J (1981) Visual responses of single neurons in the caudal lateral pulvinar of the macaque monkey. *J Neurosci* 1:1268–1278.
- Benevento LA, Standage GP (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. *J Comp Neurol* 217:307–336.
- Bertelson P, Radeau M (1981) Cross-modal bias and perceptual fusion with auditory-visual spatial discordance. *Percept Psychophys* 29:578–584.
- Bertelson P, Vroomen J, De Gelder B, Driver J (2000) The ventriloquist effect does not depend on the direction of deliberate visual attention. *Percept Psychophys* 62:321–332.
- Besle J, Fort A, Giard M-H (2004) Interest and validity of the additive model in electrophysiological studies of multisensory interactions. *Cognitive Processing* 5:189–192.
- Bhattacharya J, Shams L, Shimojo S (2002) Sound-induced illusory flash perception: role of gamma band responses. *Neuroreport* 13:1727–1730.
- Bieler M, Xu X, Marquardt A, Hanganu-Opatz IL (2018) Multisensory integration in rodent tactile but not visual thalamus. *Scientific Reports* 8:15684.
- Bischoff M, Walter B, Blecker CR, Morgen K, Vaitl D, Sammer G (2007) Utilizing the ventriloquism-effect to investigate audio-visual binding. *Neuropsychologia* 45:578–586.
- Bishop CW, Miller LM (2009) A Multisensory Cortical Network for Understanding Speech in Noise. *Journal of Cognitive Neuroscience* 21:1790–1804.
- Bisley JW, Mirpour K, Arcizet F, Ong WS (2011) The role of the lateral intraparietal area in orienting attention and its implications for visual search. *European Journal of Neuroscience* 33:1982–1990.

- Bizley JK, King AJ (2008) Visual–auditory spatial processing in auditory cortical neurons. *Brain Research* 1242:24–36.
- Bizley JK, Nodal FR, Bajo VM, Nelken I, King AJ (2007) Physiological and Anatomical Evidence for Multisensory Interactions in Auditory Cortex. *Cerebral Cortex* 17:2172–2189.
- Blatt GJ, Andersen RA, Stoner GR (1990) Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area LIP) in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* 299:421–445.
- Bonath B, Tyll S, Budinger E, Krauel K, Hopf J-M, Noesselt T (2013) Task-demands and audio-visual stimulus configurations modulate neural activity in the human thalamus. *NeuroImage* 66:110–118.
- Bos J, Benevento LA (1975) Projections of the medial pulvinar to orbital cortex and frontal eye fields in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Exp Neurol* 49:487–496.
- Bosen AK, Fleming JT, Allen PD, O’Neill WE, Paige GD (2018) Multiple time scales of the ventriloquism aftereffect. *PLoS One* 13:e0200930.
- Bosman CA, Lansink CS, Pennartz CMA (2014) Functions of gamma-band synchronization in cognition: from single circuits to functional diversity across cortical and subcortical systems. *Eur J Neurosci* 39:1982–1999.
- Bourgeois A, Guedj C, Carrera E, Vuilleumier P (2020) Pulvino-cortical interaction: An integrative role in the control of attention. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 111:104–113.
- Boussaoud D, Ungerleider LG, Desimone R (1990) Pathways for motion analysis: Cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* 296:462–495.
- Bozer ALH, Uhelski M, Li A-L (2017) Extrapolating meaning from local field potential recordings. *J Integr Neurosci* 16:107–126.
- Bremmer F, Duhamel J-R, Ben Hamed S, Graf W (2002a) Heading encoding in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *European Journal of Neuroscience* 16:1554–1568.
- Bremmer F, Graf W, Hamed SB, Duhamel J-R (1999) Eye position encoding in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *NeuroReport* 10 Available at: https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1999/03170/Eye_position_encoding_in_the_macaque_ventral.37.aspx.
- Bremmer F, Klam F, Duhamel J-R, Ben Hamed S, Graf W (2002b) Visual–vestibular interactive responses in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *European Journal of Neuroscience* 16:1569–1586.
- Brevet-Aeby C, Brunelin J, Iceta S, Padovan C, Poulet E (2016) Prefrontal cortex and impulsivity: Interest of noninvasive brain stimulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 71:112–134.
- Brewer JA, Garrison KA, Whitfield-Gabrieli S (2013) What about the “Self” is Processed in the Posterior Cingulate Cortex? *Front Hum Neurosci* 7.

- Bruce C, Desimone R, Gross CG (1981) Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *J Neurophysiol* 46:369–384.
- Bruce CJ, Desimone R, Gross CG (1986) Both striate cortex and superior colliculus contribute to visual properties of neurons in superior temporal polysensory area of macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* 55:1057–1075.
- Bullier J, Schall JD, Morel A (1996) Functional streams in occipito-frontal connections in the monkey. *Behavioural Brain Research* 76:89–97.
- Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL (1981) Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *Journal of Neurophysiology* 46:755–772.
- Buzsáki G (2004) Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7:446–451.
- Campanella S, Belin P (2007) Integrating face and voice in person perception. *Trends in Cognitive Sciences* 11:535–543.
- Cappe C, Barone P (2005) Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *Eur J Neurosci* 22:2886–2902.
- Cappe C, Morel A, Barone P, Rouiller EM (2009a) The thalamocortical projection systems in primate: an anatomical support for multisensory and sensorimotor interplay. *Cereb Cortex* 19:2025–2037.
- Cappe C, Morel A, Rouiller EM (2007) Thalamocortical and the dual pattern of corticothalamic projections of the posterior parietal cortex in macaque monkeys. *Neuroscience* 146:1371–1387.
- Cappe C, Murray MM, Barone P, Rouiller EM (2010) Multisensory facilitation of behavior in monkeys: effects of stimulus intensity. *J Cogn Neurosci* 22:2850–2863.
- Cappe C, Rouiller EM, Barone P (2009b) Multisensory anatomical pathways. *Hear Res* 258:28–36.
- Carmichael ST, Price JL (1995) Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 363:642–664.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *Journal of Comparative Neurology* 287:422–445.
- Chandrasekaran C, Ghazanfar AA (2009) Different neural frequency bands integrate faces and voices differently in the superior temporal sulcus. *J Neurophysiol* 101:773–788.
- Chang L, Tsao DY (2017) The code for facial identity in the Primate Brain. *Cell* 169:1013–1028.
- Chavis DA, Pandya DN (1976) Further observations on corticofrontal connections in the rhesus monkey. *Brain Research* 117:369–386.
- Cohen YE (2009) Multimodal activity in the parietal cortex. *Hearing Research* 258:100–105.

- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME (1993) Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *Journal of Neurophysiology* 69:902–914.
- Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME (1996) Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. *Journal of Neurophysiology* 76:2841–2852.
- Cortes N, de Souza BOF, Casanova C (2020) Pulvinar Modulates Synchrony across Visual Cortical Areas. *Vision (Basel)* 4:22.
- Cortes N, van Vreeswijk C (2015) Pulvinar thalamic nucleus allows for asynchronous spike propagation through the cortex. *Front Comput Neurosci* 9.
- Courtin J, Bienvenu TCM, Einarsson EÖ, Herry C (2013) Medial prefrontal cortex neuronal circuits in fear behavior. *Neuroscience* 240:219–242.
- Cusick CG, Seltzer B, Cola M, Griggs E (1995) Chemoarchitectonics and corticocortical terminations within the superior temporal sulcus of the rhesus monkey: Evidence for subdivisions of superior temporal polysensory cortex. *Journal of Comparative Neurology* 360:513–535.
- DeLoss DJ, Andersen GJ (2015) Aging, Spatial Disparity, and the Sound-Induced Flash Illusion. *PLoS One* 10:e0143773.
- DeLoss DJ, Pierce RS, Andersen GJ (2013) Multisensory integration, aging, and the sound-induced flash illusion. *Psychol Aging* 28:802–812.
- Desimone R, Gross CG (1979) Visual areas in the temporal cortex of the macaque. *Brain Research* 178:363–380.
- Diamond A (2011) Chapter 18 - Biological and social influences on cognitive control processes dependent on prefrontal cortex. In: *Progress in Brain Research* (Braddick O, Atkinson J, Innocenti GM, eds), pp 319–339. Elsevier. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444538840000324>.
- Divac I, LaVail JH, Rakic P, Winston KR (1977) Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. *Brain Research* 123:197–207.
- Duhamel J-R, Colby CL, Goldberg ME (1998) Ventral Intraparietal Area of the Macaque: Congruent Visual and Somatic Response Properties. *Journal of Neurophysiology* 79:126–136.
- Einevoll GT, Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S (2013) Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 14:770–785.
- Eradath MK, Pinsk MA, Kastner S (2021) A causal role for the pulvinar in coordinating task-independent cortico-cortical interactions. *J Comp Neurol*.
- Erickson LC, Heeg E, Rauschecker JP, Turkeltaub PE (2014a) An ALE meta-analysis on the audiovisual integration of speech signals. *Hum Brain Mapp* 35:5587–5605.
- Erickson LC, Zielinski BA, Zielinski JEV, Liu G, Turkeltaub PE, Leaver AM, Rauschecker JP (2014b) Distinct cortical locations for integration of audiovisual speech and the McGurk effect. *Front Psychol* 5:534.

- Falchier A, Cappe C, Barone P, Schroeder CE (2011) Sensory convergence in low-level cortices. In: *The New Handbook of multisensory processing*, pp 67–79.
- Falchier A, Clavagnier S, Barone P, Kennedy H (2002) Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *J Neurosci* 22:5749–5759.
- Fiebelkorn IC, Pinsk MA, Kastner S (2019) The mediodorsal pulvinar coordinates the macaque fronto-parietal network during rhythmic spatial attention. *Nat Commun* 10.
- Fischer J, Whitney D (2012) Attention gates visual coding in the human pulvinar. *Nat Commun* 3:1051.
- Fontolan L, Morillon B, Liegeois-Chauvel C, Giraud A-L (2014) The contribution of frequency-specific activity to hierarchical information processing in the human auditory cortex. *Nat Commun* 5:4694.
- Foxe JJ, Wylie GR, Martinez A, Schroeder CE, Javitt DC, Guilfoyle D, Ritter W, Murray MM (2002) Auditory-Somatosensory Multisensory Processing in Auditory Association Cortex: An fMRI Study. *Journal of Neurophysiology* 88:540–543.
- Frank SM, Baumann O, Mattingley JB, Greenlee MW (2014) Vestibular and visual responses in human posterior insular cortex. *Journal of Neurophysiology* 112:2481–2491.
- Fries P (2005) A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9:474–480.
- Fries P (2015) Rhythms For Cognition: Communication Through Coherence. *Neuron* 88:220–235.
- Froesel M, Cappe C, Ben Hamed S (2021) A multisensory perspective onto primate pulvinar functions. *Neurosci Biobehav Rev* 125:231–243.
- Froesel M, Gacoin M, Clavagnier S, Hauser M, Goudard Q, Ben Hamed S (2022a) Macaque amygdala, claustrum and pulvinar support the cross-modal association of social audio-visual stimuli based on meaning. *bioRxiv:2022.09.28.509981*.
- Froesel M, Gacoin M, Clavagnier S, Hauser M, Goudard Q, Ben Hamed S (2022b) Socially meaningful visual context either enhances or inhibits vocalisation processing in the macaque brain. *Nature Communications* 13:4886.
- Fu K-MG, Johnston TA, Shah AS, Arnold L, Smiley J, Hackett TA, Garraghty PE, Schroeder CE (2003) Auditory Cortical Neurons Respond to Somatosensory Stimulation. *J Neurosci* 23:7510.
- Fuster JM, Bodner M, Kroger JK (2000) Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 405:347–351.
- Gamberini M, Passarelli L, Impieri D, Worthy KH, Burman KJ, Fattori P, Galletti C, Rosa MGP, Bakola S (2020) Thalamic afferents emphasize the different functions of macaque precuneate areas. *Brain Structure and Function* 225:853–870.
- Gattass R, Oswaldo-Cruz E, Sousa APB (1979) Visual receptive fields of units in the pulvinar of cebus monkey. *Brain Res* 160:413–430.
- Gattass R, Soares SC, Lima B (2018) *The pulvinar thalamic nucleus of non-human primates: Architectonic and functional subdivisions*, Springer.

- Gattass R, Sousa APB, Oswaldo-Cruz E (1978) Single unit response types in the pulvinar of the cebus monkey to multisensory stimulation. *Brain Res* 158:75–87.
- Ghazanfar AA, Chandrasekaran C, Logothetis NK (2008) Interactions between the Superior Temporal Sulcus and Auditory Cortex Mediate Dynamic Face/Voice Integration in Rhesus Monkeys. *J Neurosci* 28:4457.
- Ghazanfar AA, Schroeder CE (2006) Is neocortex essentially multisensory? *Trends Cogn Sci* 10:278–285.
- Giard MH, Peronnet F (1999) Auditory-visual integration during multimodal object recognition in humans: a behavioral and electrophysiological study. *J Cogn Neurosci* 11:473–490.
- Gifford GW, Cohen YE (2004) Effect of a Central Fixation Light on Auditory Spatial Responses in Area LIP. *Journal of Neurophysiology* 91:2929–2933.
- Giray M, Ulrich R (1993) Motor coactivation revealed by response force in divided and focused attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 19:1278–1291.
- Gonzales MG, Backer KC, Mandujano B, Shahin AJ (2021) Rethinking the Mechanisms Underlying the McGurk Illusion. *Front Hum Neurosci* 15:616049.
- Gottlieb JP, Kusunoki M, Goldberg ME (1998) The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature* 391:481–484.
- Grant KW, Walden BE, Seitz PF (1998) Auditory-visual speech recognition by hearing-impaired subjects: consonant recognition, sentence recognition, and auditory-visual integration. *J Acoust Soc Am* 103:2677–2690.
- Grunewald A, Linden JF, Andersen RA (1999) Responses to Auditory Stimuli in Macaque Lateral Intraparietal Area I. Effects of Training. *Journal of Neurophysiology* 82:330–342.
- Gruters K, Groh J (2012) Sounds and beyond: multisensory and other non-auditory signals in the inferior colliculus. *Frontiers in Neural Circuits* 6 Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncir.2012.00096>.
- Gutierrez C, Cola MG, Seltzer B, Cusick C (2000) Neurochemical and connectional organization of the dorsal pulvinar complex in monkeys. *J Comp Neurol* 419:61–86.
- Hackett TA, De La Mothe LA, Ulbert I, Karmos G, Smiley J, Schroeder CE (2007) Multisensory convergence in auditory cortex, II. Thalamocortical connections of the caudal superior temporal plane. *Journal of Comparative Neurology* 502:924–952.
- Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1998a) Subdivisions of auditory cortex and ipsilateral cortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 394:475–495.
- Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1998b) Thalamocortical connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 400:271–286.
- Hackett TA, Stepniewska I, Kaas JH (1999) Callosal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *European Journal of Neuroscience* 11:856–866.

- Hayden BY, Nair AC, McCoy AN, Platt ML (2008) Posterior cingulate cortex mediates outcome-contingent allocation of behavior. *Neuron* 60:19–25.
- Hayden BY, Smith DV, Platt ML (2009) Electrophysiological correlates of default-mode processing in macaque posterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:5948–5953.
- Heeringa AN, Wu C, Shore SE (2018) Multisensory Integration Enhances Temporal Coding in Ventral Cochlear Nucleus Bushy Cells. *J Neurosci* 38:2832.
- Herreras O (2016) Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings. *Front Neural Circuits* 10.
- Hickok G, Buchsbaum B, Humphries C, Muftuler T (2003) Auditory-motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *J Cogn Neurosci* 15:673–682.
- Hikosaka K, Iwai E, Saito H, Tanaka K (1988) Polysensory properties of neurons in the anterior bank of the caudal superior temporal sulcus of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* 60:1615–1637.
- Hirst RJ, McGovern DP, Setti A, Shams L, Newell FN (2020) What you see is what you hear: Twenty years of research using the Sound-Induced Flash Illusion. *Neurosci Biobehav Rev* 118:759–774.
- Homae F, Hashimoto R, Nakajima K, Miyashita Y, Sakai KL (2002) From Perception to Sentence Comprehension: The Convergence of Auditory and Visual Information of Language in the Left Inferior Frontal Cortex. *NeuroImage* 16:883–900.
- Homman-Ludiye J, Bourne JA (2019) The medial pulvinar: function, origin and association with neurodevelopmental disorders. *J Anat* 235:507–520.
- Homman-Ludiye J, Mundinano IC, Kwan WC, Bourne JA (2020) Extensive Connectivity Between the Medial Pulvinar and the Cortex Revealed in the Marmoset Monkey. *Cerebral Cortex* 30:1797–1812.
- Hughes HC, Reuter-Lorenz PA, Nozawa G, Fendrich R (1994) Visual-auditory interactions in sensorimotor processing: saccades versus manual responses. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20:131–153.
- Isbell LA (2006) Snakes as agents of evolutionary change in primate brains. *J Hum Evol* 51:1–35.
- Itaya SK, Van Hoesen GW (1983) Retinal projections to the inferior and medial pulvinar nuclei in the Old-World monkey. *Brain Res* 269:223–230.
- Iyengar S, Qi H-X, Jain N, Kaas JH (2007) Cortical and thalamic connections of the representations of the teeth and tongue in somatosensory cortex of new world monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 501:95–120.
- Jack CE, Thurlow WR (1973) Effects of degree of visual association and angle of displacement on the “ventriloquism” effect. *Percept Mot Skills* 37:967–979.
- Jensen O, Bonnefond M, Marshall TR, Tiesinga P (2015) Oscillatory mechanisms of feedforward and feedback visual processing. *Trends in Neurosciences* 38:192–194.
- Jiang H, Lepore F, Ptito M, Guillemot J-P (1994) Sensory modality distribution in the anterior ectosylvian cortex (AEC) of cats. *Experimental Brain Research* 97:404–414.

- Jones EG, Burton H (1976) A projection from the medial pulvinar to the amygdala in primates. *Brain Res* 104:142–147.
- Jones JA, Callan DE (2003) Brain activity during audiovisual speech perception: an fMRI study of the McGurk effect. *Neuroreport* 14:1129–1133.
- Jordan TR, Bevan K (1997) Seeing and hearing rotated faces: influences of facial orientation on visual and audiovisual speech recognition. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 23:388–403.
- Joseph JP, Barone P (1987) Prefrontal unit activity during a delayed oculomotor task in the monkey. *Exp Brain Res* 67:460–468.
- Juan C (2017) Complexité de l'intégration multisensorielle chez le primate humain et non humain : du comportement à l'électrophysiologie corticale et sous corticale.
- Kaas J, Morel A (1993) Connections of visual areas of the upper temporal lobe of owl monkeys: the MT crescent and dorsal and ventral subdivisions of FST. *J Neurosci* 13:534.
- Kaiser M, Senkowski D, Busch NA, Balz J, Keil J (2019) Single trial prestimulus oscillations predict perception of the sound-induced flash illusion. *Sci Rep* 9.
- Kaiser M, Senkowski D, Keil J (2021) Mediofrontal theta-band oscillations reflect top-down influence in the ventriloquist illusion. *Hum Brain Mapp* 42:452–466.
- Kajikawa Y, Schroeder CE (2011) How local is the local field potential? *Neuron* 72:847–858.
- Kamke MR, Vieth HE, Cottrell D, Mattingley JB (2012) Parietal disruption alters audiovisual binding in the sound-induced flash illusion. *Neuroimage* 62:1334–1341.
- Kastner S, Fiebelkorn IC, Eradath MK (2020) Dynamic pulvino-cortical interactions in the primate attention network. *Curr Opin Neurobiol* 65:10–19.
- Kawakami S, Otsuka S (2021) Multisensory processing in Autism Spectrum Disorders. In: *Autism Spectrum Disorders*, Andreas M. Grabrucker., pp 43–54. Exon Publications.
- Kayser C, Lakatos P, Meredith MA (2011) Cellular physiology of cortical multisensory processing. In: *The New Handbook of Multisensory Processing*, B. E. Stein., pp 115–134. The MIT Press.
- Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S (2010) Visual Enhancement of the Information Representation in Auditory Cortex. *Current Biology* 20:19–24.
- Kayser C, Petkov CI, Logothetis NK (2008) Visual modulation of neurons in auditory cortex. *Cereb Cortex* 18:1560–1574.
- Kayser C, Petkov CI, Logothetis NK (2009) Multisensory interactions in primate auditory cortex: fMRI and electrophysiology. *Hearing Research* 258:80–88.
- Keil J (2020) Double Flash Illusions: Current Findings and Future Directions. *Front Neurosci* 14.
- Keil J, Müller N, Hartmann T, Weisz N (2014) Prestimulus beta power and phase synchrony influence the sound-induced flash illusion. *Cereb Cortex* 24:1278–1288.
- Keil J, Senkowski D (2017) Individual Alpha Frequency Relates to the Sound-Induced Flash Illusion. *Multisens Res* 30:565–578.

- Keough M, Derrick D, Gick B (2019) Cross-modal effects in speech perception. *Annu Rev Linguist* 5:49–66.
- Khalsa S, Mayhew SD, Chechlacz M, Bagary M, Bagshaw AP (2014) The structural and functional connectivity of the posterior cingulate cortex: comparison between deterministic and probabilistic tractography for the investigation of structure-function relationships. *Neuroimage* 102:118–127.
- Kimura A, Hamada Y, Kawai Y, Tamai Y (1996) Sensory response properties of cortical neurons in the anterior ectosylvian sulcus of cats: intracellular recording and labeling. *Neuroscience Research* 26:357–367.
- Kitagawa N, Ichihara S (2002) Hearing visual motion in depth. *Nature* 416:172–174.
- Kolb B, Pellis S, Robinson TE (2004) Plasticity and functions of the orbital frontal cortex. *Brain and Cognition* 55:104–115.
- Komura Y, Nikkuni A, Hirashima N, Uetake T, Miyamoto A (2013) Responses of pulvinar neurons reflect a subject's confidence in visual categorization. *Nat Neurosci* 16:749–755.
- Komura Y, Tamura R, Uwano T, Nishijo H, Ono T (2005) Auditory thalamus integrates visual inputs into behavioral gains. *Nature Neuroscience* 8:1203–1209.
- Körding KP, Beierholm U, Ma WJ, Quartz S, Tenenbaum JB, Shams L (2007) Causal Inference in Multisensory Perception. *PLOS ONE* 2:e943.
- Korzeniewska E (1987) Multisensory convergence in the thalamus of the pigeon (*Columba livia*). *Neuroscience Letters* 80:55–60.
- Kuo M-F, Nitsche MA (2015) Exploring prefrontal cortex functions in healthy humans by transcranial electrical stimulation. *Neuroscience Bulletin* 31:198–206.
- Kusunoki M, Gottlieb J, Goldberg ME (2000) The lateral intraparietal area as a salience map: the representation of abrupt onset, stimulus motion, and task relevance. *Vision Research* 40:1459–1468.
- Lakatos P, Chen CM, O'Connell MN, Mills A, Schroeder CE (2007) Neuronal Oscillations and Multisensory Interaction in Primary Auditory Cortex. *Neuron* 53:279–292.
- Lakatos P, O'Connell MN, Barczak A (2016) Pondering the Pulvinar. *Neuron* 89:5–7.
- Leech R, Sharp DJ (2013) The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137:12–32.
- Leh SE, Chakravarty MM, Ptito A (2008) The connectivity of the human pulvinar: a diffusion tensor imaging tractography study. *Int J Biomed Imaging*.
- Leinonen L, Hyvärinen J, Nyman G, Linnankoski I (1979) I. Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. *Exp Brain Res* 34:299–320.
- Leminen A, Verwoert M, Moisala M, Salmela V, Wikman P, Alho K (2020) Modulation of Brain Activity by Selective Attention to Audiovisual Dialogues. *Front Neurosci* 14.

- Lewis JW, Van Essen DC (2000a) Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology* 428:112–137.
- Lewis JW, Van Essen DC (2000b) Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *Journal of Comparative Neurology* 428:79–111.
- Lin Y, Ding H, Zhang Y (2020) Multisensory Integration of Emotion in Schizophrenic Patients. *Multisensory Research* 33:865–901.
- Linden JF, Grunewald A, Andersen RA (1999) Responses to Auditory Stimuli in Macaque Lateral Intraparietal Area II. Behavioral Modulation. *Journal of Neurophysiology* 82:343–358.
- Lu L, Zhang G, Xu J, Liu B (2018) Semantically Congruent Sounds Facilitate the Decoding of Degraded Images. *Neuroscience* 377:12–25.
- Lüttke CS, Ekman M, van Gerven MAJ, de Lange FP (2016) McGurk illusion recalibrates subsequent auditory perception. *Sci Rep* 6:32891.
- Maier RS, Hori E, Tomaz C, Ono T, Nishijo H (2010) The monkey pulvinar neurons differentially respond to emotional expressions of human faces. *Behav Brain Res* 215:129–135.
- Mallick DB, Magnotti JF, Beauchamp MS (2015) Variability and stability in the McGurk effect: contributions of participants, stimuli, time, and response type. *Psychon Bull Rev* 22:1299–1307.
- Martínez A, Tobe RH, Gaspar PA, Malinsky D, Dias EC, Sehatpour P, Lakatos P, Patel GH, Bermudez DH, Silipo G, Javitt DC (2022) Disease-Specific Contribution of Pulvinar Dysfunction to Impaired Emotion Recognition in Schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 15 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2021.787383>.
- Martinovic J, Busch NA (2010) High frequency oscillations as a correlate of visual perception. *Int J Psychophysiol* 79:32–38.
- Martuzzi R, Murray MM, Michel CM, Thiran J-P, Maeder PP, Clarke S, Meuli RA (2007) Multisensory Interactions within Human Primary Cortices Revealed by BOLD Dynamics. *Cerebral Cortex* 17:1672–1679.
- Mathers LH, Rapisardi SC (1973) Visual and somatosensory receptive fields of neurons in the squirrel monkey pulvinar. *Brain Res* 64:65–83.
- Matsumoto N, Minamimoto T, Graybiel AM, Kimura M (2001) Neurons in the Thalamic CM-Pf Complex Supply Striatal Neurons With Information About Behaviorally Significant Sensory Events. *Journal of Neurophysiology* 85:960–976.
- Mazzoni A, Logothetis NK, Panzeri S (2013) The information content of Local Field Potentials: experiments and models. In: *Principles of neural coding*, pp 411–429.
- Mazzoni A, Panzeri S, Logothetis NK, Brunel N (2008) Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons. *PLoS Comput Biol* 4:e1000239.

- McCoy AN, Crowley JC, Haghigian G, Dean HL, Platt ML (2003) Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron* 40:1031–1040.
- McCoy AN, Platt ML (2005) Expectations and outcomes: decision-making in the primate brain. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 191:201–211.
- McGovern DP, Roudaia E, Stapleton J, McGinnity TM, Newell FN (2014) The sound-induced flash illusion reveals dissociable age-related effects in multisensory integration. *Front Aging Neurosci* 6:250.
- McGurk H, MacDonald J (1976) Hearing lips and seeing voices. *Nature* 264:746–748.
- McHaffie JG, Kruger L, Clemo HR, Stein BE (1988) Corticothalamic and corticotectal somatosensory projections from the anterior ectosylvian sulcus (SIV cortex) in neonatal cats: An anatomical demonstration with HRP and 3H-leucine. *Journal of Comparative Neurology* 274:115–126.
- Mejias JF, Murray JD, Kennedy H, Wang X-J (2016) Feedforward and feedback frequency-dependent interactions in a large-scale laminar network of the primate cortex. *Sci Adv* 2:e1601335.
- Meng H, Angelaki DE (2010) Responses of ventral posterior thalamus neurons to three-dimensional vestibular and optic flow stimulation. *J Neurophysiol* 103:817–826.
- Meredith MA, Stein BE (1983) Interactions among converging sensory inputs in the superior colliculus. *Science* 221:389–391.
- Meredith MA, Stein BE (1986) Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol* 56:640–662.
- Mesulam M-M (1981) A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology* 10:309–325.
- Mesulam M-M (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology* 28:597–613.
- Mesulam MM, Nobre AC, Kim Y-H, Parrish TB, Gitelman DR (2001) Heterogeneity of Cingulate Contributions to Spatial Attention. *Neuroimage* 13.
- Michalareas G, Vezoli J, van Pelt S, Schoffelen J-M, Kennedy H, Fries P (2016) Alpha-Beta and Gamma Rhythms Subserve Feedback and Feedforward Influences among Human Visual Cortical Areas. *Neuron* 89:384–397.
- Miller J (1982) Divided attention: evidence for coactivation with redundant signals. *Cogn Psychol* 14:247–279.
- Minciacchi D, Tassinari G, Antonini A (1987) Visual and somatosensory integration in the anterior ectosylvian cortex of the cat. *Brain Research* 410:21–31.
- Mishra J, Martinez A, Hillyard SA (2013) Audition influences color processing in the sound-induced visual flash illusion. *Vision Res* 93:74–79.
- Molholm S, Ritter W, Murray MM, Javitt DC, Schroeder CE, Foxe JJ (2002) Multisensory auditory-visual interactions during early sensory processing in humans: a high-density electrical mapping study. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:115–128.

- Moore B, Li K, Kaas JH, Liao C-C, Boal AM, Mavity-Hudson J, Casagrande V (2019) Cortical projections to the two retinotopic maps of primate pulvinar are distinct. *Journal of Comparative Neurology* 527:577–588.
- Mucke L, Norita M, Benedek G, Creutzfeldt O (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* 46:1–11.
- Mufson EJ, Mesulam MM (1984) Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *Journal of Comparative Neurology* 227:109–120.
- Muller A-M, Dalal TC, Stevenson RA (2021) Schizotypal personality traits and multisensory integration: An investigation using the McGurk effect. *Acta Psychol (Amst)* 218:103354.
- Munhall KG, Gribble P, Sacco L, Ward M (1996) Temporal constraints on the McGurk effect. *Percept Psychophys* 58:351–362.
- Nath AR, Beauchamp MS (2012) A neural basis for interindividual differences in the McGurk effect, a multisensory speech illusion. *Neuroimage* 59:781–787.
- Nguyen MN, Hori E, Matsumoto J, Tran AH, Nishijo H (2013) Neuronal responses to face-like stimuli in the monkey pulvinar. *Eur J Neurosci* 37:35–51.
- Noppeney U (2021) Solving the causal inference problem. *Trends in Cognitive Sciences* 25:1013–1014.
- Norita M, Mucke L, Benedek G, Albowitz B, Katoh Y, Creutzfeldt OD (1986) Connections of the anterior ectosylvian visual area (AEV). *Exp Brain Res* 62:225–240.
- O’Brien BJ, Abel PL, Olavarria JF (2001) The retinal input to calbindin-D28k-defined subdivisions in macaque inferior pulvinar. *Neuroscience Letters* 312:145–148.
- Olson CR, Graybiel AM (1987) Ectosylvian visual area of the cat: Location, retinotopic organization, and connections. *Journal of Comparative Neurology* 261:277–294.
- Olson CR, Musil SY, Goldberg ME (1993) Posterior Cingulate Cortex and Visuospatial Cognition: Properties of Single Neurons in the Behaving Monkey. In: *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*, pp 366–380.
- Olson CR, Musil SY, Goldberg ME (1996) Single neurons in posterior cingulate cortex of behaving macaque: eye movement signals. *J Neurophysiol* 76:3285–3300.
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M (2010) FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data Baillet S, ed. *Computational Intelligence and Neuroscience* 2011:156869.
- Pandya DN, Van Hoesen GW, Mesulam M-M (1981) Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 142:319–330.
- Papoutsis M, de Zwart JA, Jansma JM, Pickering MJ, Bednar JA, Horwitz B (2009) From Phonemes to Articulatory Codes: An fMRI Study of the Role of Broca’s Area in Speech Production. *Cerebral Cortex* 19:2156–2165.

- Park H, Kayser C (2021) The Neurophysiological Basis of the Trial-Wise and Cumulative Ventriloquism Aftereffects. *J Neurosci* 41:1068–1079.
- Pavão R, Piette CE, Lopes-dos-Santos V, Katz DB, Tort ABL (2014) Local Field Potentials in the Gustatory Cortex Carry Taste Information. *J Neurosci* 34:8778.
- Paxinos G, Huang X-F, Toga AW (2000) *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press.
- Pearson JM, Hayden BY, Raghavachari S, Platt ML (2009) Neurons in posterior cingulate cortex signal exploratory decisions in a dynamic multioption choice task. *Curr Biol* 19:1532–1537.
- Pearson JM, Heilbronner SR, Barack DL, Hayden BY, Platt ML (2011) Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci* 15:143–151.
- Pesaran B (2010) Neural correlations, decisions, and actions. *Curr Opin Neurobiol* 20:166–171.
- Petrides M, Pandya DN (1988) Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology* 273:52–66.
- Plakke B, Diltz MD, Romanski LM (2013) Coding of vocalizations by single neurons in ventrolateral prefrontal cortex. *Hearing Research* 305:135–143.
- Plakke B, Romanski LM (2014) Auditory connections and functions of prefrontal cortex. *Front Neurosci* 8.
- Plass J, Brang D (2021) Multisensory stimuli shift perceptual priors to facilitate rapid behavior. *Sci Rep* 11:23052.
- Quax S, Jensen O, Tiesinga P (2017) Top-down control of cortical gamma-band communication via pulvinar induced phase shifts in the alpha rhythm. *PLOS Computational Biology* 13:e1005519.
- Raichle ME (2015) The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 38:433–447.
- Rennig J, Wegner-Clemens K, Beauchamp MS (2020) Face viewing behavior predicts multisensory gain during speech perception. *Psychon Bull Rev* 27:70–77.
- Rimsky-Robert D, Störmer V, Sackur J, Sergent C (2019) Retrospective auditory cues can improve detection of near-threshold visual targets. *Sci Rep* 9:18966.
- Rockland KS, Ojima H (2003) Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *International Journal of Psychophysiology* 50:19–26.
- Rodgers KM, Benison AM, Klein A, Barth DS (2008) Auditory, Somatosensory, and Multisensory Insular Cortex in the Rat. *Cerebral Cortex* 18:2941–2951.
- Rohe T, Ehlis A-C, Noppeney U (2019) The neural dynamics of hierarchical Bayesian causal inference in multisensory perception. *Nature Communications* 10:1907.
- Rohe T, Noppeney U (2015) Cortical Hierarchies Perform Bayesian Causal Inference in Multisensory Perception. *PLOS Biology* 13:e1002073.
- Rohe T, Noppeney U (2016) Distinct Computational Principles Govern Multisensory Integration in Primary Sensory and Association Cortices. *Current Biology* 26:509–514.

- Rohe T, Noppeney U (2018) Reliability-Weighted Integration of Audiovisual Signals Can Be Modulated by Top-down Attention. *eNeuro* 5:ENEURO.0315-17.2018.
- Romanski LM (2007) Representation and Integration of Auditory and Visual Stimuli in the Primate Ventral Lateral Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex* 17:i61–i69.
- Romanski LM, Averbeck BB, Diltz M (2005) Neural Representation of Vocalizations in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology* 93:734–747.
- Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS (1997) Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 379:313–332.
- Romanski LM, Hwang J (2012) Timing of audiovisual inputs to the prefrontal cortex and multisensory integration. *Neuroscience* 214:36–48.
- Romanski LM, Tian B, Fritz J, Mishkin M, Goldman-Rakic PS, Rauschecker JP (1999) Dual streams of auditory afferents target multiple domains in the primate prefrontal cortex. *Nature Neuroscience* 2:1131–1136.
- Ross LA, Saint-Amour D, Leavitt VM, Javitt DC, Foxe JJ (2007) Do you see what I am saying? Exploring visual enhancement of speech comprehension in noisy environments. *Cereb Cortex* 17:1147–1153.
- Rouger J, Lagleyre S, Fraysse B, Deneve S, Deguine O, Barone P (2007) Evidence that cochlear-implanted deaf patients are better multisensory integrators. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:7295–7300.
- Rowland BA, Quessy S, Stanford TR, Stein BE (2007) Multisensory integration shortens physiological response latencies. *J Neurosci* 27:5879–5884.
- Rushworth MFS, Kennerley SW, Walton ME (2005) Cognitive Neuroscience: Resolving Conflict in and over the Medial Frontal Cortex. *Current Biology* 15:R54–R56.
- Rushworth MFS, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 8:410–417.
- Ruth Clemo H, Sharma GK, Allman BL, Alex Meredith M (2008) Auditory projections to extrastriate visual cortex: connectional basis for multisensory processing in ‘unimodal’ visual neurons. *Experimental Brain Research* 191:37–47.
- Saalmann YB, Kastner S (2009) Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Curr Opin Neurobiol* 19:408–414.
- Saalmann YB, Kastner S (2011) Cognitive and Perceptual Functions of the Visual Thalamus. *Neuron* 71:209–223.
- Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S (2012) The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science* 337:753–756.
- Sabra Z, Bonilha L, Naselaris T (2020) Spectral Encoding of Seen and Attended Object Categories in the Human Brain. *J Neurosci* 40:327.

- Saleem KS, Logothetis NK (2007) A combined MRI and Histology Atlas of the Rhesus monkey Brain in Stereotaxic Coordinates, Elsevier.
- Schadow J, Lenz D, Thierig S, Busch NA, Fründ I, Herrmann CS (2007) Stimulus intensity affects early sensory processing: Sound intensity modulates auditory evoked gamma-band activity in human EEG. *Int J Psychophysiol* 65:152–161.
- Schall J, Morel A, King D, Bullier J (1995) Topography of visual cortex connections with frontal eye field in macaque: convergence and segregation of processing streams. *J Neurosci* 15:4464.
- Schroeder CE, Lindsley RW, Specht C, Marcovici A, Smiley JF, Javitt DC (2001) Somatosensory Input to Auditory Association Cortex in the Macaque Monkey. *Journal of Neurophysiology* 85:1322–1327.
- Schürmann M, Caetano G, Hlushchuk Y, Jousmäki V, Hari R (2006) Touch activates human auditory cortex. *NeuroImage* 30:1325–1331.
- Sekiyama K, Kanno I, Miura S, Sugita Y (2003) Auditory-visual speech perception examined by fMRI and PET. *Neurosci Res* 47:277–287.
- Selemon L, Goldman-Rakic P (1988) Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 8:4049.
- Seltzer B, Pandya DN (1978) Afferent cortical connections and architectonics of the superior temporal sulcus and surrounding cortex in the rhesus monkey. *Brain Research* 149:1–24.
- Seltzer B, Pandya DN (1994) Parietal, temporal, and occipital projections to cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey: A retrograde tracer study. *Journal of Comparative Neurology* 343:445–463.
- Senkowski D, Herrmann CS (2002) Effects of task difficulty on evoked gamma activity and ERPs in a visual discrimination task. *Clin Neurophysiol* 113:1742–1753.
- Shams L, Beierholm UR (2010) Causal inference in perception. *Trends in Cognitive Sciences* 14:425–432.
- Shams L, Kamitani Y, Shimojo S (2000) Illusions. What you see is what you hear. *Nature* 408:788.
- Shams L, Kamitani Y, Shimojo S (2002) Visual illusion induced by sound. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:147–152.
- Shams L, Ma WJ, Beierholm U (2005) Sound-induced flash illusion as an optimal percept. *Neuroreport* 16:1923–1927.
- Sharott A (2013) Local Field Potential, Methods of Recording. In: *Encyclopedia of Computational Neuroscience* (Jaeger D, Jung R, eds), pp 1–3. New York, NY: Springer New York. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_723-1.
- Sherman SM (2016) Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci* 19:533–541.

- Sherman SM (2017) Functioning of Circuits Connecting Thalamus and Cortex. *Compr Physiol* 7:713–739.
- Sherman SM, Guillery RW (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357:1695–1708.
- Shinder ME, Newlands SD (2014) Sensory convergence in the parieto-insular vestibular cortex. *Journal of Neurophysiology* 111:2445–2464.
- Shipp S (2001) Corticopulvinar connections of areas V5, V4, and V3 in the macaque monkey: a dual model of retinal and cortical topographies. *J Comp Neurol* 439:469–490.
- Siemann JK, Veenstra-VanderWeele J, Wallace MT (2020) Approaches to Understanding Multisensory Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Autism Research* 13:1430–1449.
- Simos PG, Papanikolaou E, Sakkalis E, Micheloyannis S (2002) Modulation of gamma-band spectral power by cognitive task complexity. *Brain Topogr* 14:191–196.
- Small DM, Gitelman DR, Gregory MD, Nobre AC, Parrish TB, Mesulam M-M (2003) The posterior cingulate and medial prefrontal cortex mediate the anticipatory allocation of spatial attention. *Neuroimage* 18:633–641.
- Smiley JF, Hackett TA, Ulbert I, Karmas G, Lakatos P, Javitt DC, Schroeder CE (2007) Multisensory convergence in auditory cortex, I. Cortical connections of the caudal superior temporal plane in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology* 502:894–923.
- Snow JC, Allen HA, Rafal RD, Humphreys GW (2009) Impaired attentional selection following lesions to human pulvinar: evidence for homology between human and monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:4054–4059.
- Soares JG, Gattass R, Sousa AP, Rosa MG, Fiorani Jr M, Brandão BL (2001) Connectional and neurochemical subdivisions of the pulvinar in Cebus monkeys. *Vis Neurosci* 18:25–41.
- Stacey JE, Howard CJ, Mitra S, Stacey PC (2020) Audio-visual integration in noise: Influence of auditory and visual stimulus degradation on eye movements and perception of the McGurk effect. *Atten Percept Psychophys* 82:3544–3557.
- Stein BE, Meredith MA (1993) *The merging of the Senses*, The MIT Press.
- Stein BE, Stanford TR, Ramachandran R, Perrault Jr TJ, Rowland BA (2009) Challenges in quantifying multisensory integration: alternative criteria, models, and inverse effectiveness. *Exp Brain Res* 198:113–126.
- Stekelenburg JJ, Vroomen J (2005) An event-related potential investigation of the time-course of temporal ventriloquism. *Neuroport* 16:641–644.
- Stepniewska I (2004) The pulvinar complex. In: *The primate visual system*, CRC Press., pp 53–80.
- Su W, Guo Q, Li Y, Zhang K, Zhang Y, Chen Q (2020) Momentary lapses of attention in multisensory environment. *Cortex* 131:195–209.

- Sugihara T, Diltz MD, Averbeck BB, Romanski LM (2006) Integration of Auditory and Visual Communication Information in the Primate Ventrolateral Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 26:11138–11147.
- Sumbly WH, Pollack I (1954) visual contribution to speech intelligibility in noise. *J Acoust Soc Am* 26:212–215.
- Trojanowski JQ, Jacobson S (1974) Medial pulvinar afferents to frontal eye fields in rhesus monkey demonstrated by horseradish peroxidase. *Brain Res* 80:395–411.
- Trojanowski JQ, Jacobson S (1975) Peroxidase labeled subcortical afferents to pulvinar in rhesus monkey. *Brain Res* 97:144–150.
- Trojanowski JQ, Jacobson S (1976) Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 169:371–392.
- Trojanowski JQ, Jacobson S (1977) The morphology and laminar distribution of cortico-pulvinar neurons in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 28:51–62.
- van de Rijt LPH, Roye A, Mylanus EAM, van Opstal AJ, van Wanrooij MM (2019) The Principle of Inverse Effectiveness in Audiovisual Speech Perception. *Front Hum Neurosci* 13.
- van Kerkoerle T, Self MW, Dagnino B, Gariel-Mathis M-A, Poort J, van der Togt C, Roelfsem PR (2014) Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:14332–14341.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Nguyen M, Hori E, Maior RS, Tomaz C, Tran AH, Ono T, Nishijo H (2013) Pulvinar neurons reveal neurobiological evidence of past selection for rapid detection of snakes. *PNAS* 110:19000–19005.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Quang Le V, Hori E, Tran AH, Maior RS, Tomaz C, Ono T, Nishijo H (2014) Monkey pulvinar neurons fire differentially to snake postures. *PLOS ONE* 9:e114258.
- Van Le Q, Isbell LA, Matsumoto J, Quang Le V, Nishimauru H, Hori E, Maior RS, Tomaz C, Ono T, Nishijo H (2016) Snakes elicit earlier, and monkey faces, later, gamma oscillations in macaque pulvinar neurons. *Sci Rep* 6:20595–20605.
- Verhaar E, Medendorp WP, Hunnius S, Stapel JC (2022) Bayesian causal inference in visuotactile integration in children and adults. *Developmental Science* 25:e13184.
- Vittek A-L, Juan C, Nowak LG, Girard P, Cappe C (2022) Multisensory integration in neurons of the medial pulvinar of macaque monkey. *Cerebral Cortex*:bhac337.
- Vogt BA (2005) Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6:533–544.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR (1992) Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2:435–443.
- Vogt BA, Hof P, Vogt L (2004) Cingulate Gyrus. In: *The Human Nervous System*, pp 915–949.
- Vogt BA, Rosene DL, Pandya DN (1979) Thalamic and Cortical Afferents Differentiate Anterior from Posterior Cingulate Cortex in the Monkey. *Science* 204:205–207.

- Vogt BA, Vogt L, Laureys S (2006) Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 29:452–466.
- Vroomen J, De Gelder B, Vroomen J (2004) Temporal ventriloquism: sound modulates the flash-lag effect. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 30:513–518.
- Wahn B, Schmitz L, Kingstone A, Böckler-Raettig A (2021) When eyes beat lips: speaker gaze affects audiovisual integration in the McGurk illusion. *Psychol Res*.
- Wallace MT, Carriere BN, Perrault TJ, Vaughan JW, Stein BE (2006) The Development of Cortical Multisensory Integration. *J Neurosci* 26:11844.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE (1992) Integration of multiple sensory modalities in cat cortex. *Experimental Brain Research* 91:484–488.
- Wallace MT, Meredith MA, Stein BE (1993) Converging influences from visual, auditory, and somatosensory cortices onto output neurons of the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology* 69:1797–1809.
- Wallace MT, Wilkinson LK, Stein BE (1996) Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *J Neurophysiol* 76:1246–1266.
- Wang Y, Celebrini S, Trotter Y, Barone P (2008) Visuo-auditory interactions in the primary visual cortex of the behaving monkey: Electrophysiological evidence. *BMC Neurosci* 9:79–94.
- Ward R, Arend I (2007) An object-based frame of reference within the human pulvinar. *Brain J Neurol* 130:2462–2469.
- Ward R, Calder AJ, Parker M, Arend I (2007) Emotion recognition following human pulvinar damage. *Neuropsychologia* 45:1973–1978.
- Ward R, Danziger S, Bamford S (2005) Response to visual threat following damage to the pulvinar. *Curr Biol* 15:571–573.
- Webster MJ, Bachevalier J, Ungerleider LG (1994) Connections of Inferior Temporal Areas TEO and TE with Parietal and Frontal Cortex in Macaque Monkeys. *Cerebral Cortex* 4:470–483.
- Wilke M, Mueller K-M, Leopold DA (2009) Neural activity in the visual thalamus reflects perceptual suppression. *PNAS* 106:9465–9470.
- Wilke M, Schneider L, Dominguez-Vargas A-U, Schmidt-Samoa C, Miloserdov K, Nazzari A, Dechent P, Cabral-Calderin Y, Scherberger H, Kagan I, Bähr M (2018) Reach and grasp deficits following damage to the dorsal pulvinar. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 99:135–149.
- Wilke M, Turchi J, Smith K, Mishkin M, Leopold DA (2010) Pulvinar inactivation disrupts selection of movement plans. *J Neurosci* 30:8650–8659.
- Wilson Fraser A. W., Scallan P., Goldman-Rakic Patricia S. (1993) Dissociation of Object and Spatial Processing Domains in Primate Prefrontal Cortex. *Science* 260:1955–1958.
- Xu Jiang, Gannon Patrick J., Emmorey Karen, Smith Jason F., Braun Allen R. (2009) Symbolic gestures and spoken language are processed by a common neural system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106:20664–20669.

- Yeterian EH, Pandya DN (1985) Corticothalamic connections of the posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 237:408–426.
- Yeterian EH, Pandya DN (1988) Corticothalamic connections of paralimbic regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 269:130–146.
- Yeterian EH, Pandya DN (1997) Corticothalamic connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 378:562–585.
- Yirmiya R, Hocherman S (1987) Auditory- and movement-related neural activity interact in the pulvinar of the behaving rhesus monkey. *Brain Res* 402:93–102.
- Yuan P, Raz N (2014) Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: A meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 42:180–192.
- Yuan Y, Lleo Y, Daniel R, White A, Oh Y (2021) The Impact of Temporally Coherent Visual Cues on Speech Perception in Complex Auditory Environments. *Front Neurosci* 15.
- Yukie M (1995) Neural connections of auditory association cortex with the posterior cingulate cortex in the monkey. *Neurosci Res* 22:179–187.
- Zhou H, Schafer RJ, Desimone R (2016) Pulvinar-cortex interactions in vision and attention. *Neuron* 89:209–220.
- Zhou Y-D, Fuster JM (2004) Somatosensory cell response to an auditory cue in a haptic memory task. *Behav Brain Res* 153:573–578.
- Zierul B, Röder B, Tempelmann C, Bruns P, Noesselt T (2017) The role of auditory cortex in the spatial ventriloquism aftereffect. *Neuroimage* 162:257–268.

Résumé en français

Notre perception de l'environnement est multisensorielle. Le réseau anatomique impliqué dans l'intégration multisensorielle est multiple. L'objectif de cette thèse était d'étudier le rôle potentiel du gyrus cingulaire postérieur, une région corticale, et du pulvinar médian, une structure sous-corticale, dans l'intégration multisensorielle. Pour cela, des enregistrements électrophysiologiques (single-units et local field potentials, LFP) ont été réalisés dans ces deux zones, chez deux macaques, pendant une tâche de fixation avec présentation de stimuli auditifs, visuels et audiovisuels de différentes natures (serpent, macaque, bruit).

Concernant le gyrus cingulaire postérieur, l'analyse des single-units précédemment réalisée avait révélé la présence de neurones auditifs, visuels et audiovisuels. Plusieurs types de neurones audiovisuels ont été identifiés : neurones classiques (neurones bimodaux et modulateurs) et complexes, ces derniers n'ayant pas été décrits dans la littérature jusque-là. Les neurones audiovisuels complexes sont des neurones dont la réponse sensorielle dépend du stimulus présenté. Ils peuvent, par exemple, se comporter comme un neurone auditif pour un stimulus (serpent) et comme un neurone visuel pour un autre stimulus (macaque). Nous avons montré que les neurones audiovisuels dans le gyrus cingulaire postérieur sont principalement sub-additifs. L'analyse des LFP révèle que cette région reçoit des informations auditives, visuelles et audiovisuelles. L'analyse dans le domaine fréquentiel indique que ces informations sont partiellement séparées selon les bandes de fréquences. Notamment, l'information multisensorielle est largement majoritaire dans les basses fréquences, tandis qu'on retrouve plus d'informations unisensorielles à hautes fréquences.

Concernant le pulvinar médian, l'analyse des single-units révèle la présence de neurones unisensoriels et multisensoriels (classiques et complexes), réalisant de l'intégration multisensorielle. L'analyse des LFP indique que cette structure reçoit les trois informations sensorielles considérées (auditive, visuelle, audiovisuelle), l'information multisensorielle étant majoritaire dans les basses fréquences. De plus, les différences de proportion de signaux multisensoriels en entrée (LFP) et en sortie (single-units) du pulvinar médian confirment que ce noyau thalamique traite l'information avant de la renvoyer, et que son rôle ne se résume pas à un simple rôle de relai mais qu'il joue un rôle intégratif. La présence de neurones multisensoriels qualifiés de complexes, tout comme la séparation des informations sensorielles entre les bandes de fréquences sont à mettre en relation avec de possibles améliorations de l'information disponible et de sa transmission entre les différentes régions du cerveau. En effet, répartir différentes informations sur divers canaux (les fréquences) d'un seul signal (les LFP) permet de transmettre simultanément davantage d'information, voire de cibler les régions auxquelles chaque information est transmise si ces dernières n'utilisent que certains canaux.

Mots clés : single-units, local field potentials, multisensoriel, pulvinar médian, gyrus cingulaire postérieur, visuel, auditif

Résumé en anglais

Our perception of the environment is multisensory. The anatomical network involved in multisensory integration is multiple. The objective of this thesis was to study the potential role of the posterior cingulate gyrus, a cortical region, and the medial pulvinar, a subcortical structure, in multisensory integration. For this purpose, electrophysiological recordings (single-units and local field potentials, LFP) were made in these two areas, in two macaques, during a fixation task with presentation of auditory, visual and audiovisual stimuli of different natures (snake, macaque, noise).

Regarding the posterior cingulate gyrus, the previously performed single-unit analysis revealed the presence of auditory, visual and audiovisual neurons. Two types of audiovisual neurons have been identified: classical neurons (bimodal and subthreshold neurons) and complex ones, the latter not having been described in the literature so far. Complex audiovisual neurons are neurons whose sensory response depends on the presented stimulus. For example, they can behave like an auditory neuron for one stimulus (snake) and like a visual one for another stimulus (macaque). The audiovisual neurons in the PCG are predominantly sub-additive. LFP analysis reveals that this region receives auditory, visual and audiovisual information. The analysis in the frequency domain indicates that this information is partially separated according to the frequency bands. In particular, multisensory information is largely predominant at low frequencies, while more unisensory information is found in high frequencies.

Concerning the medial pulvinar, the analysis of the single-units reveals the presence of unisensory and multisensory neurons (classic and complex), performing multisensory integration. The analysis of the LFP indicates that this structure receives the three sensory information considered (auditory, visual, audiovisual), the multisensory information being predominant in the low frequencies. In addition, the differences in the proportion of multisensory signals entering (LFP) and exiting (single-units) from the medial pulvinar confirm that this thalamic nucleus processes information before sending it back, and plays not only a relay role, but also an integrative one. The presence of multisensory neurons qualified as complex, as well as the separation of sensory information between frequency bands, are related to possible improvements in the information available and its transmission between the different regions of the brain. Indeed, distributing different information on various channels (the frequencies) of a single signal (the LFP) makes it possible to transmit more information simultaneously, or even to target the regions to which each information is transmitted if each region only uses certain channels.

Key words: single-units, local field potentials, multisensory, medial pulvinar, posterior cingulate gyrus, visual, auditory